

SIB EX5696R

P071756 SM:JAW/REC

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo

domanda n° 17211097.5, pubblicazione n° 3354652

a nome di Incyte Holdings Corporation

di 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware, 19803 U.S.A.

“PIPERIDIN-4-IL AZETIDIN DERIVATI COME INIBITORI DI JAK1”

Jacopo de Benedetti
USBM-043R B

DESCRIZIONE

CAMPO TECNICO

La presente invenzione fornisce un composto che è {1- {1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin -4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il} acetoneitrile, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattamento di una malattia associata con l'attività di JAK.

FONDAMENTO

Le protein chinasi (PK) regolano diversi processi biologici inclusa la crescita, la sopravvivenza ed il differenziamento cellulare, la formazione degli organi, la morfogenesi, la neovascolarizzazione, la riparazione e la rigenerazione tissutale, tra gli altri. Le protein chinasi giocano anche ruoli specializzati in molte malattie umane incluso il cancro. Le citochine, polipeptidi o glicoproteine a basso peso molecolare, regolano molti pathway coinvolti nella risposta infiammatoria dell'ospite alla sepsi. Le citochine influenzano la differenziazione, proliferazione ed attivazione delle cellule, e possono modulare sia le risposte pro-infiammatorie sia le risposte anti-infiammatorie per consentire all'ospite di reagire in modo appropriato ai patogeni. La trasmissione del segnale di un gran numero di citochine coinvolge la famiglia delle Janus chinasi (JAKs) di proteina tirosina chinasi e di Trasduttori e Attivatori del Segnale di Trascrizione (STATs). Ci sono quattro JAK di mammifero note: JAK1 (Janus chinasi-1), JAK2, JAK3 (anche nota come Janus chinasi, leucociti; JAKL; e L-JAK), e TYK2 (protein-tirosina chinasi 2).

Risposte infiammatorie e immunitarie stimulate dalle citochine contribuiscono alla patogenesi di malattie: patologie come l'immunodeficienza combinata grave (SCID) insorge da ipoattività e soppressione del sistema immunitario, mentre una risposta immunitaria/infiammatoria iperattiva o inappropriata contribuisce alla patologia delle malattie autoimmuni (ad es., asma, lupus erythematosus sistemico, tiroidite, miocardite) e a malattie come lo scleroderma e l'osteoartrite (Ortmann, R. A., T. Cheng, *et al.* (2000) *Arthritis Res* 2(1): 16-32).

Le deficienze di espressione di membri della famiglia JAK sono associate a stati di diverse malattie. Ad esempio, i topi *Jak1*^{-/-} sono più piccoli alla nascita, non riescono a nutrirsi, e muoiono allo stadio perinatale (Rodig, S. J., M. A. Meraz, *et al.* (1998) *Cell* 93(3): 373-83). Gli embrioni murini *Jak2*^{-/-} sono anemici e muoiono intorno al

giorno 12,5 postcoitum a causa dell'assenza di una completa eritropoiesi.

Il pathway JAK/STAT, e in particolare tutti e quattro i membri della famiglia JAK, si ritiene giochino un ruolo nella patogenesi della risposta asmatica, della malattia polmonare ostruttiva cronica, della bronchite, e di altre malattie infiammatorie correlate del tratto respiratorio inferiore. Diverse citochine che trasmettono il segnale attraverso le JAK chinasi sono state correlate a malattie/condizioni infiammatorie del tratto respiratorio superiore come quelle che interessano il naso ed i seni (ad es., riniti, sinusiti) che siano o meno reazioni allergiche classiche. Il pathway JAK/STAT è stato anche implicato nelle malattie/condizioni infiammatorie degli occhi, e nelle risposte allergiche croniche.

L'attivazione di JAK/STAT nei tumori può avvenire mediante la stimolazione di citochine (e.g. IL-6 o GM-CSF) o mediante una riduzione dei soppressori endogeni della trasmissione del segnale di JAK come SOCS (soppressore del segnale di citochine) o PIAS (proteina inibitrice di STAT attivati) (Boudny, V., e Kovarik, J., *Neoplasms*. 49:349-355, 2002). L'attivazione della trasmissione del segnale di STAT, così come degli altri pathway a valle delle JAK (e.g. Akt), è stata correlata a prognosi infausta in molti tipi di cancro (Bowman, T., et al. *Oncogene* 19:2474-2488, 2000). Livelli elevati di citochine circolanti che trasmettono il segnale mediante JAK/STAT giocano un ruolo causale nella cachessia e/o nell'affaticamento cronico. Come tale, l'inibizione di JAK può essere terapeutica per il trattamento di pazienti con il cancro per ragioni che vanno oltre la potenziale attività anti-tumorale.

La tirosin chinasi JAK2 può essere di beneficio ai pazienti con disturbi mieloproliferativi, ad es. policitemia vera (PV), trombocitemia essenziale (ET), metaplasia mieloide con mielofibrosi (MMM) (Levin, et al, *Cancer Cell*, vol. 7, 2005: 387-397). L'inibizione della chinasi JAK2V617F diminuisce la proliferazione delle cellule ematopoietiche, suggerendo JAK2 come un potenziale bersaglio per l'inibizione farmacologica in pazienti con PV, ET, e MMM.

L'inibizione delle JAK può fornire benefici terapeutici in pazienti affetti da disturbi immunitari della pelle come psoriasi, e sensibilizzazione della pelle. Il mantenimento della psoriasi si ritiene che dipenda da un numero di citochine infiammatorie, in aggiunta a diverse chemochine e fattori di crescita (JCI, 113:1664-1675), molte delle

quali trasmettono il segnale mediante JAK (*Adv Pharmacol.* 2000;47:113-74).

US 2009/233903 descrive azetidina e ciclobutano derivati utili nel trattamento di malattie associate a JAK, WO 2007/117494 descrive deazapurine utili come inibitori di Janus chinasi, WO2007/070514 descrive pirrolo[2,3-b]piridine (I) eteroaril sostituite e pirrolo[2,3-b]pirimidine eteroaril sostituite utili nel trattamento di malattie relative all'attività di Janus chinasi, e WO2010/039939 (pubblicato l'8 aprile 2010) descrive composizioni per trattare malattie dell'occhio secco e altre malattie dell'occhio che utilizzano un inibitore di JAK.

Quindi, sono continuamente richiesti nuovi o migliorati agenti che inibiscono le chinasi come JAKs per sviluppare nuovi e più efficaci prodotti farmaceutici che hanno lo scopo di aumentare o sopprimere i percorsi immunitari e infiammatori (come gli agenti immunosoppressori per i trapianti di organi), e agenti per la prevenzione e il trattamento di malattie autoimmuni, malattie che comportano una risposta infiammatoria iperattiva (ad es., eczema), allergie, cancro (*ad es.*, cancro alla prostata, leucemia, mieloma multiplo), e alcune reazioni immunitarie (*ad es.*, rash cutaneo o dermatite da contatto o diarrea) causate da altri prodotti terapeutici. I composti descritti qui, le loro composizioni e i metodi descritti qui sono diretti a queste necessità e ad altri fini.

SOMMARIO

La presente invenzione fornisce, *inter alia*, un composto che è {1- {1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin -4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrile, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattamento di una malattia associata a JAK scelta tra colite ulcerosa, malattia polmonare ostruttiva cronica (COPD), pemfigo volgare, asma, lupus eritematoso sistemico, scleroderma, spondilite anchilosante, leucemia linfoblastica acuta (ALL), leucemia mielogena acuta (AML), linfoma cutaneo a cellule T (CTCL), micosi fungoide, cancro del colon, cancro colon rettale, mielofibrosi post-trombocitemia essenziale (Post-ET MF), mielofibrosi post-policitemia vera (Post-PV MF), rash acneiforme, sarcoidosi, rinite, sinusite, blefarite, congiuntivite, uveite, sclerite, irite, cachessia, sindrome della risposta infiammatoria sistemica (SIRS), e shock settico.

I dettagli di una o più forme realizzative dell'invenzione sono esposti nelle figure annesse e nella descrizione sotto. Altre caratteristiche, scopi e vantaggi dell'invenzione diventeranno evidenti dalla descrizione e dalle

figure, e dalle rivendicazioni.

BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE

FIG. 1 illustra il termogramma DSC per il prodotto dell'Esempio 358.

FIG. 2 illustra il termogramma TGA per il prodotto dell'Esempio 358.

FIG. 3 illustra il profilo XRPD per il prodotto dell'Esempio 358.

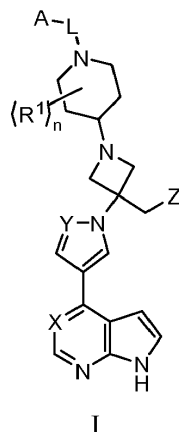
DESCRIZIONE DETTAGLIATA

La presente invenzione fornisce, *inter alia*, un composto che è {1- {1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin -4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattamento di una malattia associata a JAK scelta tra colite ulcerosa, malattia polmonare ostruttiva cronica (COPD), pemfigo volgare, asma, lupus eritematoso sistemico, scleroderma, spondilite anchilosante, leucemia linfoblastica acuta (ALL), leucemia mielogena acuta (AML), linfoma cutaneo a cellule T (CTCL), micosi fungoide, cancro del colon, cancro colon rettale, mielofibrosi post-trombocitemia essenziale (Post-ET MF), mielofibrosi post-policitemia vera (Post-PV MF), rash acneiforme, sarcoidosi, rinite, sinusite, blefarite, congiuntivite, uveite, sclerite, irite, cachessia, sindrome della risposta infiammatoria sistemica (SIRS), e shock settico.

Un composto che è {1- {1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil] piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin -4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidin-3-il}acetonitrile, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso secondo l'invenzione può essere indicato qui nel seguito come un "composto dell'invenzione".

In alcune forme realizzative, il composto o sale per l'uso secondo l'invenzione è un sale che è il sale dell'acido adipico di {1- {1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil] piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin -4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidin-3-il}acetonitrile.

Descritti qui sono anche composti di Formula (I):



oppure un loro sale farmaceuticamente accettabile; in cui:

X è N oppure CR²;

Y è N oppure CR³;

Z è H, ciano, alo, C₁₋₃ alchile, oppure C₁₋₃ aloalchile;

L è C(R⁴)₂, C(=O), C(=O)N(R^{4a}), C(=O)C(R^{4b})₂, S(=O)₂, C(=O)O, C(=O)OC(R^{4b})₂ oppure C(=O)N(R^{4a})C(R^{4b})₂;

A è C₁₋₆ alchile, C₃₋₁₄ cicloalchile, C₂₋₁₃ eterocicloalchile, C₆₋₁₄ arile, oppure C₁₋₁₄ eteroarile; in cui detti C₁₋₆ alchile, C₃₋₁₄ cicloalchile, C₂₋₁₃ eterocicloalchile, C₆₋₁₄ arile, e C₁₋₁₄ eteroarile sono ciascuno opzionalmente sostituiti con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 gruppi R⁵ indipendentemente scelti;

ciascun R¹ è, indipendentemente, C₁₋₄ alchile, idrossile, C₁₋₄ alcossi, fluoro, idrossil-C₁₋₄ alchile, o C₁₋₄ alcossi-C₁₋₄ alchile; oppure

due gruppi R¹ formano insieme un ponte a 2- o 3-carboni o un ponte di formula -CH₂-O-CH₂-;

R² è H, alo, idrossile, ciano, C₁₋₄ alchile, C₁₋₄ aloalchile, o C₁₋₄ alcossi;

R³ è H, ciano, nitro, alo, idrossile, C₁₋₆ alchile, C₂₋₆ alchenile, C₂₋₆ alchinile, C₃₋₇ cicloalchile, C₁₋₆ aloalchile, C₁₋₆ alcossi, C₁₋₆ aloalcossi, ammino, C₁₋₆ alchilammino, di-C₁₋₆ alchilammino, C₁₋₆ alchilsolfonile, carbammile, C₁₋₆ alchilcarbammile, di-C₁₋₆ alchilcarbammile, carbossi, C₁₋₆ alchilcarbonile, o C₁₋₆ alcossicarbonile;

ciascun R⁴ è, indipendentemente, H o C₁₋₄ alchile; oppure

due gruppi R⁴, insieme con l'atomo di carbonio a cui essi sono attaccati, formano un anello cicloalchile a 3-, 4-, 5-, o 6-membri;

R^{4a} è H o C₁₋₄ alchile;

ciascun R^{4b} è, indipendentemente, H o C₁₋₄ alchile; oppure

due gruppi R^{4b}, insieme con l'atomo di carbonio a cui essi sono attaccati, formano un anello cicloalchile a 3-, 4-, 5-, o 6-membri;

ciascun R⁵ è, indipendentemente, alo, ciano, nitro, C₁₋₆ alchile, C₂₋₆ alchenile, C₂₋₆ alchinile, C₁₋₆ aloalchile, alosolfanile, C₃₋₁₀ cicloalchile, C₃₋₁₀ cicloalchile-C₁₋₃ alchile, C₂₋₁₀ eterocicloalchile, C₂₋₁₀ eterocicloalchile-C₁₋₃ alchile, C₆₋₁₀ arile, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₃ alchile, C₁₋₁₀ eteroarile, C₁₋₁₀ eteroaril-C₁₋₃ alchile, OR^a, SR^a, C(O)R^b,

$C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^eR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, or $S(O)_2NR^cR^d$; in cui C_{1-6} alchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, C_{1-6} aloalchile, C_{3-10} cicloalchile, C_{3-10} cicloalchil- C_{1-3} alchile, C_{2-10} eterocicloalchile, C_{2-10} eterocicloalchil- C_{1-3} alchile, C_{6-10} arile, C_{6-10} aril- C_{1-3} alchile, C_{1-10} eteroarile, e C_{1-10} eteroaril- C_{1-3} alchile sono ciascuno opzionalmente sostituiti con 1, 2, 3, 4, o 5 gruppi R^6 indipendentemente scelti;

ciascun R^6 è, indipendentemente, alo, ciano, nitro, C_{1-6} alchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, C_{1-6} aloalchile, alosolfanile, C_{3-10} cicloalchile, C_{3-10} cicloalchile- C_{1-3} alchile, C_{2-10} eterocicloalchile, C_{2-10} eterocicloalchil- C_{1-3} alchile, C_{6-10} arile, C_{6-10} aril- C_{1-3} alchile, C_{1-10} eteroarile, C_{1-10} eteroaril- C_{1-3} alchile, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{e1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, or $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; in cui detti C_{1-6} alchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, C_{1-6} aloalchile, C_{3-10} cicloalchile, C_{3-10} cicloalchil- C_{1-3} alchile, C_{2-10} eterocicloalchile, C_{2-10} eterocicloalchil- C_{1-3} alchile, C_{6-10} arile, C_{6-10} aril- C_{1-3} alchile, C_{1-10} eteroarile, and C_{1-10} eteroaril- C_{1-3} alchile sono ciascuno opzionalmente sostituiti da 1, 2, 3, 4, o 5 gruppi R^h indipendentemente scelti;

ciascun R^a , R^b , R^c , e R^d è, indipendentemente, H, C_{1-6} alchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, C_{1-6} aloalchile, C_{3-10} cicloalchile, C_{3-10} cicloalchil- C_{1-3} alchile, C_{2-10} eterocicloalchile, C_{2-10} eterocicloalchil- C_{1-3} alchile, C_{6-10} arile, C_{6-10} aril- C_{1-3} alchile, C_{1-10} eteroarile, or C_{1-10} eteroaril- C_{1-3} alchile; in cui detti C_{1-6} alchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, C_{1-6} aloalchile, alosulfanile, C_{3-10} cicloalchile, C_{3-10} cicloalchil- C_{1-3} alchile, C_{2-10} eterocicloalchile, C_{2-10} eterocicloalchil- C_{1-3} alchile, C_{6-10} arile, C_{6-10} aril- C_{1-3} alchile, C_{1-10} eteroarile, e C_{1-10} eteroaril- C_{1-3} alchile è opzionalmente sostituito con 1, 2, 3, 4, o 5 gruppi R^e indipendentemente scelti;

oppure uno qualsiasi tra R^c e R^d insieme con l'atomo di N a cui sono attaccati formano un gruppo eterocicloalchile a 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-membri oppure un gruppo eteroarile, ciascuno opzionalmente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti indipendentemente scelti tra alo, ciano, nitro, idrossile, C_{1-6} alchile, C_{2-6} alchenile, C_{2-6} alchinile, C_{3-7} cicloalchile, C_{1-6} aloalchile, C_{1-6} alcossi, C_{1-6} aloalcossi, ammino, C_{1-6} alchilammino, di- C_{1-6}

alchilammino, tio, C₁₋₆ alchiltio, C₁₋₆ alchilsolfinile, C₁₋₆ alchilsolfonile, carbammile, C₁₋₆ alchilcarbammile, di-C₁₋₆alchilcarbammile, carbossi, C₁₋₆ alchilcarbonile, e C₁₋₆ alcossicarbonile;

ciascun R^e è, indipendentemente, H, C₁₋₆alchile, CN, idrossile, C₁₋₆alcossi, C₁₋₆ alchilsolfonile, carbossi, C₁₋₆ alchilcarbonile, amminosolfonile, C₁₋₆ alchilamminosolfonile, di-C₁₋₆ alchilamminosolfonile, carbammile, C₁₋₆ alchilcarbammile, o di-C₁₋₆ alchilcarbammile;

ciascun R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, e R^{d1} è, indipendentemente, H, C₁₋₆ alchile, C₂₋₆ alchenile, C₂₋₆ alchinile, C₁₋₆ aloalchile, C₃₋₁₀ cicloalchile, C₃₋₁₀ cicloalchil-C₁₋₃ alchile, C₂₋₁₀eterocicloalchile, C₂₋₁₀eterocicloalchil-C₁₋₃ alchile, C₆₋₁₀ arile, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₃ alchile, C₁₋₁₀ eteroarile, or C₁₋₁₀ eteroaril-C₁₋₃ alchile; in cui detti C₁₋₆ alchile, C₂₋₆ alchenile, C₂₋₆ alchinile, C₁₋₆ aloalchile, C₃₋₁₀ cicloalchile, C₃₋₁₀ cicloalchil-C₁₋₃ alchile, C₂₋₁₀ eterocicloalchile, C₂₋₁₀eterocicloalchil-C₁₋₃ alchile, C₆₋₁₀ arile, C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₃ alchile, C₁₋₁₀ eteroarile, e C₁₋₁₀ eteroaril-C₁₋₃ alchile è opzionalmente sostituito con 1, 2, 3, 4, o 5 gruppi R^g indipendentemente scelti;

oppure uno qualsiasi tra R^{c1} e R^{d1} insieme con l'atomo di N a cui sono attaccati formano un gruppo eterocicloalchile a 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-membri oppure un gruppo eteroarile, ciascuno opzionalmente sostituito con 1, 2, 3 o 4 sostituenti indipendentemente scelti tra alo, ciano, nitro, idrossile, C₁₋₆ alchile, C₂₋₆ alchenile, C₂₋₆ alchinile, C₃₋₇ cicloalchile, C₁₋₆ aloalchile, C₁₋₆ alcossi, C₁₋₆ aloalcossi, ammino, C₁₋₆ alchilammino, di-C₁₋₆ alchilammino, tio, C₁₋₆ alchiltio, C₁₋₆ alchilsolfinile, C₁₋₆ alchilsolfonile, carbammile, C₁₋₆ alchilcarbammile, di-C₁₋₆alchilcarbammile, carbossi, C₁₋₆ alchilcarbonile, C₁₋₆ alcossicarbonile, e C₁₋₆ alchilcarbonilammino;

ciascun R^{e1} è, indipendentemente, H, C₁₋₆ alchile, CN, idrossile, C₁₋₆ alcossi, C₁₋₆ alchilsolfonile, carbossi, C₁₋₆ alchilcarbonile, amminosolfonile, C₁₋₆ alchilamminosolfonile, di-C₁₋₆ alchilamminosolfonile, carbammile, C₁₋₆ alchilcarbammile, o di-C₁₋₆ alchilcarbammile;

ciascun R^g, R^{g'}, e R^h è, indipendentemente, alo, ciano, nitro, idrossile, C₁₋₆ alchile, C₂₋₆ alchenile, C₂₋₆ alchinile, C₃₋₇ cicloalchile, C₁₋₆ aloalchile, C₁₋₆ alcossi, C₁₋₆ aloalcossi, ammino, C₁₋₆ alchilammino, di-C₁₋₆ alchilammino, tio, C₁₋₆ alchiltio, C₁₋₆ alchilsolfinile, C₁₋₆ alchilsolfonile, carbammile, C₁₋₆ alchilcarbammile, di-C₁₋₆ alchilcarbammile, carbossi, C₁₋₆ alchilcarbonile, C₁₋₆ alcossicarbonile, o C₁₋₆ alchilcarbonilammino; e

n è 0, 1, 2, 3, o 4.

In alcune forme realizzative, il composto o sale per l'uso secondo l'invenzione è scelto tra:

{1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrile;

o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

In alcune forme realizzative, il sale è un sale dell'acido adipico di 1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrile. In alcune forme realizzative, il sale è un sale 1:1 acido adipico e 1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrile. In alcune forme realizzative, il sale è quello descritto nell'Esempio 358.

In alcune forme realizzative, il sale è caratterizzato da un punto di fusione di circa 178°C. In alcune forme realizzative, il sale ha un termogramma da calorimetria differenziale a scansione che è caratterizzato da un picco endotermico con una temperatura di inizio di circa 176°C. In alcune forme realizzative, il sale ha un termogramma da calorimetria differenziale a scansione come mostrato nella Figura 1.

In alcune forme realizzative, il sale ha un termogramma da analisi termica gravimetrica sostanzialmente come mostrato in Figura 2. In alcune forme realizzative, il sale ha un profilo di diffrazione di raggi X di polveri comprendente un picco caratteristico espresso in gradi 2θ a circa 10.4. In alcune forme realizzative, il sale ha un profilo di diffrazione di raggi X di polveri comprendente un picco caratteristico espresso in gradi 2θ a circa 6.9. In alcune forme realizzative, il sale ha un profilo di diffrazione di raggi X di polveri comprendente un picco caratteristico espresso in gradi 2θ a circa 21.0. In alcune forme realizzative, il sale ha un profilo di diffrazione di raggi X di polveri comprendente un picco caratteristico espresso in gradi 2θ a circa 23.3. In alcune forme realizzative, il sale ha un profilo di diffrazione di raggi X di polveri comprendente un picco caratteristico espresso in gradi 2θ a circa 6.9, 10.4, 21.0, e 23.3. In alcune forme realizzative, il sale ha un profilo di diffrazione di raggi X di polveri sostanzialmente come mostrato in Figura 3.

Un profilo XRPD di riflessioni (picchi) è tipicamente considerato un'impronta di una particolare forma cristallina. E' ben noto che le relative intensità dei picchi XRPD possono variare grandemente a seconda di, *inter*

alia, tecnica di preparazione del campione, distribuzione delle dimensioni del cristallo, vari filtri utilizzati, procedura di montaggio del campione, e il particolare strumento impiegato. In alcuni esempi, nuovi picchi possono essere osservati oppure picchi esistenti possono scomparire, a seconda del tipo di macchina o di impostazione (ad esempio, se un filtro Ni sia utilizzato oppure no). Come usato qui, il termine "picco" si riferisce ad una riflessione che ha una altezza/intensità relative di almeno circa il 4% del massimo picco altezza/intensità. Inoltre, la variazione dello strumento e altri fattori possono influenzare i valori 2-teta. Quindi, l'assegnazione dei picchi, come quelli qui riportati, può variare da più o meno circa 0.2° (2-teta), e il termine "sostanzialmente" come utilizzato nel contesto di XRPD qui si intende ricomprendere le suddette variazioni.

Allo stesso modo, le letture di temperature legate a DSC, TGA, o ad altri esperimenti termici possono variare di circa $\pm 3^\circ\text{C}$ a seconda dello strumento, di particolari impostazioni, della preparazione del campione, ecc. Di conseguenza, una forma cristallina riportata qui avente un termogramma DSC "sostanzialmente" come mostrato in una qualsiasi delle Figure è da intendersi comprendere tale variazione.

Va inoltre notato che certe caratteristiche dell'invenzione, che sono, per chiarezza, descritte nel contesto di forme realizzative separate, possono anche essere fornite in combinazione in una singola forma realizzativa. Al contrario, varie caratteristiche dell'invenzione che sono, per brevità, descritte nel contesto di una singola forma realizzativa, possono anche essere fornite separatamente oppure in una qualsiasi adatta sottocombinazione.

In diversi punti nella presente domanda, i sostituenti dei composti descritti qui vengono descritti in gruppi o in intervalli. Deve essere specificatamente inteso che ciascuna e ogni singola sottocombinazione dei membri di tali gruppi ed intervalli. Ad esempio, il termine " C_{1-6} alchile" viene specificatamente inteso per descrivere singolarmente, metile, etile, C_3 alchile, C_4 alchile, C_5 alchile, e C_6 alchile.

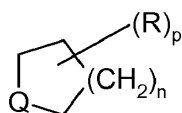
In diversi punti della presente domanda, vengono descritti sostituenti di legame. Deve essere specificatamente inteso che ciascun sostituito di legame include entrambe le forme a monte e a valle del sostituito di legame. Ad esempio, $-\text{NR}(\text{CR}'\text{R}'')_n-$ include entrambi $\text{NR}(\text{CR}'\text{R}'')_n$ e $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{NR}-$. Dove la struttura richiede chiaramente un gruppo di legame, le variabili di Markush elencate per quel gruppo devono essere intese come gruppi di legame. Ad esempio, se la struttura richiede un gruppo di legame e la definizione del gruppo Markush

per quella variabile cataloga "alchile" o "arile" allora deve essere inteso che "alchile" o "arile" rappresenta un gruppo di legame alchilene o un gruppo arilene, rispettivamente.

In vari punti della presente descrizione, sono descritti anelli (ad esempio, "un anello piperidinico"). A meno che sia specificato altrimenti, questi anelli possono essere attaccati con il resto della molecola a qualsiasi membro dell'anello se permesso dalla valenza. Ad esempio, il termine "un anello piridinico" può riferirsi ad un anello piridin-2-ile, piridin-3-ile, o piridin-4-ile.

Il termine "a n membri" in cui n è un intero tipicamente descrive il numero di atomi che formano l'anello in una funzione dove il numero di atomi che formano l'anello è n. Ad esempio, il piperidinile è un esempio di anello eterocicloalchile a 6 membri, pirazolile è un esempio di un anello eteroarile a 5 membri, piridile è un esempio di un anello eteroarile a 6 membri e 1,2,3,4-tetraidronaftalene è un esempio di gruppo cicloalchile a 10 membri.

Per composti descritti qui in cui una variabile appare più di una volta, ciascuna variabile può essere una differente porzione indipendentemente scelta dal gruppo che definisce la variabile. Ad esempio, dove è descritta una struttura avente due gruppi R che sono simultaneamente presenti sullo stesso composto, i due gruppi R possono rappresentare differenti porzioni indipendentemente scelte dal gruppo definito per R. In un altro esempio, quando un sostituito opzionalmente multiplo è designato nella forma:



allora si intende che il sostituito R può ricorrere un p numero di volte sull'anello, e R può essere una porzione ogni volta differente. E' da intendersi che ciascun gruppo R può sostituire qualsiasi atomo di idrogeno attaccato a un atomo dell'anello, inclusi uno o entrambi gli atomi di idrogeno di (CH₂)_n. Inoltre, nell'esempio sopra, se la variabile Q dovesse essere definita ad includere idrogeni, come quando Q è detta essere CH₂, NH, ecc., qualsiasi sostituito mobile come R nell'esempio sopra, può sostituire un idrogeno della variabile Q così come un idrogeno in qualsiasi altro componente non variabile dell'anello.

Come usato qui, la frase "opzionalmente sostituito " significa non sostituito o sostituito. Come usato qui, il

termine "sostituito" significa che un atomo di idrogeno è rimosso e sostituito da un sostituito. E' da intendersi che la sostituzione su un certo atomo è limitata dalla valenza.

Come usato qui, il termine " C_{n-m} alchile", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce ad un gruppo idrocarburico saturo che può essere a catena lineare o ramificata, avente da n a m atomi di carbonio. In alcune forme realizzative, il gruppo alchile contiene da 1 a 6, da 1 a 4 oppure da 1 a 3 atomi di carbonio. Esempi di porzioni alchile includono, ma non sono limitate a, gruppi chimici quali metile, etile, *n*-propile, isopropile, *n*-butile, isobutile, *sec*-butile, *tert*-butile, *n*-pentile, 2-metil-1-butile, 3-pentile, *n*-esile, 1,2,2-trimetilpropile, *n*-eptile, *n*-ottile, e simili.

Come usato qui, " C_{n-m} alchenile", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce ad un gruppo alchile avente uno o più doppi legami carbonio-carbonio e da n a m atomi di carbonio. In alcune forme realizzative, la porzione alchenile contiene da 2 a 6, o da 2 a 4 atomi di carbonio. Esempi di gruppi alchenile includono, ma non sono limitati a, etenile, *n*-propenile, isopropenile, *n*-butenile, *sec*-butenile, e simili.

Come usato qui, " C_{n-m} alchinile", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce ad un gruppo alchile avente uno o più tripli legami carbonio-carbonio e da n a m atomi di carbonio. Esempi di gruppi alchinile includono, ma non sono limitati a, etinile, propin-1-ile, propin-2-ile, e simili. In alcune forme realizzative, la porzione alchinile contiene da 2 a 6 o da 2 a 4 atomi di carbonio.

Come usato qui, "alo" o "alogeno", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, include fluoro, cloro, bromo, e iodio.

Come usato qui, "idrossile" o "idrossi" si riferisce ad un gruppo di formula -OH.

Come usato qui, il termine " C_{n-m} aloalchile", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce ad un gruppo C_{n-m} alchile avente fino a $\{2(\text{da } n \text{ a } m)+1\}$ atomi di alogeno che possono essere lo stesso o differenti. In alcune forme realizzative, gli atomi di alogeno sono atomi di fluoro. In alcune forme realizzative, il gruppo alchile ha da 1 a 6 oppure da 1 a 4 atomi di carbonio. Esempi di gruppi aloalchile includono CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 , e simili. In alcune forme realizzative, il gruppo aloalchile è un gruppo fluoroalchile.

Come usato qui, il termine " C_{n-m} fluoroalchile", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si

riferisce a un C_{n-m} aloalchile in cui gli atomi di alogeno sono scelti tra fluoruri. In alcune forme realizzative, C_{n-m} fluoroalchile è fluorometile, difluorometile, o trifluorometile.

Come usato qui, il termine " C_{n-m} alcossi", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce a un gruppo di formula -O-alchile, in cui il gruppo alchile ha da n a m atomi di carbonio. Esempi di gruppi alcossi includono metossi, etossi, propossi (ad esempio, n-propossi e isopropossi), t-butossi, e simili. In alcune forme realizzative, il gruppo alchile ha da 1 a 6 oppure da 1 a 4 atomi di carbonio.

Come usato qui, " C_{n-m} aloalcossi", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce ad un gruppo di formula -O-(alochile), in cui il gruppo aloalchile ha da n a m atomi di carbonio. In alcune forme realizzative, il gruppo alchile ha da 1 a 6 oppure da 1 a 4 atomi di carbonio. Un esempio di gruppo aloalcossi è -OCF₃. In alcune forme realizzative, il gruppo aloalcossi è un gruppo fluoroalcossi.

Come usato qui, il termine " C_{n-m} fluoroalcossi", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce a un gruppo C_{n-m} alcossi, in cui gli atomi di alogeno sono scelti tra fluoruri.

Come usato qui, "ammino", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce a -NH₂.

Come usato qui, il termine " C_{n-m} alchilammino", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce a un gruppo di formula -NH(alchile), in cui il gruppo alchile ha da n a m atomi di carbonio. In alcune forme realizzative, il gruppo alchile ha da 1 a 6 oppure da 1 a 4 atomi di carbonio. Esempi di gruppi C_{n-m} alchilammino includono metilammino, etilammino, propilammino (ad esempio, n-propilammino e isopropilammino), e simili.

Come usato qui, il termine "di- C_{n-m} -alchilammino", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce a un gruppo di formula -N(alchil)₂, in cui ciascun gruppo alchile ha indipendentemente da n a m atomi di carbonio. Esempi di gruppi di- C_{n-m} -alchilammino includono dimetilammino, dietilammino, dipropilammino (e.g., di(n-propil)ammino and di(isopropil)ammino), e simili. In alcune forme realizzative, ciascun gruppo alchile indipendentemente ha da 1 a 6 oppure da 1 a 4 atomi di carbonio.

Come usato qui, il termine "carbossi", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce a un gruppo di formula -C(O)OH.

Come usato qui, il termine " C_{n-m} alcossicarbonile", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce a un gruppo di formula $-C(O)O$ -alchile, in cui il gruppo alchile ha da n a m atomi di carbonio. In alcune forme realizzative, il gruppo alchile ha da 1 a 6 oppure da 1 a 4 atomi di carbonio.

Come usato qui, il termine " C_{n-m} alchilcarbonile", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce a un gruppo di formula $-C(O)$ -alchile, in cui il gruppo alchile ha da n a m atomi di carbonio. In alcune forme realizzative, il gruppo alchile ha da 1 a 6 oppure da 1 a 4 atomi di carbonio.

Come usato qui, il termine " C_{n-m} alchilcarbonilammino", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce a un gruppo di formula $-NHC(O)$ -alchile, in cui il gruppo alchile ha da n a m atomi di carbonio. In alcune forme realizzative, il gruppo alchile ha da 1 a 6 oppure da 1 a 4 atomi di carbonio.

Come usato qui, il termine "carbammile", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce a un gruppo di formula $-C(O)-NH_2$.

Come usato qui, il termine " C_{n-m} alchilcarbammile", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce ad un gruppo di formula $-C(O)-NH$ (alchile), in cui il gruppo alchile ha da n a m atomi di carbonio. In alcune forme realizzative, il gruppo alchile ha da 1 a 6 oppure da 1 a 4 atomi di carbonio.

Come usato qui, il termine "di- C_{n-m} alchilcarbammile", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce ad un gruppo di formula $-C(O)-N$ (alchile)₂, in cui ciascun gruppo alchile ha indipendentemente da n a m atomi di carbonio. In alcune forme realizzative, il gruppo alchile indipendentemente ha da 1 a 6 oppure da 1 a 4 atomi di carbonio.

Come usato qui, il termine "tio" si riferisce ad un gruppo di formula $-SH$.

Come usato qui, il termine " C_{n-m} alchiltio", utilizzato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce ad un gruppo di formula $-S$ -alchile, in cui il gruppo alchile ha da n a m atomi di carbonio. In alcune forme realizzative, il gruppo alchile ha da 1 a 6 oppure da 1 a 4 atomi di carbonio.

Come usato qui, il termine " C_{n-m} alchilsolfinile", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce ad un gruppo di formula $-S(O)$ -alchile, in cui il gruppo alchile ha da n a m atomi di carbonio. In alcune forme realizzative, il gruppo alchile ha da 1 a 6 oppure da 1 a 4 atomi di carbonio.

Come usato qui, il termine " C_{n-m} alchilsolfonile", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce ad un gruppo di formula $-S(O)_2$ -alchile, in cui il gruppo alchile ha da n a m atomi di carbonio. In alcune forme realizzative, il gruppo alchile ha da 1 a 6 oppure da 1 a 4 atomi di carbonio.

Come usato qui, "alosolfanile" si riferisce a un gruppo solforato avente uno o più sostituenti alogeni. Esempi di gruppi alosolfanile includono gruppi pentaalosolfanile quale SF_5 .

Come usato qui, il termine "ponte con 2 o 3 atomi di carbonio" significa che due gruppi R diversi su atomi diversi membri di un anello formano un ponte ($-CH_2-CH_2-$ oppure $-CH_2-CH_2-CH_2-$) tra i due atomi membri di anello, in cui i due o tre atomi di carbonio non includono gli atomi membri di anello. Come esempi non limitativi, si veda Esempio 138, in cui due gruppi R^1 formano un ponte a 2 atomi di carbonio.

Come usato qui, il termine "ponte di formula $-CH_2-O-CH_2-$ " significa che due diversi gruppi R su atomi diversi membri di anello formano un ponte tra i due atomi membri di anello di formula $-CH_2-O-CH_2-$, in cui gli atomi membri di anello non sono parte della formula $-CH_2-O-CH_2-$.

Come usato qui, il termine "idrossil- C_{1-4} alchile" si riferisce a un gruppo di formula $-C_{1-4}$ alchilene-OH.

Come usato qui, il termine " C_{1-4} alcossi- C_{1-4} alchile" si riferisce a un gruppo di formula $-C_{1-4}$ alchilene-O- $(C_{1-4}$ alchile).

Come usato qui, il termine " C_{n-m} cicloalchile", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce a un idrocarburo ciclico non-aromatico che include gruppi ciclizzati alchile, alchenile, e alchinile, e che ha da n a m atomi di carbonio membri di anello. Gruppi cicloalchile possono includere sistemi ad anello mono- o policiclici (ad esempio aventi 2, 3, o 4 anelli fusi, a ponte o spiro). Sono inoltre inclusi nella definizione di cicloalchile porzioni che hanno uno o più anelli aromatici (ad esempio anelli arilici o eteroarilici) fusi (ossia aventi un legame in comune) all'anello cicloalchilico, ad esempio, benzo derivati di ciclopentano, ciclopentene, cicloesano, e simili. Atomi di carbonio che formano un anello di un gruppo cicloalchile possono essere opzionalmente sostituiti da osso. Gruppi cicloalchile possono anche includere cicloalchilideni. Il termine "cicloalchile" include anche gruppi cicloalchile e spirocicloalchile a testa di ponte. Come usato qui, "gruppi cicloalchile a testa di ponte" si riferisce a porzioni di idrocarburo ciclico non-aromatico contenenti almeno un

carbonio a testa di ponte, quale adamantan-1-ile. Come usato qui, "gruppi spirocicloalchile" si riferisce a porzioni idrocarburiche non-aromatiche contenenti almeno due anelli fusi ad un singolo atomo di carbonio, quali spiro[2.5]ottano e simili. In alcune forme realizzative, il gruppo cicloalchile ha da 3 a 14 membri di anello, da 3 a 10 membri di anello, oppure da 3 a 7 membri di anello. In alcune forme realizzative, il gruppo cicloalchile è monociclico, biciclico o triciclico. In alcune forme realizzative, il gruppo cicloalchile è monociclico. In alcune forme realizzative, il gruppo cicloalchile è un gruppo cicloalchile C_{3-7} monociclico. Uno o più atomi di carbonio che formano l'anello di un gruppo cicloalchile possono essere ossidati a formare legami carbonile. Esempi di gruppi cicloalchile includono ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, cicloeptile, ciclopentenile, cicloesenile, cicloesadienile, cicloeptatrienile, norbornile, norpinile, norcarnile, adamantile, tetraidronaftalenile, ottaidronaftalenile, indanile, e simili.

Come usato qui, il termine " C_{n-m} cicloalchil- C_{o-p} alchile", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce a un gruppo di formula -alchilene-cicloalchile, in cui la porzione cicloalchile ha da n a m atomi di carbonio e la porzione alchilene ha da o a p atomi di carbonio. In alcune forme realizzative, la porzione alchilene ha da 1 a 4, da 1 a 3, da 1 a 2, oppure 1 atomo(i) di carbonio. In alcune forme realizzative, la porzione alchilene è metilene. In alcune forme realizzative, la porzione cicloalchile ha da 3 a 14 membri di anello, da 3 a 10 membri di anello, oppure da 3 a 7 membri di anello. In alcune forme realizzative, il gruppo cicloalchile è monociclico o biciclico. In alcune forme realizzative, la porzione cicloalchile è monociclica. In alcune forme realizzative, la porzione cicloalchile è un gruppo cicloalchile C_{3-7} monociclico.

Come usato qui, il termine " C_{n-m} eterocicloalchile", "anello C_{n-m} eterocicloalchile", o "gruppo C_{n-m} eterocicloalchile", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce a un anello non-aromatico o a un sistema ad anello, che può opzionalmente contenere uno o più gruppi alchenilene o alchinilene come parte della struttura ad anello, che ha almeno un eteroatomo membro dell'anello indipendentemente scelto tra azoto, zolfo, ossigeno e fosforo, e che ha da n a m atomi di carbonio membri dell'anello. Gruppi eterocicloalchile possono includere sistemi ad anello mono- o policiclici (ad esempio, aventi 2, 3 o 4 anelli fusi, a ponte o spiro). In alcune forme realizzative, il gruppo eterocicloalchile è un gruppo monociclico o biciclico avente 1, 2, 3, o 4

eteroatomi indipendentemente scelti tra azoto, zolfo e ossigeno. Sono anche incluse nella definizione di eterocicloalchile porzioni che hanno uno o più anelli aromatici (ad esempio anelli arilici o eteroarilici) fusi (ossia aventi un legame in comune con) all'anello non-aromatico, ad esempio, 1,2,3,4-tetraidro-chinolina e simili. Gruppi eterocicloalchile possono anche includere gruppi eterocicloalchile a testa di ponte e gruppi spiroeterocicloalchile. Come usato qui, "gruppo eterocicloalchile a testa di ponte" si riferisce a una porzione eterocicloalchile contenente almeno un atomo a testa di ponte, come azaadamantan-1-ile e simili. Come usato qui, "gruppo spiroeterocicloalchile" si riferisce a una porzione eterocicloalchile contenente almeno due anelli fusi ad un singolo atomo, come [1,4-diossa-8-aza-spiro[4.5]decan-N-ile] e simili. In alcune forme realizzative, il gruppo eterocicloalchile ha da 3 a 20 atomi che formano l'anello, da 3 a 14 atomi che formano l'anello, da 3 a 10 atomi che formano l'anello, o da circa 3 a 8 atomi che formano l'anello. In alcune forme realizzative, il gruppo eterocicloalchile ha da 2 a 20 atomi di carbonio, da 2 a 15 atomi di carbonio, da 2 a 10 atomi di carbonio, o da circa 2 a 8 atomi di carbonio. In alcune forme realizzative, il gruppo eterocicloalchile ha da 1 a 5 eteroatomi, da 1 a 4 eteroatomi, da 1 a 3 eteroatomi, o da 1 a 2 eteroatomi. Gli atomi di carbonio o gli eteroatomi nell'anello(i) del gruppo eterocicloalchile possono essere ossidati a formare un carbonile, un N-ossido, o un gruppo solfonile (o altri legami ossidati) oppure un atomo di azoto può essere quaternizzato. In alcune forme realizzative, la porzione eterocicloalchile è un gruppo C₂₋₇ eterocicloalchile monociclico. Esempi di gruppi eterocicloalchile includono 1,2,3,4-tetraidro-chinolina, azetidina, azepano, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, e pirano.

Come usato qui, il termine "C_{n-m} eterocicloalchil-C_{o-p} alchile", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce ad un gruppo di formula -alchilene-eterocicloalchile, in cui la porzione eterocicloalchile ha da n a m atomi di carbonio e la porzione alchilene ha da o a p atomi di carbonio. In alcune forme realizzative, la porzione alchilene ha da 1 a 4, da 1 a 3, da 1 a 2, oppure 1 atomo(i) di carbonio. In alcune forme realizzative, la porzione alchilene è metilene. In alcune forme realizzative, la porzione eterocicloalchile ha da 3 a 14 membri di anello, da 3 a 10 membri di anello, oppure da 3 a 7 membri di anello. In alcune forme realizzative, il gruppo eterocicloalchile è monociclico o biciclico. In alcune forme realizzative, la porzione eterocicloalchile è

monociclica. In alcune forme realizzative, la porzione eterocicloalchile è un gruppo C_{2-7} eterocicloalchile monociclico.

Come usato qui, il termine " C_{n-m} arile", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce a una porzione di idrocarburo aromatico monociclico o policiclico (ad esempio avente 2, 3 o 4 anelli fusi) avente da n a m atomi di carbonio membri di anello, come ad esempio, ma non limitati a, fenile, 1-naftile, 2-naftile, antracenile, fenantrenile, e simili. In alcune forme realizzative, gruppi arile hanno da 6 a 20 atomi di carbonio, da 6 a 14 atomi di carbonio, da 6 a 10 atomi di carbonio, oppure 6 atomi di carbonio. In alcune forme realizzative, il gruppo arile è un gruppo monociclico o biciclico.

Come usato qui, il termine " C_{n-m} aril- C_{o-p} -alchile", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce ad un gruppo di formula -alchilene-arile, in cui la porzione arile ha da n a m atomi di carbonio membri di anello e la porzione alchilene ha da o a p atomi di carbonio. In alcune forme realizzative, la porzione alchilene ha da 1 a 4, da 1 a 3, da 1 a 2, oppure 1 atomo(i) di carbonio. In alcune forme realizzative, la porzione alchilene è metilene. In alcune forme realizzative, la porzione arile è fenile. In alcune forme realizzative, il gruppo arile è un gruppo monociclico o biciclico. In alcune forme realizzative, il gruppo arilalchile è benzile.

Come usato qui, il termine " C_{n-m} eteroarile", "anello C_{n-m} eteroarile", o "gruppo C_{n-m} eteroarile", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce ad una porzione monociclica o policiclica (ad esempio avente 2, 3 o 4 anelli fusi) di idrocarburo aromatico, aventi uno o più eteroatomi membri di anello indipendentemente scelti tra azoto, zolfo e ossigeno ed aventi da n a m atomi di carbonio membri di anello. In alcune forme realizzative, il gruppo eteroarile è un gruppo monociclico o biciclico avente 1, 2, 3, o 4 eteroatomi indipendentemente scelti tra azoto, zolfo e ossigeno. Esempi di gruppi eteroarile includono, ma non sono limitati a, piridile, pirimidinile, pirazinile, piridazinile, triazinile, furile, tienile, imidazolile, tiazolile, indolile, pirrole, ossazolile, benzotiazolile, isossazolile, pirazolile, triazolile, tetrazolile, indazolile, 1,2,4-tiadiazolile, isotiazolile, benzotienile, purinile, carbazolile, benzimidazolile, pirrolile, azolile, ossazolile, chinolinile, isochinolinile, indolile, benzotienile, benzofuranile, benzisossazolile, imidazo[1,2-b]tiazolile o simili. Gli atomi di carbonio o gli eteroatomi nell'anello(i) del gruppo eteroarile possono essere ossidati per formare un carbonile, un N-ossido,

oppure un gruppo solfonile (o altro legame ossidato) oppure un atomo di azoto può essere quaternizzato, a condizione che la natura aromatica dell'anello venga preservata. In alcune forme realizzative, il gruppo eteroarile ha da 1 a 20 atomi di carbonio, da 3 a 20 atomi di carbonio, da 3 a 15 atomi di carbonio, da 3 a 10 atomi di carbonio, da 3 a 8 atomi di carbonio, da 3 a 5 atomi di carbonio, da 1 a 5 atomi di carbonio, oppure da 5 a 10 atomi di carbonio. In alcune forme realizzative, il gruppo eteroarile contiene da 3 a 14, da 4 a 12, da 4 a 8, da 9 a 10, o da 5 a 6 atomi che formano l'anello. In alcune forme realizzative, il gruppo eteroarile ha da 1 a 4, da 1 a 3, oppure da 1 a 2 eteroatomi.

Come usato qui, il termine " C_{n-m} eteroaril- C_{o-p} -alchile", impiegato da solo o in combinazione con altri termini, si riferisce ad un gruppo di formula -alchilene-eteroarile, in cui la porzione eteroarile ha da n a m atomi di carbonio membri di anello e la porzione alchilene ha da o a p atomi di carbonio. In alcune forme realizzative, la porzione alchilene ha da 1 a 4, da 1 a 3, da 1 a 2, oppure 1 atomo(i) di carbonio. In alcune forme realizzative, la porzione alchilene è metilene. In alcune forme realizzative, la porzione eteroarile è un gruppo monociclico o biciclico avente 1, 2, 3, o 4 eteroatomi indipendentemente scelti tra azoto, zolfo e ossigeno. In alcune forme realizzative, la porzione eteroarilica ha da 5 a 10 atomi di carbonio.

Come usato qui, il termine " C_{n-m} arilossi" si riferisce ad una porzione di formula -O-arile, in cui l'anello arilico ha da n a m atomi di carbonio.

Come usato qui, la comparsa del termine "biciclico" di fronte al nome di una porzione indica che la porzione ha due anelli fusi.

Come usato qui, la comparsa del termine "monociclico" di fronte al nome di una porzione indica che la porzione ha un singolo anello.

I composti qui descritti possono essere asimmetrici (*e.g.*, avere uno o più stereocentri). Salvo altrimenti indicato sono intesi tutti gli stereoisomeri, come gli enantiomeri e i diastereoisomeri. Composti che contengono atomi di carbonio sostituiti in modo asimmetrico possono essere isolati in forme otticamente attive o racemiche. I metodi per preparare forme otticamente attive a partire da materiali di partenza otticamente attivi sono noti nello stato dell'arte, come mediante risoluzione di miscele racemiche o mediante sintesi stereoselettiva. Molti isomeri

geometrici di olefine, doppi legami C=N, e simili possono anche essere presenti nei composti qui descritti, e sono contemplati tutti gli isomeri stabili. Sono descritti gli isomeri geometrici cis e trans dei composti e possono essere isolati come miscela di isomeri o come forme di isomeri separate.

Può essere effettuata la risoluzione delle miscele racemiche dei composti mediante qualsiasi dei numerosi metodi noti nello stato dell'arte. Un metodo esemplificativo include la ricristallizzazione frazionata utilizzando un acido di risoluzione chirale che è un acido organico che forma un sale, otticamente attivo. Idonei agenti di risoluzione per i metodi di ricristallizzazione frazionata sono, ad esempio, gli acidi otticamente attivi, come le forme D e L dell'acido tartarico, dell'acido diacetiltartarico, dell'acido dibenzoiltartarico, dell'acido mandelico, dell'acido malico, dell'acido lattico o i vari acidi canforosulfonici otticamente attivi come l'acido β -canforosulfonico. Altri agenti di risoluzione idonei per i metodi di cristallizzazione frazionata includono forme stereoisomericamente pure di α -metilbenzilammina (e.g., forme *S* e *R*, o forme diastereomericamente pure), 2-fenilglicino, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, cicloesiletilammina, 1,2-diamminocicloesano, e simili.

La risoluzione delle miscele racemiche può anche essere effettuata mediante eluizione su una colonna caricata con un agente di risoluzione otticamente attivo (e.g., dinitrobenzoilfenilglicina). La composizione del solvente di eluizione idoneo può essere determinata da un esperto del ramo.

I composti dell'invenzione includono anche forme tautomeriche. Le forme tautomeriche risultano dalla sostituzione di un legame singolo con un adiacente doppio legame insieme alla concomitante migrazione di un protone. Le forme tautomeriche includono i tautomeri prototropici che sono stati di protonazione isomerica aventi la stessa formula empirica e carica totale. Esempi di tautomeri prototropici includono coppie chetone-enolo, coppie ammido-acido immidico, coppie lattame-lattime, coppie enammina-immina, e forme anulari dove un protone può occupare due o più posizioni di un sistema eterociclico, ad esempio, 1H- e 3H-imidazolo, 1H-, 2H- e 4H- 1,2,4-triazolo, 1H- e 2H- isoindolo, e 1H e 2H-pirazolo. Le forme tautomeriche possono essere in equilibrio o stericamente impedito in una forma mediante appropriata sostituzione.

I composti dell'invenzione possono anche includere tutti gli isotopi degli atomi che esistono negli intermedi o nei composti finali. Gli isotopi includono quegli atomi che hanno lo stesso numero atomico ma diverso numero

di massa. Ad esempio, gli isotopi dell'idrogeno includono il trizio ed il deuterio. In alcune forme realizzative, 1, 2, o 3 gruppi CH₂ nell'anello azetidinicco di Formula I sono sostituiti da un gruppo CHD o CD₂. In alcune forme realizzative, 1, 2, o 3 gruppi CH₂ o CH nell'anello piperidinicco di Formula I sono sostituiti da un gruppo CHD, CD₂ o CD, rispettivamente. In alcune forme realizzative, 1, 2, 3, 4, o 5 gruppi CH₂ o CH nell'anello piperidinicco di Formula I sono sostituiti da un gruppo CHD, CD₂ o CD, rispettivamente.

Il termine "composto" come usato qui si intende includere tutti gli stereoisomeri, isomeri geometrici, tautomeri, e isotopi delle strutture illustrate.

Tutti i composti, e i loro sali farmaceuticamente accettabili, possono essere trovati insieme con altre sostanze quali acqua e solventi (ad esempio idrati e solvati) oppure possono essere isolati.

In alcune forme di realizzazione, i composti dell'invenzione, e i loro sali, sono sostanzialmente isolati. Per "sostanzialmente isolato" si intende che il composto è almeno parzialmente o sostanzialmente separato dall'ambiente in cui è stato formato o rilevato. La separazione parziale può includere, ad esempio, una composizione arricchita con i composti dell'invenzione. La separazione sostanziale può includere composizioni contenenti almeno circa il 50%, almeno circa il 60%, almeno circa il 70%, almeno circa l'80%, almeno circa il 90%, almeno circa il 95%, almeno circa il 97%, o almeno circa il 99% in peso dei composti dell'invenzione, o di loro sali. I metodi per l'isolamento dei composti e dei loro sali sono noti nello stato dell'arte.

La frase "farmaceuticamente accettabile" viene qui utilizzata in riferimento a quei composti, materiali, composizioni, e/o tipi di dosaggio che sono, nell'ambito del parere di un giudizio medico affidabile, idonee per l'uso a contatto con i tessuti di esseri umani e animali senza che vi sia eccessiva tossicità, irritazione, risposta allergica, o altro problema o complicanza, proporzionati ad un ragionevole rapporto rischio/beneficio.

L'espressione "temperatura ambiente", come qui usata, è chiara nello stato dell'arte, e si riferisce generalmente ad una temperatura, per esempio una temperatura di reazione, che è circa la temperatura dell'ambiente in cui viene effettuata la reazione, ad esempio, una temperatura tra circa 20°C e circa 30°C.

La presente invenzione include anche sali farmaceuticamente accettabili del composto dell'invenzione per l'uso secondo l'invenzione. Come qui usato, "sali farmaceuticamente accettabili" si riferisce a derivati dei composti

descritti in cui il composto parente viene modificato convertendo una funzione acida o base esistente nella sua forma salina. Esempi di sali farmaceuticamente accettabili includono, ma non sono limitati a, sali minerali o sali di acidi organici di residui basici come ammine; alcali o sali organici di residui acidi come acidi carbossilici; e simili. I sali farmaceuticamente accettabili per l'uso secondo la presente invenzione includono i convenzionali sali non tossici del composto parente formati, ad esempio, a partire da acidi inorganici o organici non tossici. I sali farmaceuticamente accettabili per l'uso secondo la presente invenzione possono essere sintetizzati dal composto parente che contiene una funzione basica o acida mediante metodi chimici convenzionali. In generale, tali sali possono essere preparati facendo reagire le forme di acido o base libera di questi composti con una quantità stechiometrica dell'appropriata base o acido in acqua o in un solvente organico, o in una miscela dei due; in generale, sono preferiti mezzi non acquosi come etere, etil acetato, alcoli (ad esempio metanolo, etanolo, iso-propanolo, o butanolo) oppure acetonitrile (ACN). Elenchi di Sali idonei possono trovarsi in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 e nel *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977). In alcune forme realizzative, i composti descritti qui includono le forme N-ossido.

Sintesi

I composti descritti qui, inclusi i loro sali e gli N-ossidi, possono essere preparati usando note tecniche di sintesi organica e possono essere sintetizzati secondo una qualsiasi delle numerose possibili vie sintetiche, come quelle negli Schemi sotto. Le reazioni per la preparazione dei composti possono essere effettuate in solventi idonei che possono essere facilmente selezionati da un esperto del ramo di sintesi organica. Idonei solventi possono essere sostanzialmente non reattivi con i materiali di partenza (reagenti), gli intermedi o i prodotti alle temperature alle quali vengono effettuate le reazioni, *e.g.*, temperature che oscillano tra la temperatura di congelamento del solvente e la temperatura di ebollizione del solvente. Una data reazione può essere effettuata in un solvente o in una miscela di più di un solvente. A seconda della particolare fase di reazione, possono essere scelti dagli esperti del ramo solventi idonei per una particolare fase della reazione.

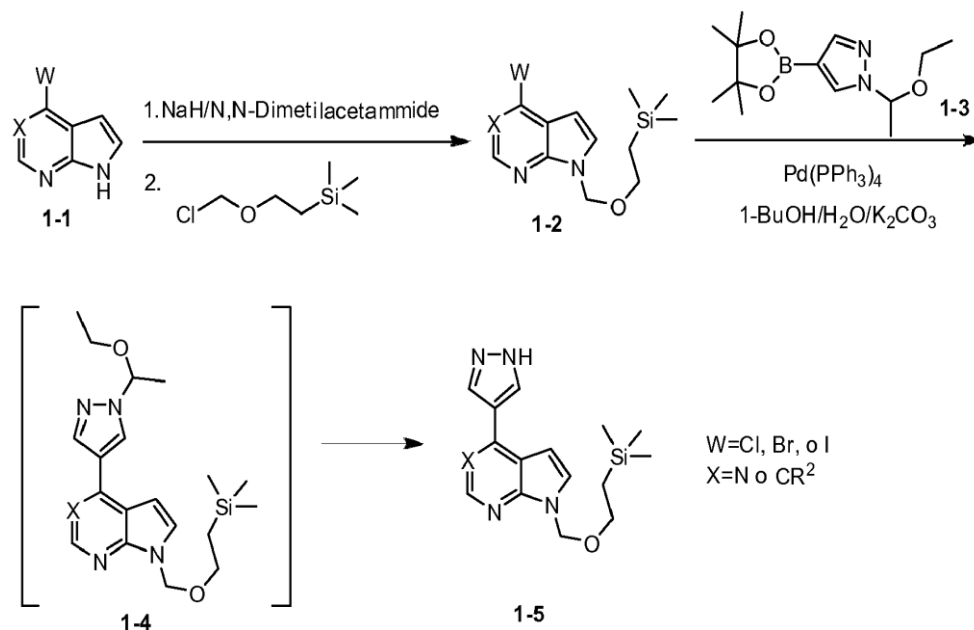
La preparazione dei composti può implicare la protezione e la deprotezione di diversi gruppi chimici. La necessità

di protezione e deprotezione, e la selezione di appropriate gruppi di protezione, può essere facilmente determinata da un esperto del ramo. La chimica dei gruppi di protezione può essere trovata, ad esempio, in Wuts and Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4a ed., John Wiley & Sons: New Jersey, (2007).

Le reazioni possono essere monitorate secondo qualsiasi metodo noto nello stato dell'arte. Ad esempio, la formazione del prodotto può essere monitorata mediante mezzi spettroscopici, come la spettroscopia a risonanza magnetica nucleare (e.g., ^1H o ^{13}C) la spettroscopia ad infrarossi, la spettrofotometria (e.g., UV-visibili), o la spettrometria di massa, o mediante cromatografia come la cromatografia ad alta prestazione liquida (HPLC) o con metodi cromatografici come la cromatografia liquida ad elevata risoluzione (HPLC) o la cromatografia su strato sottile (TLC).

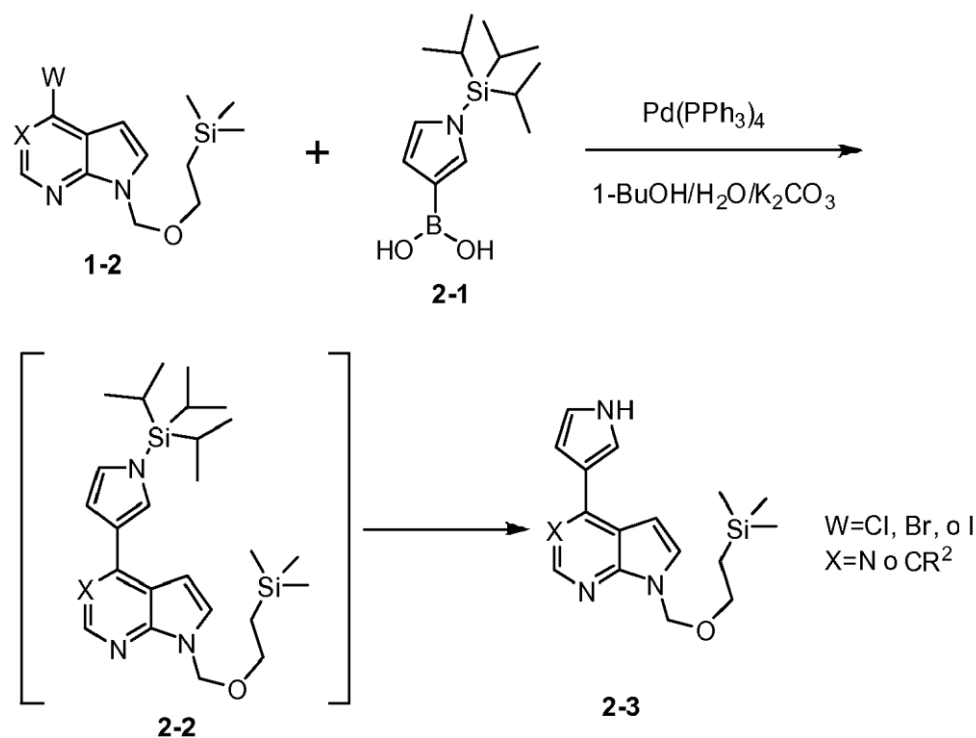
I composti di Formula I possono essere preparati utilizzando i metodi descritti negli Schemi 1-4. Gli intermedi di formula **1-5** possono essere sintetizzati secondo i metodi descritti nello Schema 1. Il materiale di partenza disponibile in commercio pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-alogenuro o pirrolo[2,3-b]piridin-4-alogenuro 5-sostituito (**1-1**) può essere convertito in un intermedio SEM (2-(trimetilsilil)etossimetil) protetto di formula **1-2** per trattamento con sodio idruro seguito da 2-(trimetilsilil)etossimetil cloruro. L'accoppiamento Suzuki di **1-2** con un acido boronico di pirazolo, come 1-(1-etossietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1H-pirazolo (**1-3**), utilizzando un reagente di palladio, come tetrakis(trifenilfosfina)palladio (0), porta all'intermedio **1-4**, che può essere convertito *in situ* al prodotto desiderato **1-5** dopo prolungamento della reazione.

Schema 1



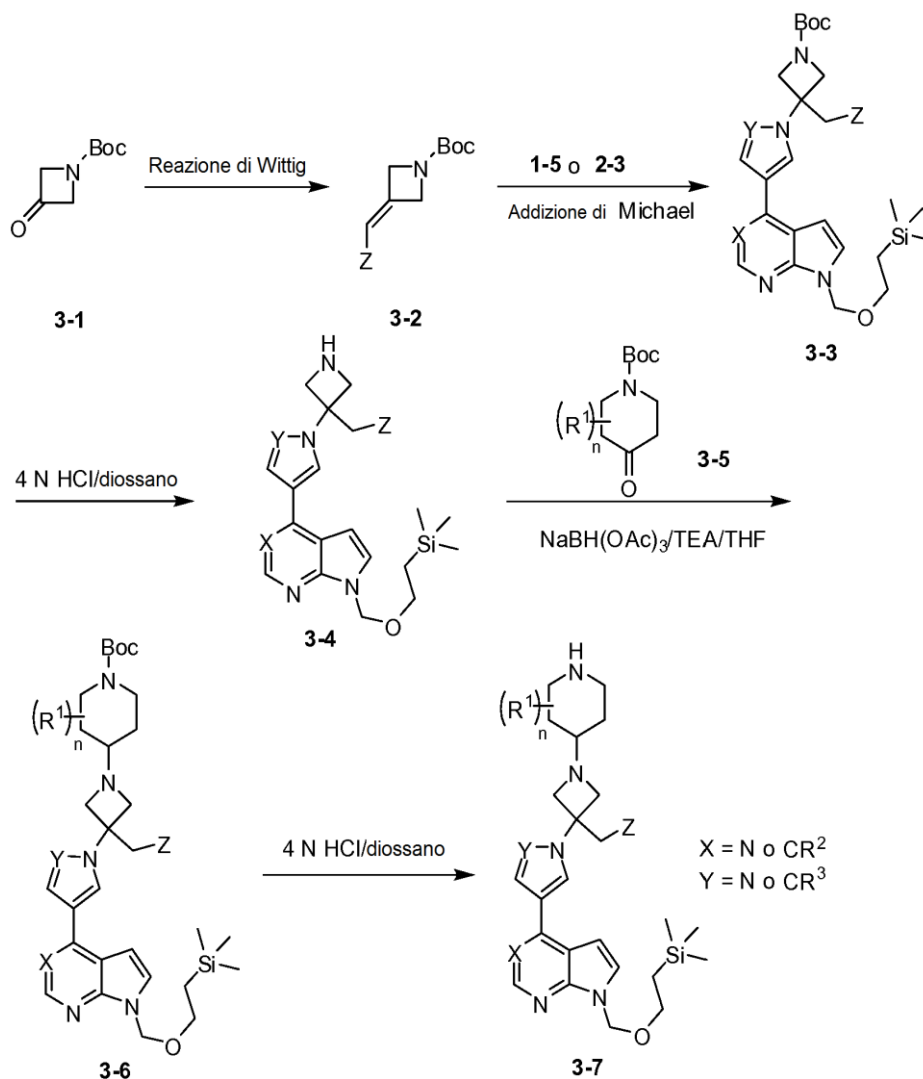
Gli intermedi di formula **2-3** possono essere sintetizzati secondo la sequenza descritta nello Schema 2. L'intermedio SEM-protetto **1-2** è sottoposto ad un accoppiamento di Suzuki con un acido boronico di un pirrolo protetto, come l'acido 1-(triisopropilsilil)pirrolo-3-boronico (**2-1**), utilizzando un reagente a base di palladio, come tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0), in presenza di una base. Il prodotto dell'accoppiamento di formula **2-2** può essere convertito al prodotto desiderato di formula **2-3** *in situ* conducendo la reazione per tutta la notte in uno stesso mezzo di reazione.

Schema 2



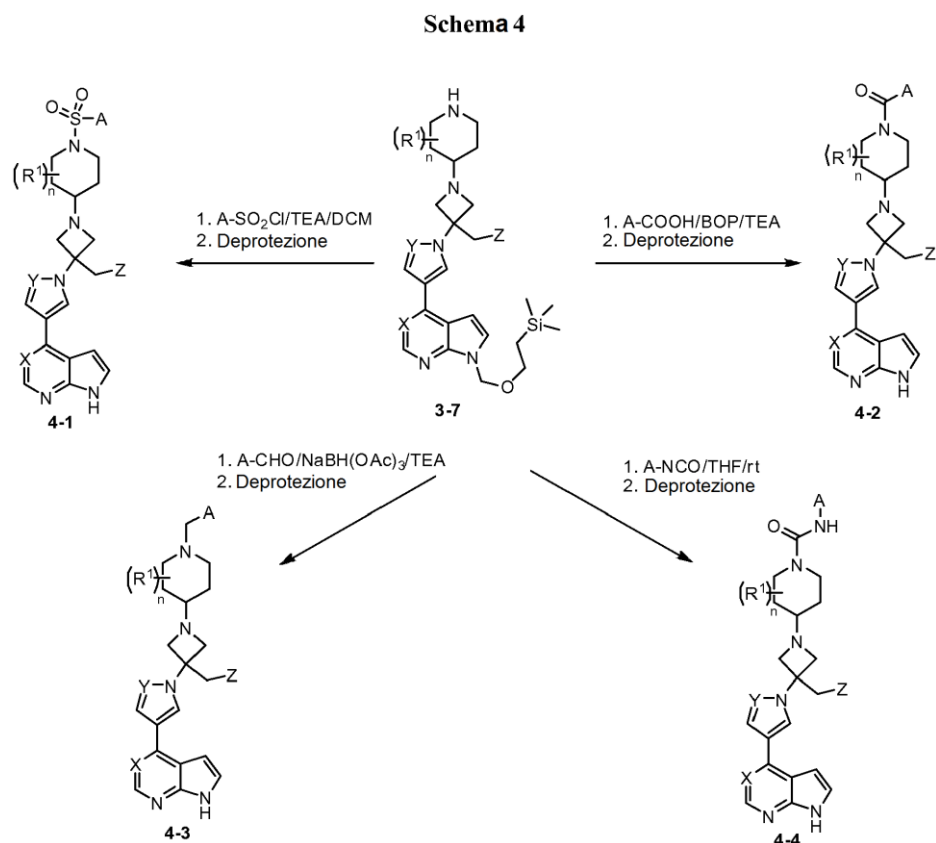
Gli intermedi di formula **3-7** possono essere preparati secondo le procedure mostrate nello Schema 3. Un azetidione Boc-protetto di formula **3-1** è sottoposto ad una reazione di Wittig con un fosfonato, come dietil cianometilfosfonato, in presenza di una base, come sodio idruro, per formare un ciano derivato di formula **3-2**. L'addizione di Michael di intermedi di formula **1-5** o **2-3** al derivato di formula **3-2** in presenza di una base, come DBU, produce il prodotto di addizione di formula **3-3**. A seguito della rimozione del gruppo Boc (ad esempio utilizzando un acido come HCl 4N in diossano), l'amminazione riduttiva dell'azetidina risultante di formula **3-4** con un piperidinone N-Boc protetto di formula **3-5** utilizzando un agente riducente, come sodio triacetossiboroidruro, dà luogo ad un composto di formula **3-6**. La rimozione del gruppo Boc nel composto di formula **3-6** (ad esempio utilizzando un acido come HCl 4N in diossano) porta agli intermedi desiderati di formula **3-7**.

Schema 3



Gli intermedi di formula **3-7** possono essere derivatizzati all'azoto piperidinico per produrre una serie di composti di Formula I come illustrati nello Schema 4. La reazione del composto di formula **3-7** con un solfonil cloruro seguita dal trattamento prima con TFA e poi con etilendiammina per rimuovere il gruppo SEM porta a derivati solfonamidici di formula **4-1**. L'accoppiamento del composto di formula **3-7** con un acido carbossilico utilizzando un agente di accoppiamento come BOP o con un acil cloruro, seguito dalla rimozione del gruppo

SEM fornisce composti ammidici di formula **4-2**. L'amminazione riduttiva del composto di formula 3-7 con un'aldeide utilizzando un agente riducente, come sodio triacetossi boroidruro, seguita dalla rimozione del gruppo SEM dà luogo ai derivati N-alchilici di formula **4-3**. La reazione del composto di formula **3-7** con un isocianato, seguita dalla rimozione del gruppo SEM porta a composti di urea di formula **4-4**.



Metodi

Il composto dell'invenzione è un inibitore di JAK, e in particolare un inibitore selettivo di JAK1. Un inibitore selettivo di JAK1 è un composto che inibisce l'attività di JAK1 in modo preferenziale rispetto ad altre Janus chinasi. Ad esempio, un inibitore selettivo di JAK1 inibisce preferenzialmente JAK1 rispetto a JAK2, JAK3, e TYK2. In alcune forme realizzative, i composti inibiscono in modo preferenziale JAK1 rispetto a JAK2 (ad esempio hanno un rapporto JAK1/JAK2 IC₅₀ >1). In alcune forme realizzative, i composti sono circa 10-volte più selettivi per JAK1 rispetto a JAK2. In alcune forme realizzative, i composti sono circa 3-volte, circa 5-volte,

circa 10-volte, circa 15-volte, o circa 20-volte più selettivi verso JAK1 rispetto a JAK2 calcolato misurando IC₅₀ a 1 mM ATP (ad esempio, si veda Esempio A).

JAK1 gioca un ruolo centrale in un numero di pathways di segnalazione di citochine e fattori di crescita che, quando disregolati, possono risultare in stati patologici o contribuirvi. Ad esempio, i livelli di IL-6 sono elevati nell'artrite reumatoide, una malattia in cui è stato suggerito che avesse effetti dannosi (Fonesca, J.E. et al., *Autoimmunity Reviews*, 8:538-42, 2009). Dunque i segnali IL-6, almeno in parte, attraverso JAK1, antagonizzando IL-6 direttamente o indirettamente attraverso l'inibizione di JAK1 ci si aspetta forniscano un beneficio clinico (Guschin, D., N., et al *Embo J* 14:1421, 1995; Smolen, J. S., et al. *Lancet* 371:987, 2008). Inoltre, in alcune forme tumorali JAK1 è mutata dando luogo ad una crescita e sopravvivenza costitutive indesiderate delle cellule tumorali (Mullighan CG, *Proc Natl Acad Sci U S A*.106:9414-8, 2009; Flex E., et al. *J Exp Med*. 205:751-8, 2008). In altre malattie autoimmuni e forme tumorali elevati livelli sistemici di citochine infiammatorie che attivano JAK1 possono anche contribuire alla malattia e/o ai sintomi associati. Pertanto, pazienti con tali malattie possono beneficiare dall'inibizione di JAK1. Inibitori selettivi di JAK1 possono essere efficaci evitando effetti non necessari e potenzialmente indesiderabili di inibizione di altre JAK chinasi.

Inibitori selettivi di JAK1, rispetto ad altre JAK chinasi, possono avere multipli vantaggi terapeutici rispetto ad inibitori meno selettivi. Rispetto alla selettività contro JAK2, un numero di importanti citochine e fattori di crescita mandano segnali attraverso JAK2 incluse, ad esempio, eritropoietina (Epo) e trombopoietina (Tpo) (Parganas E, et al. *Cell*. 93:385-95, 1998). Epo è un fattore di crescita chiave per la produzione di globuli rossi; quindi una scarsità di segnale Epo-dipendente può risultare in un numero ridotto di globuli rossi e nell'anemia (Kaushansky K, *NEJM* 354:2034-45, 2006). Tpo, un altro esempio di un fattore di crescita JAK2-dipendente, gioca un ruolo centrale nel controllare la proliferazione e la maturazione di megacariociti – le cellule dalle quali le piastrine sono prodotte (Kaushansky K, *NEJM* 354:2034-45, 2006). Come tale, un ridotto segnale di Tpo farebbe diminuire il numero di megacariociti (megacariocitopenia) e abbasserebbe la conta di piastrine circolanti (trombocitopenia). Questo può risultare in sanguinamenti indesiderati e/o incontrollabili. L'inibizione ridotta di altre JAKs, come JAK3 e Tyk2, può anche essere desiderabile poiché persone che mancano della versione

funzionale di queste chinasi hanno mostrato di soffrire di numerose malattie come l'immunodeficienza combinata grave o la sindrome da iperimmunoglobulina E (Minegishi, Y, et al. *Immunity* 25:745-55, 2006; Macchi P, et al. *Nature*. 377:65-8, 1995). Pertanto un inibitore di JAK1 con ridotta affinità per altre JAKs avrebbe vantaggi significativi rispetto ad un inibitore meno selettivo rispetto ad effetti collaterali ridotti che riguardano soppressione immunitaria, anemia e trombocitopenia.

La presente invenzione riguarda il composto della presente invenzione, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso in metodi per il trattamento di una malattia o disturbo associato a JAK come definiti nelle rivendicazioni, in un soggetto (ad es., un paziente) somministrando al soggetto che ha necessità di tale trattamento una quantità terapeuticamente efficace o una dose di un composto della presente invenzione o una sua composizione farmaceutica. Una malattia associata a JAK può includere qualsiasi malattia, disturbo o condizione che sia direttamente o indirettamente correlata all'espressione o all'attività di JAK, inclusi iper-espressione e/o livelli di attività anormale. Una malattia associata a JAK può anche includere qualsiasi malattia, disturbo o condizione che possa essere prevenuta, migliorata, o curata mediante la modulazione dell'attività della JAK.

Esempi di malattie associate alla JAK includono malattie che coinvolgono il sistema immunitario incluse, ad esempio, il rigetto di trapianto di organo (*e.g.*, rigetto da allotrapianto e malattia di rigetto del trapianto nell'ospite).

Ulteriori esempi di malattie associate a JAK includono le malattie autoimmuni come la sclerosi multipla, l'artrite reumatoide, l'artrite giovanile, l'artrite psoriasica, il diabete di tipo 1, il lupus, la psoriasi, la malattia infiammatoria intestinale, la colite ulcerativa, il morbo di Crohn, la miastenia gravis, le nefropatie da immunoglobulina, i disturbi della tiroide autoimmuni, la malattia ostruttiva polmonare cronica (COPD) e simili. In alcune forme di realizzazione, la malattia autoimmune è un disturbo della pelle autoimmune bollosa come il pemfigo volgare (PV) o il pemfigo bolloso (BP).

Ulteriori esempi di malattie associate a JAK includono le condizioni allergiche come l'asma, le allergie da cibo, le dermatiti eczematose, le dermatiti da contatto, le dermatiti atopiche (eczema atopico) e le riniti. Ulteriori

esempi di malattie associate a JAK includono malattie virali come il Virus Epstein Barr (EBV), Epatite B, Epatite C, HIV, HTLV 1, Varicella-Zoster Virus (VZV) e Papilloma Virus Umano (HPV).

Ulteriori esempi di malattie associate a JAK includono malattie associate con il ricambio di cartilagine, ad esempio, artrite gottosa, settica o artrite infettiva, artrite reattiva, distrofia simpatica riflessa, algodistrofia, la sindrome di Tietze, artropatia costale, deformante osteoartrite endemica, malattia di Mseleni, malattia di Handigodu, degenerazione derivante da fibromialgia, lupus eritematoso sistemico, sclerodermia, o spondilite anchilosante.

Ulteriori esempi di malattie associate a JAK includono malformazioni congenite delle cartilagini, incluse condrolisi ereditaria, condrodiplosia, e pseudocondrodiplosia (ad es., microtia, enotia, e condrodiplosia metafisaria).

Ulteriori esempi di malattie o condizioni associate a JAK includono disturbi della pelle come la psoriasi (ad esempio la *psoriasis vulgaris*), le dermatiti atopiche, i rash cutanei, l'irritazione della pelle, la sensibilizzazione della pelle (e.g., dermatiti da contatto o dermatiti da contatto allergiche). Ad esempio, alcune sostanze che includono alcuni farmaci quando applicate per via topica possono provocare sensibilizzazione della pelle. In alcune forme di realizzazione, la co-somministrazione o somministrazione sequenziale di almeno un inibitore di JAK secondo l'invenzione insieme all'agente che provoca la sensibilizzazione non desiderata può essere di aiuto nel trattamento di tali sensibilizzazioni non desiderate o dermatiti.

In alcune forme realizzative, il disturbo della pelle viene trattato mediante somministrazione topica di almeno un inibitore di JAK secondo l'invenzione.

In ulteriori forme di realizzazione la malattia associata a JAK è il cancro incluso quello caratterizzato da tumori solidi (e.g., il cancro alla prostata, il cancro renale, il tumore epatico, il tumore al pancreas, il tumore gastrico, il tumore alla mammella, il tumore del polmone, i tumori della testa e del collo, il cancro della tiroide, il glioblastoma, il sarcoma di Kaposi, la malattia di Castleman, il leiomiomasarcoma uterino, il melanoma etc.), i tumori ematologici (e.g., linfoma, leucemia come la leucemia acuta linfoblastica (ALL), la leucemia mieloide acuta (AML) o il mieloma multiplo), ed i tumori della pelle come il linfoma cutaneo dei linfociti T (CTCL) ed il

linfoma cutaneo dei linfociti B. Esempi di linfomi cutanei di linfociti T includono la sindrome di Sezary e le micosi fungoidi.

In alcune forme realizzative, gli inibitori di JAK descritti qui, o in combinazione con altri inibitori di JAK, come quelli riportati nella domanda di brevetto U.S.A. N. 11/637,545 possono essere utilizzati per trattare tumori associati ad infiammazioni. In alcune forme realizzative, il tumore è associato con la malattia infiammatoria intestinale. In alcune forme realizzative, la malattia infiammatoria intestinale è la colite ulcerativa. In alcune forme realizzative, la malattia infiammatoria intestinale è la malattia di Crohn. In alcune forme realizzative, il tumore associato ad infiammazione è tumore associate a colite. In alcune forme realizzative, il tumore associato ad infiammazione è cancro del colon o cancro del colon-retto. In alcune forme realizzative, il cancro è cancro gastrico, tumore carcinoide gastrointestinale, tumore stromale gastrointestinale (GIST), adenocarcinoma, cancro dell'intestino tenue, o cancro del retto.

Le malattie associate a JAK possono includere inoltre quelle caratterizzate da espressione di: mutanti di JAK2 come quelli che hanno almeno una mutazione nel dominio pseudo-chinasi (ad esempio, JAK2V617F); i mutanti di JAK2 aventi almeno una mutazione al di fuori del dominio pseudo-chinasi; mutanti di JAK1; mutanti di JAK3; mutanti del recettore dell'eritropoietina (EPOR); oppure da espressione deregolata di CRLF2.

Le malattie associate a JAK possono includere inoltre malattie mieloproliferative (MPDs) come policitemia vera (PV), trombocitemia essenziale (ET), mielofibrosi con metaplasia mieloide (MMM), mielofibrosi primaria (PMF), leucemia cronica mieloide (CML), leucemia cronica mielomonocitica (CMML), sindrome ipereosinofila (HES), malattia sistemica dei mastociti (SMCD), e simili. In alcune forme realizzative, la malattia mieloproliferativa è mielofibrosi (ad esempio, mielofibrosi primaria (PMF) oppure mielofibrosi post policitemia vera/trombocitemia essenziale (Post-PV/ET MF)). In alcune forme realizzative, la malattia mieloproliferativa è mielofibrosi post-trombocitemia essenziale (Post-ET). In alcune forme realizzative, la malattia mieloproliferativa è mielofibrosi post policitemia vera (Post-PV MF).

Descritti sono anche metodi per trattare la psoriasi o altre malattie della pelle mediante somministrazione di una formulazione topica contenente un composto descritto qui.

In alcune forme realizzative, gli inibitori di JAK descritti qui possono essere utilizzati per trattare l'ipertensione arteriosa polmonare.

Descritto è anche un metodo di trattamento di effetti collaterali dermatologici di altri farmaci mediante somministrazione di un composto descritto qui. Ad esempio, numerosi agenti farmaceutici risultano in reazioni allergiche non volute che possono manifestarsi come rash acneiforme o relativa dermatite. Esempi di agenti farmaceutici che hanno tali effetti collaterali indesiderati includono farmaci anti-tumorali come gefitinib, cetuximab, erlotinib, e simili. I composti dell'invenzione possono essere somministrati per via sistemica o topica (ad esempio localizzati in prossimità della dermatite) in combinazione con (ad esempio, simultaneamente o in sequenza) l'agente farmaceutico avente l'effetto collaterale dermatologico indesiderato. In alcune forme realizzative, il composto dell'invenzione può essere somministrato per via topica insieme con uno o più altri farmaci, dove gli altri farmaci quando applicati per via topica in assenza di un composto dell'invenzione causano dermatite da contatto, sensibilizzazione allergica da contatto, o simili malattie cutanee. Di conseguenza, composizioni includono formulazioni topiche contenenti il composto dell'invenzione e un ulteriore agente farmaceutico che può causare dermatite, malattie cutanee, o relativi effetti collaterali.

Ulteriori malattie associate a JAK includono infiammazione e malattie infiammatorie. Esempi di malattie infiammatorie includono sarcoidosi, malattie infiammatorie dell'occhio (ad esempio, irite, uveite, sclerite, congiuntivite, o malattie relative), malattie infiammatorie del tratto respiratorio (ad esempio, del tratto respiratorio superiore che include naso e seni come rinite o sinusite oppure del tratto respiratorio inferiore incluse bronchite, malattia polmonare ostruttiva cronica, e simili), miopatia infiammatoria come miocardite, e altre malattie infiammatorie. In alcune forme realizzative, la malattia infiammatoria dell'occhio è blefarite.

Gli inibitori di JAK descritti qui possono inoltre essere utilizzati per trattare i danni ischemici da ri-perfusione o una malattia o condizione relativa ad un evento ischemico infiammatorio come ictus o arresto cardiaco. Gli inibitori di JAK descritti qui possono inoltre essere utilizzati per trattare stati patologici guidati da endotossine (ad esempio, complicazioni dopo chirurgia bypass o stati cronici da endotossine che contribuiscono all'insufficienza cardiaca cronica). Gli inibitori di JAK descritti qui possono inoltre essere utilizzati per trattare

anoressia, cachessia, o stanchezza come quelle risultanti da o associate con il cancro. Gli inibitori di JAK descritti qui possono essere inoltre utilizzati per trattare restenosi, sclerodermatite, o fibrosi. Gli inibitori di JAK descritti qui possono inoltre essere utilizzati per trattare condizioni associate con ipossia o astrogliosi come, ad esempio, retinopatia diabetica, cancro, o neurodegenerazione. Si veda, ad esempio, Dudley, A.C. et al. *Biochem. J.* 2005, 390(Pt 2):427-36 e Sriram, K. et al. *J. Biol. Chem.* 2004, 279(19):19936-47. Epub 2004 Mar 2. Gli inibitori di JAK descritti qui possono essere utilizzati per trattare la malattia di Alzheimer.

Gli inibitori di JAK descritti qui possono essere inoltre utilizzati per trattare altre malattie infiammatorie come la sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS) e lo shock settico.

Gli inibitori di JAK descritti qui possono inoltre essere utilizzati per trattare gotta e aumentate dimensioni della prostata dovute a, ad esempio, ipertrofia prostatica benigna o iperplasia prostatica benigna.

Ulteriori malattie associate a JAK includono malattie del riassorbimento osseo quali osteoporosi, osteoartrite. Il riassorbimento osseo può anche essere associato con altre condizioni quali squilibrio ormonale e/o terapia ormonale, malattia autoimmune (ad esempio sarcoidosi ossea), o cancro (ad esempio mieloma). La riduzione del riassorbimento osseo dovuta agli inibitori di JAK può essere circa il 10%, circa il 20%, circa il 30%, circa il 40%, circa il 50%, circa il 60%, circa il 70%, circa il 80%, o circa il 90%.

In alcune forme realizzative, gli inibitori di JAK descritti qui possono inoltre essere utilizzati per trattare una sindrome dell'occhio secco. Come usato qui, "sindrome dell'occhio secco" si intende includere gli stati patologici riassunti in un rapporto ufficiale recente del Dry Eye Workshop (DEWS), che ha definito la sindrome dell'occhio secco come "una malattia multifattoriale delle lacrime e della superficie oculare che risulta in sintomi di disagio, disturbo visivo, e instabilità del film lacrimale con danno potenziale alla superficie oculare. E' accompagnata da accresciuta osmolarità del film lacrimale e infiammazione della superficie oculare." Lemp, "The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop", *The Ocular Surface*, 5(2), 75-92 April 2007. In alcune forme realizzative, la sindrome dell'occhio secco è scelta tra sindrome dell'occhio secco con deficit dello strato lacrimale acquoso (ADDE) o sindrome dell'occhio secco evaporativo, o loro appropriate combinazioni. In alcune forme realizzative, la

sindrome dell'occhio secco è la sindrome dell'occhio secco di Sjogren (SSDE). In alcune forme realizzative, la sindrome dell'occhio secco è sindrome dell'occhio secco non-Sjogren (NSSDE).

In un ulteriore aspetto, è descritto un metodo per trattare congiuntivite, uveite (inclusa uveite cronica), coriodite, retinite, ciclite, sclierite, episclerite, o irite; per trattare infiammazione o dolore legato a trapianto della cornea, a LASIK (cheratomileusi in situ laser-assistita), cheractomia fotorefrattiva, o LASEK (cheratomileusi sub-epiteliale laser-assistita); per inibire la perdita di acuità visiva collegata a trapianto della cornea, a LASIK, a cheratectomia fotorefrattiva, o a LASEK; oppure per inibire il rigetto di trapianto in un paziente che ne ha necessità, comprendente la somministrazione ad un paziente di una quantità terapeuticamente efficace del composto dell'invenzione, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile.

Inoltre, i composti descritti qui, o in combinazione con altri inibitori di JAK, come quelli riportati nella domanda di brevetto U.S.A. N. 11/637,545 possono essere utilizzati per trattare la disfunzione o l'insufficienza respiratoria associata con infezioni virali, come influenza e SARS.

Un composto di Formula I, suoi sali farmaceuticamente accettabili, come descritto in una qualsiasi delle forme realizzative qui, può essere utilizzato in un metodo per trattare una qualsiasi malattia o malattie descritte qui. Fornito è anche l'uso di un composto di Formula I come descritto in una qualsiasi delle forme realizzative qui, per la preparazione di un medicamento per l'uso in un metodo di trattamento di una qualsiasi delle malattie o dei disturbi descritti qui.

Un composto di Formula I come descritto qui, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, può essere utilizzato in un metodo per modulare JAK1. Fornito è anche l'uso di un composto di Formula I come descritto qui, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, per la preparazione di un medicamento per l'uso in un metodo per modulare JAK1.

Come qui usato, il termine "mettere in contatto" si riferisce a mettere insieme determinate funzioni in un sistema *in vitro* o *in vivo*. Ad esempio, "mettere in contatto" una JAK con un composto include la somministrazione di un composto della presente invenzione ad un individuo o paziente, come un essere umano, che contiene una JAK, così come, ad esempio, introdurre un composto in un campione contenente una preparazione cellulare o

purificata contenente la JAK.

Come qui usato, il termine "individuo" o "paziente", usati in modo intercambiabile, si riferiscono a qualsiasi animale, inclusi mammiferi, preferibilmente topi, ratti, altri roditori, conigli, cani, gatti, maiali, bovini, pecore, cavalli, o primati, e più preferibilmente esseri umani.

Come usata qui, la frase "quantità terapeuticamente efficace" si riferisce alla quantità di composto attivo o di agente farmaceutico che suscita la risposta biologica o medica che è ricercata in un tessuto, sistema, animale, individuo o persona da un ricercatore, veterinario, medico o altro personale sanitario. In alcune forme realizzative, la quantità terapeuticamente efficace è da circa 5 mg a circa 1000 mg, oppure da circa 10 mg a circa 500 mg.

Come usato qui, il termine "trattare" o "trattamento" si riferisce a uno o più tra (1) prevenzione della malattia; ad esempio, prevenzione di una malattia, condizione o disturbo in un individuo che può essere predisposto alla malattia, condizione o disturbo ma non ha ancora avuto o mostrato la patologia o la sintomatologia della malattia; (2) inibizione della malattia; ad esempio, inibizione di una malattia, condizione o disturbo in un individuo che ha avuto o mostrato la patologia o sintomatologia della malattia, condizione o disturbo (*i.e.*, arresto dell'ulteriore sviluppo della patologia e/o sintomatologia), e (3) miglioramento della malattia; ad esempio, miglioramento di una malattia, condizione o disturbo in un individuo che ha avuto o mostrato la patologia o sintomatologia della malattia, condizione o disturbo (*i.e.*, regressione della patologia e/o della sintomatologia) come una diminuzione della gravità della malattia.

Terapie Combinate

Uno o più agenti farmaceutici aggiuntivi come, ad esempio chemioterapici, agenti anti-infiammatori, steroidi, immunosoppressori, come inibitori di Bcr-Abl, Flt-3, RAF e FAK chinasi come, ad esempio, quelli descritti in WO 2006/056399, o altri agenti possono essere usati in combinazione con i composti della presente invenzione per il trattamento delle malattie, disturbi o condizioni associate a JAK. L'uno o i più agenti farmaceutici aggiuntivi possono essere somministrati ad un paziente in modo contemporaneo o in modo sequenziale.

Esempi di chemioterapici includono gli inibitori di proteosoma (*e.g.*, bortezomib), talidomide, revlimide, e agenti

che danneggiano il DNA come melfalano, doxorubicina, ciclofosfamide, vincristina, etoposide, carmustina, e simili.

Esempi di steroidi includono i corticosteroidi come il desametasone o il prednisone.

Esempi di inibitori di Bcr-Abl includono i composti, e i loro sali farmaceuticamente accettabili, del genere e delle specie descritte nel Brevetto U.S. N. 5,521,184, WO 04/005281, e U.S. Ser. N. 60/578,491.

Esempi idonei di inibitori di Flt-3 includono i composti, e i loro sali farmaceuticamente accettabili, come quelli descritti in WO 03/037347, WO 03/099771, e WO 04/046120.

Esempi idonei di inibitori RAF includono i composti, e i loro sali farmaceuticamente accettabili, come quelli descritti in WO 00/09495 e WO 05/028444.

Esempi idonei di inibitori di FAK includono composti, e loro sali farmaceuticamente accettabili, come quelli descritti in WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595, e WO 01/014402.

In alcune forme realizzative, il composto dell'invenzione può essere utilizzato in combinazione con uno o più altri inibitori di chinasi inclusi imatinib, in particolare per trattare pazienti resistenti a imatinib o ad altri inibitori di chinasi.

In alcune forme di realizzazione, uno o più inibitori di JAK possono essere utilizzati in combinazione con un chemioterapico nel trattamento del cancro, come del mieloma multiplo, e può migliorare la risposta al trattamento rispetto alla risposta all'agente chemioterapico da solo, senza peggiorare i suoi effetti tossici. Esempi di agenti farmaceutici aggiuntivi nel trattamento del mieloma multiplo, ad esempio, possono includere, senza limitazione melfalano, melfalano più prednisone [MP], doxorubicina, desametasone, e Velcade (bortezomib). Ulteriori agenti aggiuntivi usati nel trattamento del mieloma multiplo includono gli inibitori di Bcr-Abl, Flt-3, RAF e FAK chinasi. Effetti additivi o sinergici sono esiti desiderabili della combinazione di un inibitore di JAK con un agente aggiuntivo. Inoltre, la resistenza delle cellule del mieloma multiplo ad agenti come il desametasone può essere reversibile dopo trattamento con un inibitore di JAK. Gli agenti possono essere combinati con i presenti composti in una forma di dosaggio singola o continua, o gli agenti possono essere somministrati in modo contemporaneo o sequenziale in forme di dosaggio separate.

In alcune forme realizzative, un corticosteroide come il desametasone viene somministrato ad un paziente in combinazione con almeno un inibitore di JAK laddove il desametasone viene somministrato in modo intermittente invece che in modo continuo.

In alcune ulteriori forme realizzative, possono essere somministrate combinazioni di uno o più inibitori di JAK dell'invenzione con altri agenti terapeutici ad un paziente prima di, durante, e/o dopo un trapianto di midollo osseo o un trapianto di cellule staminali.

In alcune forme realizzative, l'agente terapeutico addizionale è fluocinolone acetone (Retisert®), o rimexolone (AL-2178, Vexol, Alcon).

In alcune forme realizzative, l'agente terapeutico addizionale è ciclosporina (Restasis®).

In alcune forme realizzative, l'agente terapeutico addizionale è un corticosteroide. In alcune forme realizzative, il corticosteroide è triamcinolone, dexametasone, fluocinolone, cortisone, prednisolone, o flumetolone.

In alcune forme realizzative, l'agente terapeutico addizionale è scelto tra Dehydrex™ (Holles Labs), Civamide (Opko), sodio ialuronato (Vismed, Lantibio/TRB Chemedica), ciclosporina (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (testosterone, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), ecabet sodio (Senju-Ista), gefarnato (Santen), acido 15-(s)-idrossieicosatetraenoico (15(S)-HETE), cevilemmina, doxiciclina (ALTY-0501, Alacrity), minociclina, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), ciclosporina A (Nova22007, Novagali), ossitetraciclina (Duramycin, MOL11901, Lantibio), CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-diidrossi-5-[6-[(3-iodofenil)metilammino]purin-9-il]-N-metil-ossolano-2-carbammile, Can-Fite Biopharma), voclosporina (LX212 o LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (analogo sintetico di resolvina, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), rivoglitazone (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Opthalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritin (Senju), rebamipide (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (University of Pennsylvania e Temple University), pilocarpina, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, Novartis), loteprednolo etabonato, rituximab, diquafosol tetrasodico (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), deidroepiandrosterone, anakinra, efalizumab, sodio micofenolato, etanercept (Embrel®), idrossiclorochina, NGX267 (TorreyPines Therapeutics), actemra, gemcitabina, oxaliplatino, L-asparaginasi, o

talidomide.

In alcune forme realizzative, l'agente terapeutico addizionale è un agente anti-angiogenico, un agonista colinergico, un modulatore del recettore TRP-1, un bloccante del canale del calcio, un segretagogo di mucina, uno stimolante di MUC1, un inibitore di calcineurina, un corticosteroide, un agonista del recettore P2Y2, un agonista del recettore muscarinico, un inibitore di mTOR, un altro inibitore di JAK, un inibitore di Bcr-Abl chinasi, un inibitore di Flt-3 chinasi, un inibitore di RAF chinasi, e un inibitore di FAK chinasi come, ad esempio, quelli descritti in WO 2006/056399. In alcune forme realizzative, l'agente terapeutico addizionale è un derivato di una tetraciclina (ad esempio, minociclina o doxiciclina). In alcune forme realizzative, l'agente terapeutico addizionale si lega a FKBP12.

In alcune forme realizzative, l'agente terapeutico addizionale è un agente alchilante o un agente reticolante del DNA; un agente anti-metabolita/demetilante (ad esempio, 5-fluorouracile, capecitabina o azacitidina); una terapia anti-ormonale (ad esempio, antagonisti di recettori ormonali, SERMs, o inibitori di aromatasi); un inibitore mitotico (ad esempio vincristina o paclitaxel); un inibitore di topoisomerasi (I o II) (ad esempio mitossantrone e irinotecan); un induttore di apoptosi (ad esempio ABT-737); una terapia di acidi nucleici (ad esempio antisenso o RNAi); ligandi di recettori nucleari (ad esempio, agonisti e/o antagonisti: acido all-trans retinoico o bexarotene); agenti epigenetici come inibitori di istone deacetilasi (ad esempio vorinostat), agenti ipometilanti (ad esempio decitabina); regolatori della stabilità di proteine quali inibitori di Hsp90, ubiquitina e/o molecole coniuganti o deconiuganti simili a ubiquitina; o un inibitore di EGFR (erlotinib).

In alcune forme realizzative, l'agente terapeutico addizionale o agenti sono gocce demulcenti per l'occhio (anche noti come "lacrime artificiali"), che includono, ma non sono limitate a, composizioni contenenti polivinilalcol, idrossipropil metilcellulosa, glicerina, polietilene glicol (ad esempio PEG400), o carbossimetil cellulosa. Le lacrime artificiali possono aiutare nel trattamento dell'occhio secco compensando la ridotta umidificazione e capacità lubrificante del film lacrimale. In alcune forme realizzative, l'agente terapeutico addizionale è un farmaco mucolitico, come N-acetil-cisteina, che può interagire con le mucoproteine e, pertanto, diminuire la viscosità del film lacrimale.

In alcune forme realizzative, l'agente terapeutico addizionale include un agente antibiotico, antivirale, antifungino, anestetico, anti-infiammatorio inclusi gli agenti anti-infiammatori steroidei o non-steroidi, e gli agenti anti-allergenici. Esempi di medicinali adatti includono aminoglicosidi come amikacina, gentamicina, tobramicina, streptomina, netilmicina, e kanamicina; fluorochinoloni come ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, lomefloxacina, levofloxacina, e enoxacina; naftiridina; sulfonammidi; polimixina; cloramfenicolo; neomicina; paramomicina; colistimetato; bacitracina; vancomicina; tetraciclina; rifampicina e suoi derivati ("rifampicine"); cicloserina; beta-lattami; cefalosporine; amfotericina; fluconazolo; flucitosina; natamicina; miconazolo; ketoconazolo; corticosteroidi; diclofenac; flurbiprofene; ketorolac; suprofen; cromolina; iodossammide; levocabastina; nafazolina; antazolina; feniramina; o un antibiotico della classe degli azalidi.

Formulazioni farmaceutiche e forme di dosaggio

Quando impiegati come farmaci, il composto dell'invenzione può essere somministrato nella forma di composizioni farmaceutiche. Queste composizioni possono essere preparate in una maniera ben nota nel settore farmaceutico, e possono essere somministrate attraverso una varietà di vie, a seconda che sia desiderato un trattamento locale o sistemico e dall'area che deve essere trattata. La somministrazione può essere topica (inclusa la somministrazione transdermale, epidermale, oftalmica e alle membrane mucose inclusa la somministrazione intra-nasale, vaginale e rettale), polmonare (ad esempio per inalazione o insufflamento di polveri o aerosol, inclusa mediante nebulizzazione; intra-tracheale o intra-nasale), orale o parenterale. La somministrazione parenterale include la somministrazione intravenosa, intra-arteriosa, sub-cutanea, intraperitoneale, iniezione o infusione intra-muscolare; o intracranica, ad esempio intra-techale o intraventricolare. La somministrazione parenterale può essere nella forma di una singola dose in bolo, o può essere, ad esempio, per mezzo di una pompa a perfusione continua. Composizioni e formulazioni farmaceutiche per la somministrazione topica possono includere cerotti transdermici, unguenti, lozioni, creme, gel, gocce, supposte, spray, liquidi e polveri. Veicolanti farmaceutici convenzionali, a base acquosa, in polvere o a base olio, addensanti e simili possono essere necessari o desiderabili.

Sono fornite composizioni farmaceutiche che contengono, come ingrediente attivo, il composto dell'invenzione sopra in combinazione con uno o più veicolanti (eccipienti) farmaceuticamente accettabili. In alcune forme realizzative, la composizione è adatta per la somministrazione topica. Nel preparare le composizioni, l'ingrediente attivo è tipicamente mescolato con un eccipiente, diluito con un eccipiente o incluso entro tale veicolante nella forma di, ad esempio, una capsula, una bustina, carta, o altro contenitore. Quando l'eccipiente serve come diluente, esso può essere un materiale solido, semi-solido o liquido, che agisce come un veicolo, un veicolante o un mezzo per l'ingrediente attivo. Quindi, le composizioni possono essere in forma di compresse, pillole, polveri, pasticche, bustine, cachet, elisir, sospensioni, emulsioni, soluzioni, sciroppi, aerosol (come solido o in un mezzo liquido), pomate contenenti, ad esempio, fino al 10% in peso del composto attivo, capsule in gelatina morbida o dura, supposte, soluzioni iniettabili sterili, e polveri confezionate sterili.

Nella preparazione di una formulazione, il composto attivo può essere macinato per fornire l'appropriata dimensione di particelle prima di essere combinato con gli altri ingredienti. Se il principio attivo è sostanzialmente insolubile, esso può essere macinato fino ad una dimensione di particelle inferiore a 200 mesh. Se il principio attivo è sostanzialmente idrosolubile, la dimensione delle particelle può essere aggiustata macinandolo per fornire una distribuzione sostanzialmente uniforme nella formulazione, ad esempio circa 40 mesh.

I composti possono essere macinati utilizzando procedure di macinazione note come la macinazione a umido per ottenere appropriate dimensioni delle particelle per la formazione di compresse e per altri tipi di formulazione. Preparazioni finemente suddivise (nanoparticolato) dei composti dell'invenzione possono essere preparate con processi noti nell'arte, si veda ad esempio la domanda Internazionale N. WO 2002/000196.

Alcuni esempi di eccipienti idonei includono lattosio, destrosio, saccarosio, sorbitolo, mannitolo, amidi, gomma di acacia, fosfato di calcio, alginati, tragacanth, gelatina, silicato di calcio, cellulosa microcristallina, polivinilpirrolidone, cellulosa, acqua, sciroppo, e metil cellulosa. Le formulazioni possono includere aggiuntivamente: agenti lubrificanti come talco, stearato di magnesio, e olio minerale; agenti umettanti; emulsionanti ed agenti di sospensione; agenti conservanti come metil- e propilidrossi-benzoati; agenti

dolcificanti; e agenti aromatizzanti. Le composizioni possono essere formulate in modo tale da fornire un rilascio veloce, sostenuto o ritardato del principio attivo dopo somministrazione al paziente utilizzando procedure note nello stato dell'arte.

In alcune forme realizzative, la composizione farmaceutica comprende cellulosa microcristallina silicificata (SMCC) e almeno un composto descritto qui, oppure un suo sale farmaceuticamente accettabile. In alcune forme realizzative, la cellulosa microcristallina silicificata comprende circa il 98% di cellulosa microcristallina e circa il 2% di biossido di silicio p/p.

In alcune forme realizzative, la composizione è una composizione a rilascio prolungato comprendente almeno un composto descritto qui, oppure un suo sale farmaceuticamente accettabile, e almeno un veicolante farmaceuticamente accettabile. In alcune forme realizzative, la composizione comprende almeno un composto descritto qui, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e almeno un componente scelto tra cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, idrossipropil metilcellulosa, e polietilene ossido. In alcune forme realizzative, la composizione comprende almeno un composto descritto qui, oppure un suo sale farmaceuticamente accettabile, e cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, e idrossipropil metilcellulosa. In alcune forme realizzative, la composizione comprende almeno un composto descritto qui, oppure un suo sale farmaceuticamente accettabile, e cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, e polietilene ossido. In alcune forme realizzative, la composizione comprende inoltre magnesio stearato o biossido di silicio. In alcune forme realizzative, la cellulosa microcristallina è Avicel PH102™. In alcune forme realizzative, il lattosio monoidrato è Fast-flo 316™. In alcune forme realizzative, l'idrossipropil metil cellulosa è idrossipropil metilcellulosa 2208 K4M (per es., Methocel K4 M Premier™) e/o idrossipropil metilcellulosa 2208 K100LV (per es., Methocel K00LV™). In alcune forme realizzative, il polietilene ossido è polietilene ossido WSR 1105 (per es., Polyox WSR 1105™).

In alcune forme realizzative, un processo di granulazione ad umido è utilizzato per produrre la composizione. In alcune forme realizzative, un processo di granulazione a secco è utilizzato per produrre la composizione.

Le composizioni possono essere formulate in una forma di dosaggio unitaria, ciascuna dose contenente da circa 5

a circa 1000 mg (1 g), più frequentemente da circa 100 a circa 500 mg, del principio attivo. In alcune forme realizzative, ciascuna dose contiene circa 10 mg dell'ingrediente attivo. In alcune forme realizzative, ciascuna dose contiene circa 50 mg dell'ingrediente attivo. In alcune forme realizzative, ciascuna dose contiene circa 25 mg dell'ingrediente attivo. Il termine “forme di dosaggio unitarie” si riferisce a unità fisicamente discrete idonee come singoli dosaggi per soggetti umani e altri mammiferi, ciascuna unità contenente una quantità predeterminata di principio attivo calcolato per produrre l'effetto terapeutico desiderato, in associazione a un idoneo eccipiente farmaceutico.

In alcune forme realizzative, le composizioni contengono da circa 5 mg a circa 50 mg dell'ingrediente attivo. Una persona di capacità ordinarie nel settore apprezzerà che questo realizza composti o composizioni contenenti da circa 5 mg a circa 10 mg, da circa 10 mg a circa 15 mg, da circa 15 mg a circa 20 mg, da circa 20 mg a circa 25 mg, da circa 25 mg a circa 30 mg, da circa 30 mg a circa 35 mg, da circa 35 mg a circa 40 mg, da circa 40 mg a circa 45 mg, oppure da circa 45 mg a circa 50 mg dell'ingrediente attivo.

In alcune forme realizzative, le composizioni contengono da circa 50 mg a circa 500 mg dell'ingrediente attivo. Una persona di capacità ordinarie nel settore apprezzerà che questo realizza composti o composizioni contenenti da circa 50 mg a circa 100 mg, da circa 100 mg a circa 150 mg, da circa 150 mg a circa 200 mg, da circa 200 mg a circa 250 mg, da circa 250 mg a circa 300 mg, da circa 350 mg a circa 400 mg, oppure da circa 450 mg a circa 500 mg dell'ingrediente attivo.

In alcune forme realizzative, le composizioni contengono da circa 500 mg a circa 1,000 mg dell'ingrediente attivo. Una persona di capacità ordinarie nel settore apprezzerà che questo realizza composti o composizioni contenenti da circa 500 mg a circa 550 mg, da circa 550 mg a circa 600 mg, da circa 600 mg a circa 650 mg, da circa 650 mg a circa 700 mg, da circa 700 mg a circa 750 mg, da circa 750 mg a circa 800 mg, da circa 800 mg a circa 850 mg, da circa 850 mg a circa 900 mg, da circa 900 mg a circa 950 mg, oppure da circa 950 mg a circa 1,000 mg dell'ingrediente attivo.

Il principio attivo può essere efficace in un ampio intervallo di dosaggio e viene generalmente somministrato in una quantità farmacologicamente efficace. Deve essere chiaro, tuttavia, che la quantità effettiva del composto

somministrato verrà solitamente determinata da un medico, secondo le circostanze rilevanti, che includono la condizione che deve essere trattata, la via di somministrazione scelta, il reale composto somministrato, l'età, il peso, e la risposta del singolo paziente, la gravità dei sintomi del paziente, e simili.

Per la preparazione di composizioni solide come compresse, il principale ingrediente attivo viene miscelato con un eccipiente farmaceutico per formare una composizione di preformulazione solida contenente una miscela omogenea di un composto della presente invenzione. Quando ci si riferisce a queste composizioni di preformulazione come omogenee, il principio attivo viene tipicamente disperso in modo uniforme in tutta la composizione in modo tale che la composizione possa essere facilmente suddivisa in forme di dosaggio unitarie ugualmente efficaci come compresse, pillole e capsule. Questa preformulazione solida viene quindi suddivisa in forme di dosaggio unitarie del tipo sopra descritto contenenti, ad esempio, da circa 0,1 mg a circa 1000 mg del principio attivo della presente invenzione.

Le compresse o pillole possono essere rivestite o altrimenti composte per fornire una tipo di dosaggio che fornisca il vantaggio dell'azione prolungata. Ad esempio, la compressa o pillola può comprendere una componente di dosaggio interno e una di dosaggio esterno, essendo la seconda sotto forma di involucro che copre la prima. Le due componenti possono essere separate da uno strato enterico, che serve per resistere alla disintegrazione nello stomaco e permettere alla componente interna di transitare intatta nel duodeno o di ritardare il suo rilascio. Diversi materiali possono essere usati per tali strati o rivestimenti enterici, inclusi diversi acidi polimerici e miscele di acidi polimerici con tali materiali come gommalacca, cetil alcol e acetato di cellulosa.

Le forme liquide in cui i composti e le composizioni possono essere incorporate per la somministrazione per via orale o per iniezione includono soluzioni acquose, sciroppi opportunamente aromatizzati, sospensioni acquose o oleose, ed emulsioni aromatizzate con oli commestibili quali olio di semi di cotone, olio di sesamo, olio di cocco o olio di arachidi, così come elisir e simili veicoli farmaceutici.

Le composizioni per inalazione o insufflazione includono soluzioni e sospensioni in solventi farmaceuticamente accettabili, acquosi o organici, o loro miscele, e polveri. Le composizioni liquide o solide possono contenere adatti eccipienti farmaceuticamente accettabili come descritti sopra. In alcune forme realizzative, le

composizioni sono somministrate per via orale o respiratoria nasale per un effetto locale o sistemico. Le composizioni possono essere nebulizzate utilizzando gas inerti. Le soluzioni nebulizzate possono essere respirate direttamente dal dispositivo nebulizzante oppure il dispositivo nebulizzante può essere attaccato ad una maschera per la faccia, oppure ad una macchina intermittente di respirazione a pressione positiva. Composizioni in soluzione, sospensione, o polveri possono essere somministrate per via orale o nasale da dispositivi che trasportano la formulazione in maniera appropriata.

Formulazioni topiche possono contenere uno o più veicolanti convenzionali. In alcune forme realizzative, unguenti possono contenere acqua e uno o più veicolanti idrofobici scelti tra, ad esempio, paraffina liquida, poliossietilene alchil etere, propilene glicol, Vasellina bianca, e simili. Composizioni veicolanti di creme possono essere basati su acqua in combinazione con glicerolo e uno o più altri componenti, ad esempio glicerilmonostearato, PEG-glicerilmonostearato e cetilstearyl alcol. Gel possono essere formulati utilizzando isopropil alcol e acqua, vantaggiosamente in combinazione con altri componenti quali, ad esempio, glicerolo, idrossietilcellulosa, e simili. In alcune forme realizzative, formulazioni topiche contengono almeno circa 0.1, almeno circa 0.25, almeno circa 0.5, almeno circa 1, almeno circa 2, oppure almeno circa 5% in peso del composto dell'invenzione. Le formulazioni topiche possono essere vantaggiosamente confezionate in tubi da, ad esempio, 100 g che sono opzionalmente associati ad istruzioni per il trattamento dell'indicazione prescelta, ad esempio, psoriasi o altre malattie della pelle.

La quantità di composto o composizione somministrata ad un paziente varierà a seconda di ciò che è somministrato, dello scopo della somministrazione, come profilassi o terapia, dello stato del paziente, della maniera di somministrazione, e simili. Nelle applicazioni terapeutiche, le composizioni possono essere somministrate ad un paziente che soffre già di una malattia in una misura sufficiente per curare o almeno arrestare parzialmente i sintomi della malattia e le sue complicanze. Le dosi efficaci dipenderanno dalla condizione della malattia da trattare, dal giudizio del medico curante a seconda di fattori come la severità della malattia, l'età, il peso e le condizioni generali del paziente, e simili.

Le composizioni somministrate a un paziente possono essere nella forma delle composizioni farmaceutiche

descritte sopra. Queste composizioni possono essere sterilizzate mediante tecniche convenzionali di sterilizzazione, oppure possono essere filtrate sterilmente. Le soluzioni acquose possono essere confezionate per l'uso tal quali, oppure liofilizzate, la preparazione liofilizzata essendo combinata con un veicolante acquoso sterile prima della somministrazione. Il pH delle preparazioni del composto sarà tipicamente tra 3 e 11, più preferibilmente tra 5 e 9 e più preferibilmente tra 7 e 8. È da intendersi che l'uso di certi tra i predetti eccipienti, veicolanti, o stabilizzanti risulterà nella formazione di sali farmaceutici.

Il dosaggio terapeutico dei composti della presente invenzione può variare, ad esempio, a seconda dell'utilizzo particolare per cui il trattamento è fatto, del modo di somministrazione del composto, della salute e delle condizioni del paziente, e del giudizio del medico prescrittore. La proporzione o concentrazione di un composto dell'invenzione in una composizione farmaceutica può variare in dipendenza da un numero di fattori incluso dosaggio, caratteristiche chimiche (ad esempio l'idrofobicità), e via di somministrazione. Ad esempio, i composti dell'invenzione possono essere forniti in una soluzione acquosa fisiologica tampone contenente da circa lo 0,1 a circa il 10% peso/volume del composto per la somministrazione parenterale. Alcuni intervalli tipici di una dose sono da circa 1 µg/kg a circa 1 g/kg di peso corporeo al giorno. In alcune forme realizzative, l'intervallo di dose è da circa 0,01 mg/kg a circa 100 mg/kg di peso corporeo al giorno. E' probabile che il dosaggio dipenda da tali variabili come il tipo e l'entità del progresso della malattia o disturbo, lo stato di salute generale del particolare paziente, l'efficacia biologica relativa del composto selezionato, la formulazione dell'eccipiente, e la sua via di somministrazione. Le dosi efficaci possono essere estrapolate da curve dose-risposta derivate da sistemi di prova *in vitro* o da modelli animali.

Le composizioni possono inoltre includere uno o più agenti farmaceutici aggiuntivi come un composto chemioterapico, uno steroide, un anti-infiammatorio, o immunosoppressore, esempi dei quali sono elencati qui sopra.

In alcune forme realizzative, il composto, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, è somministrato come una composizione oftalmica. Di conseguenza, in alcune forme realizzative, i metodi comprendono la somministrazione del composto, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, e di un veicolante accettabile

dal punto di vista oftalmico. In alcune forme realizzative, la composizione oftalmica è una composizione liquida, una composizione semi-liquida, un inserto, un film, microparticelle o nanoparticelle.

In alcune forme realizzative, la composizione oftalmica è una composizione liquida. In alcune forme realizzative, la composizione oftalmica è una composizione semi-solida. In alcune forme realizzative, la composizione oftalmica è una composizione topica. Le composizioni topiche includono, ma non sono limitate a composizioni liquide e semi-solidi. In alcune forme realizzative, la composizione oftalmica è una composizione topica. In alcune forme realizzative, la composizione topica comprende una soluzione acquosa, una sospensione acquosa, un unguento o un gel. In alcune forme realizzative, la composizione oftalmica è applicata per via topica sul fronte dell'occhio, sotto la palpebra superiore, sulla palpebra inferiore e nel fornice congiuntivale. In alcune forme realizzative, la composizione oftalmica è sterilizzata. La sterilizzazione può essere realizzata con tecniche note come la filtrazione sterilizzante della soluzione oppure per riscaldamento della soluzione in un'ampolla pronta all'uso. Le composizioni oftalmiche possono inoltre contenere eccipienti farmaceutici adatti alla preparazione delle formulazioni oftalmiche. Esempi di tali eccipienti sono agenti conservanti, agenti tampone, agenti chelanti, agenti antiossidanti e sali per regolare la pressione osmotica.

Come usato qui, il termine "veicolante accettabile oftalmicamente" si riferisce a qualsiasi materiale che può contenere e rilasciare il composto, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e che è compatibile con l'occhio. In alcune forme realizzative, il veicolante farmaceuticamente accettabile è acqua o una soluzione o sospensione acquosa, ma include anche olii come quelli utilizzati per fare unguenti e matrici polimeriche come quelle utilizzate come inserti oculari. In alcune forme realizzative, la composizione può essere una sospensione acquosa comprendente il composto, oppure un suo sale farmaceuticamente accettabile. Composizioni oftalmiche liquide, incluse sia gli unguenti sia le sospensioni, possono avere una viscosità che è adatta per la via prescelta di somministrazione. In alcune forme realizzative, la composizione oftalmica ha una viscosità nell'intervallo tra circa 1000 e circa 30000 centipoise.

In alcune forme realizzative, le composizioni oftalmiche possono inoltre comprendere uno o più tra tensioattivi, adiuvanti, tamponi, antiossidanti, aggiustatori di tonicità, conservanti (ad esempio, EDTA, BAK (benzalconio

cloruro), sodio clorito, sodio perborato, poliquaterium-1), addensanti o modificatori di viscosità (ad esempio, carbossimetil cellulosa, idrossimetil cellulosa, polivinil alcol, polietilene glicol, glicol 400, propilene glicol idrossimetil cellulosa, idrossipropil-guar, acido ialuronico, e idrossipropil cellulosa) e simili. Additivi nella formulazione possono includere, ma non sono limitati a, sodio cloruro, sodio bicarbonato, acido sorbico, metil paraben, propil paraben, clorexidina, olio di ricino, e sodio perborato.

Le composizioni acquose oftalmiche (soluzioni o sospensioni) non contengono generalmente costituenti dannosi dal punto di vista fisiologico o oftalmico. In alcune forme realizzative, acqua purificata o deionizzata è utilizzata nella composizione. Il pH può essere aggiustato aggiungendo qualsiasi acido, base o tampone che sia fisiologicamente e oftalmicamente accettabile per aggiustare il pH entro l'intervallo da circa 5.0 a 8.5. Esempi oftalmicamente accettabili di acidi includono acido acetico, borico, citrico, lattico, fosforico, cloridrico, e simili, ed esempi di basi includono sodio idrossido, sodio borato, sodio citrato, sodio acetato, sodio lattato, trometamina, trisidrossimetilammino-metano, e simili. Sali e tamponi includono citrato/destrosio, sodio bicarbonato, ammonio cloruro e miscele dei suddetti acidi e basi.

In alcune forme realizzative, i metodi prevedono di formare o fornire un deposito dell'agente terapeutico in contatto con la superficie esterna dell'occhio. Un deposito si riferisce ad una sorgente di agente terapeutico che non è rimosso rapidamente dalle lacrime o da altri meccanismi di pulizia dell'occhio. Questo fa sì che elevate concentrazioni dell'agente terapeutico, in modo continuo e prolungato, siano presenti nel fluido sulla superficie esterna dell'occhio con una singola applicazione. Senza voler essere legati ad alcuna teoria, si ritiene che assorbimento e penetrazione possano dipendere sia dalla concentrazione del farmaco disciolto sia dalla durata del contatto del tessuto esterno con il fluido contenente il farmaco. Via via che il farmaco viene rimosso dalla pulitura del fluido oculare e/o per assorbimento nel tessuto oculare, più farmaco viene fornito, ad esempio viene disciolto, nel fluido oculare rifornito dal deposito. Di conseguenza, l'uso di un deposito può più facilmente facilitare il caricamento del tessuto oculare con agenti terapeutici più insolubili. In alcune forme realizzative, il deposito può rimanere per un periodo fino ad otto ore o più. In alcune forme realizzative, le forme di deposito oftalmico includono, ma non sono limitate a, sospensioni acquose polimeriche, unguenti, e inserti solidi.

In alcune forme realizzative, la composizione oftalmica è un unguento oppure un gel. In alcune forme realizzative, la composizione oftalmica è un veicolante a base oleosa. In alcune forme realizzative, la composizione comprende una base di petrolio o lanolina a cui è aggiunto l'ingrediente attivo, usualmente da 0.1 a 2%, ed eccipienti. Basi comuni possono includere, ma non sono limitate a, olio minerale, petrolato e loro combinazioni. In alcune forme realizzative, l'unguento è applicato in un nastro sulla palpebra inferiore.

In alcune forme realizzative, la composizione oftalmica è un inserto oftalmico. In alcune forme realizzative, l'inserto oftalmico è biologicamente inerte, morbido, bio-erodibile, viscoelastico, stabile alla sterilizzazione dopo esposizione agli agenti terapeutici, resistente alle infezioni da batteri presenti nell'aria, bio-erodibile, biocompatibile, e/o viscoelastico. In alcune forme realizzative, l'inserto comprende una matrice oftalmicamente accettabile, ad esempio una matrice polimerica. La matrice è tipicamente un polimero e l'agente terapeutico è in generale disperso in essa oppure legato alla matrice polimerica. In alcune forme realizzative, l'agente terapeutico può essere lentamente rilasciato dalla matrice per dissoluzione o idrolisi del legame covalente. In alcune forme realizzative, il polimero è bio-erodibile (solubile) e il suo tasso di dissoluzione può controllare la velocità di rilascio dell'agente terapeutico in esso disperso. In un'altra forma, la matrice polimerica è un polimero biodegradabile che si distrugge ad esempio per idrolisi per rilasciare in questo modo l'agente terapeutico ad esso legato o in esso disperso. In ulteriori forme realizzative, la matrice e l'agente terapeutico possono essere circondati da un rivestimento polimerico aggiuntivo per controllare ulteriormente il rilascio. In alcune forme realizzative, l'inserto comprende un polimero biodegradabile quale policaprolattone (PCL), un copolimero etilene/vinil acetato (EVA), polialchil cianoacrilato, poliuretano, un nylon, o poli (dl-lattide-co-glicolide) (PLGA), oppure un copolimero di uno qualsiasi di questi. In alcune forme realizzative, l'agente terapeutico è disperso nel materiale della matrice oppure disperso tra la composizione del monomero utilizzata per fare il materiale della matrice prima della polimerizzazione. In alcune forme realizzative, la quantità dell'agente terapeutico è da circa 0.1 a circa 50%, oppure da circa 2 a circa 20%. In ulteriori forme realizzative, la matrice polimerica biodegradabile o bio-erodibile è utilizzata in modo che l'inserto esaurito non debba essere rimosso. Quando il polimero biodegradabile o bio-erodibile è degradato o disciolto, l'agente terapeutico è rilasciato.

In ulteriori forme realizzative, l'inserito oftalmico comprende un polimero, che include, ma non è limitato a, quelli descritti in Wagh, et al., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", Asian J. Pharm., pages 12-17 (Jan. 2008). In alcune forme realizzative, l'inserito comprende un polimero scelto tra polivinilpirrolidone (PVP), un polimero o un copolimero acrilato o metacrilato (per es., la famiglia di polimeri Eudragit® di Rohm o Degussa), idrossimetil cellulosa, acido poliacrilico, dendrimeri poli(ammidoammina), poli(dimetilsilossano), polietilene ossido, poli(lattide-co-glicolide), poli(2-idrossietilmetacrilato), poli(vinil alcol), o poli(propilene fumarato). In alcune forme realizzative, l'inserito comprende Gelfoam® R. In alcune forme realizzative, l'inserito è un coniugato di acido poliacrilico e 450 kDa-cisteina.

In alcune forme realizzative, la composizione oftalmica è un film oftalmico. Polimeri adatti per tali film includono, ma non sono limitati a, quelli descritti in Wagh, et al. (*ibid*). In alcune forme realizzative, il film è una lente a contatto morbida, come quelle fatte di copolimeri di N,N-dietilacrilammide e acido metacrilico reticolato con etilenglicol dimetilacrilato.

In alcune forme realizzative, la composizione oftalmica comprende microsfele o nanoparticelle. In alcune forme realizzative, le microsfele comprendono gelatina. In alcune forme realizzative, le microsfele sono iniettate nel segmento posteriore dell'occhio, nello spazio coroidale, nella sclera, intra-vitrealmente o sub-retinalmente. In alcune forme realizzative, le microsfele o le nanoparticelle comprendono un polimero che include, ma non è limitato a, quelli descritti in Wagh, et al. (*ibid*). In alcune forme realizzative, il polimero è chitosano, un acido policarbossilico come acido poliacrilico, particelle di albumina, esteri dell'acido ialuronico, acido poliitaconico, poli(butil)cianoacrilato, policaprolattone, poli(isobutil)caprolattone, acido polilattico-acido policoglicolico, o acido polilattico. In alcune forme realizzative, le microsfele o le nanoparticelle comprendono particelle lipidiche solide.

In alcune forme realizzative, la composizione oftalmica comprende una resina a scambio ionico. In alcune forme realizzative, la resina a scambio ionico è una resina inorganica di zeolite o una resina sintetica organica. In alcune forme realizzative, la resina a scambio ionico include, ma non è limitata a, quelle descritte in Wagh, et al. (*ibid*). In alcune forme realizzative, la resina a scambio ionico è un acido poliacrilico parzialmente neutralizzato.

In alcune forme realizzative, la composizione oftalmica è una sospensione polimerica acquosa. In alcune forme realizzative, l'agente terapeutico o un agente di sospensione polimerico è sospeso in un mezzo acquoso. In alcune forme realizzative, le sospensioni polimeriche acquose possono essere formulate così che esse mantengano la stessa o sostanzialmente la stessa viscosità nell'occhio che esse avevano prima della somministrazione all'occhio. In alcune forme realizzative, esse possono essere formulate così da aumentare la gelificazione per contatto con il fluido lacrimale.

Composti marcati e metodi di analisi

Un altro aspetto si riferisce a composti marcati dell'invenzione (radiomarcanti, marcati in modo fluorescente, etc.) che possono essere vantaggiosi non solo nelle tecniche di diagnostica per immagini ma anche nei saggi, sia *in vitro* sia *in vivo*, per localizzare e quantificare la JAK nei campioni di tessuto, inclusi umani, e per identificare i ligandi di JAK mediante inibizione del legame di un composto marcato. Di conseguenza, sono anche descritti saggi di JAK che contengono tali composti marcati.

I composti descritti qui possono essere composti marcati con isotopi. Un composto "isotopicamente" o "radio-marcato" è un composto in cui uno o più atomi sono stati rimpiazzati o sostituiti da un atomo avente massa atomica o numero di massa differente dalla massa atomica o numero di massa che si riscontra tipicamente in natura (*i.e.*, esistente in natura). Radionuclidi idonei che possono essere incorporati nei composti della presente invenzione includono ma non sono limitati a ^2H (riportato anche come D per deuterio), ^3H (riportato anche come T per trizio), ^{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 , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , e ^{131}I . Il radionuclide che viene incorporato nei presenti composti radio-marcanti dipenderà dall'applicazione specifica di quel composto radio-marcato. Ad esempio per i saggi di competizione e marcatura di metalloproteasi *in vitro*, i composti che incorporano ^3H , ^{14}C , ^{92}Br , ^{125}I , ^{131}I ^{35}S saranno generalmente i più vantaggiosi. Per le applicazioni di radio-imaging ^{11}C , ^{18}F , ^{12}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br saranno generalmente i più vantaggiosi.

È da intendersi che un composto "radio-marcato" o "marcato" è un composto che ha incorporato almeno un radionuclide. In alcune forme realizzative il radionuclide è scelto dal gruppo consistente di ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S e ^{82}Br . In alcune forme realizzative, il composto incorpora 1, 2, o 3 atomi di deuterio.

Descritti sono anche metodi sintetici per incorporare radio-isotopi nei composti dell'invenzione. Metodi sintetici per incorporare radio-isotopi nei composti organici sono ben noti nell'arte, e una persona ordinariamente esperta nel settore riconoscerà prontamente i metodi applicabili ai composti dell'invenzione.

Un composto marcato dell'invenzione può essere usato in un saggio di screening per identificare/valutare composti. Ad esempio, un composto recentemente sintetizzato o identificato (ossia il composto test) che viene marcato può essere valutato per la sua capacità di legarsi ad una JAK monitorando la variazione della sua concentrazione quando viene a contatto con JAK, attraverso l'individuazione del tracciante. Ad esempio un composto test (marcato) può essere valutato per la sua capacità di ridurre il legame di un altro composto che è noto per legarsi ad una JAK (ossia il composto standard). Di conseguenza, la capacità di un composto test di competere con il composto standard per il legame alla JAK correla direttamente alla sua affinità di legame. Di contro, in altri saggi di screening, il composto standard viene marcato e i composti test sono non marcati. Di conseguenza, la concentrazione del composto standard marcato viene monitorata allo scopo di valutare la competizione tra il composto standard e il composto testato, e viene pertanto accertata l'affinità di legame relativa del composto testato.

Kit

Descritti sono anche kit farmaceutici utili, ad esempio, nel trattamento o nella prevenzione di malattie o disturbi associati a JAK, quali il cancro; tali kit includono uno o più contenitori contenenti una composizione farmaceutica comprendente una quantità terapeuticamente efficace di un composto dell'invenzione. Tali kit possono inoltre includere, se desiderato, uno o più di vari componenti di un kit farmaceutico convenzionale, quali ad esempio contenitori con uno o più veicolanti farmaceuticamente accettabili, contenitori supplementari, ecc., come sarà presto evidente a coloro che sono esperti nel settore. Possono anche essere incluse nel kit istruzioni, sia come inserti sia come etichette, che indicano le quantità dei componenti che devono essere somministrate, linee guida per la somministrazione, e/o linee guida per mescolare i componenti.

L'invenzione sarà descritta in maggior dettaglio per mezzo di specifici esempi. I seguenti esempi sono riportati a scopo illustrativo, e non sono intesi limitare l'invenzione in alcun modo. Coloro che sono esperti nell'arte

riconosceranno presto una varietà di parametri non critici che possono essere cambiati o modificati per ottenere essenzialmente gli stessi risultati. Si è trovato che i composti degli Esempi sono inibitori di JAK secondo almeno un saggio descritto qui.

ESEMPI

Il composto dell'Esempio 1 è un composto per l'uso secondo l'invenzione, e i Sali degli Esempi 358 e 398 sono Sali per l'uso secondo l'invenzione. L'Esempio 399 descrive una composizione di un sale per l'uso secondo l'invenzione. Altri composti descritti negli Esempi sono inclusi per riferimento.

I composti degli esempi sotto contenenti uno o più centri chirali sono stati ottenuti in forma enantiomericamente pura oppure come miscela scalemica, se non altrimenti specificato.

A meno che sia altrimenti indicato, i composti degli esempi sono stati purificati mediante HPLC preparativa utilizzando condizioni acide (metodo A) e sono stati ottenuti come un sale di TFA oppure utilizzando condizioni basiche (metodo B) e sono stati ottenuti come una base libera.

Metodo A:

Colonna: Waters Sun Fire C18, dimensioni delle particelle 5 μm , 30 \times 100 mm;

Fase mobile: acqua (0.1% TFA)/acetonitrile

Portata: 60 mL/min

Gradiente: 5 min o 12 min da 5% acetonitrile/95% acqua a 100% acetonitrile

Metodo B:

Colonna: Waters X Bridge C18, dimensioni delle particelle 5 μm , 30 \times 100 mm;

Fase mobile: acqua (0.15% NH_4OH)/acetonitrile

Metodo C:

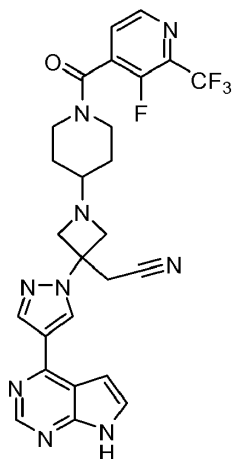
Colonna: C18 colonna, 5 μm OBD

Fase mobile: acqua + 0.05% NH_4OH (A), CH_3CN + 0.05% NH_4OH (B)

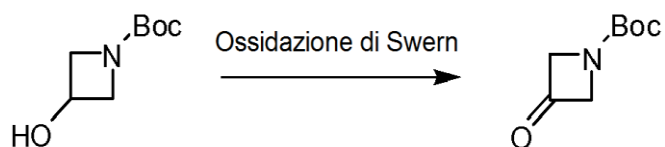
Gradiente: 5% B to 100% B in 15 min

Portata: 60 mL/min

Esempio 1. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrile

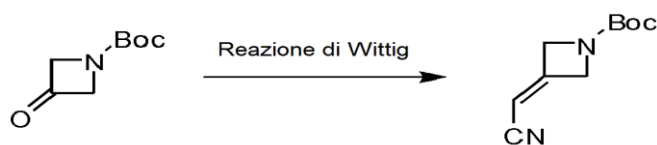


Step A: tert-Butil 3-Ossozetidina-1-carbossilato



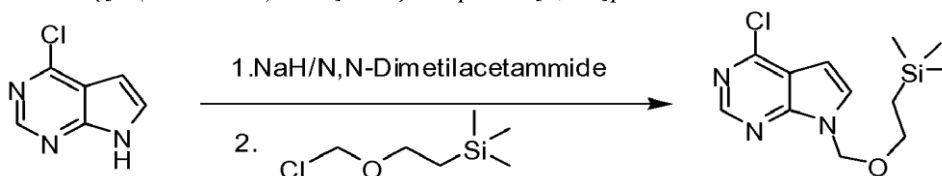
Ad una miscela di *tert*-butil 3-idrossiazetidina-1-carbossilato (10.0 g, 57.7 mmol), dimetil solfossido (24.0 mL, 338 mmol), trietilammina (40 mL, 300 mmol) e cloruro di metilene (2.0 mL) è stato aggiunto a piccole porzioni il complesso zolfo triossido-piridina (40 g, 200 mmol) a 0°C. La miscela è stata mantenuta sotto agitazione per 3 ore, la reazione fermata con brine, ed estratta con cloruro di metilene. Gli estratti combinati sono stati essiccati su Na₂SO₄, anidro, filtrati e concentrati a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato su colonna di gel di silice (0-6% etil acetato (EtOAc) in esani) per dare *tert*-butil 3-ossiazetidina-1-carbossilato (5.1 g, resa 52%).

Stadio B: tert-Butil 3-(cianometilena)azetidina-1-carbossilato



Un pallone da 1 L a 4 colli essiccato in forno munito di asta per agitazione, setti, ingresso per l'azoto, imbuto per aggiunte da 250 ml e termocoppia, è stato caricato con sodio idruro (5.6 g, 0.14 mol) e tetraidrofurano (THF) (140 mL) in atmosfera di azoto. La miscela è stata raffreddata a 3°C, e poi caricata con dietil cianometilfosfonato (22.4 mL, 0.138 mol) goccia a goccia con una siringa in 20 minuti. La soluzione è diventata un impasto giallo chiaro. La reazione è stata poi mantenuta sotto agitazione per 75 minuti mentre si riscaldava a 18.2°C. E' stata preparata una soluzione di *tert*-butil 3-ossoazetididn-1-carbossilato (20 g, 0.1 mol) in tetraidrofurano (280 mL) in un pallone essiccato in forno, e caricata nell'imbusto per aggiunte con una cannula, quindi aggiunta goccia a goccia alla miscela di reazione in 25 minuti. La soluzione di reazione è diventata di colore rosso. La reazione è stata lasciata sotto agitazione per una notte. La reazione è stata controllata dopo 24 ore mediante TLC (70% esano/EtOAc) trovando che era completa. La miscela di reazione è stata diluita con 200 mL di brine al 20% e 250 mL di EtOAc. La soluzione è stata suddivisa e la fase acquosa è stata estratta con 250 mL di EtOAc. La fase organica combinata è stata essiccata su MgSO₄ e filtrata, evaporata a pressione ridotta, e purificata mediante cromatografia flash (da 0% a 20% di EtOAc/esani, 150 g di colonna flash) per dare il prodotto desiderato, *tert*-butil 3-(cianometilen)azetididn-1-carbossilato (15 g, 66.1% resa).

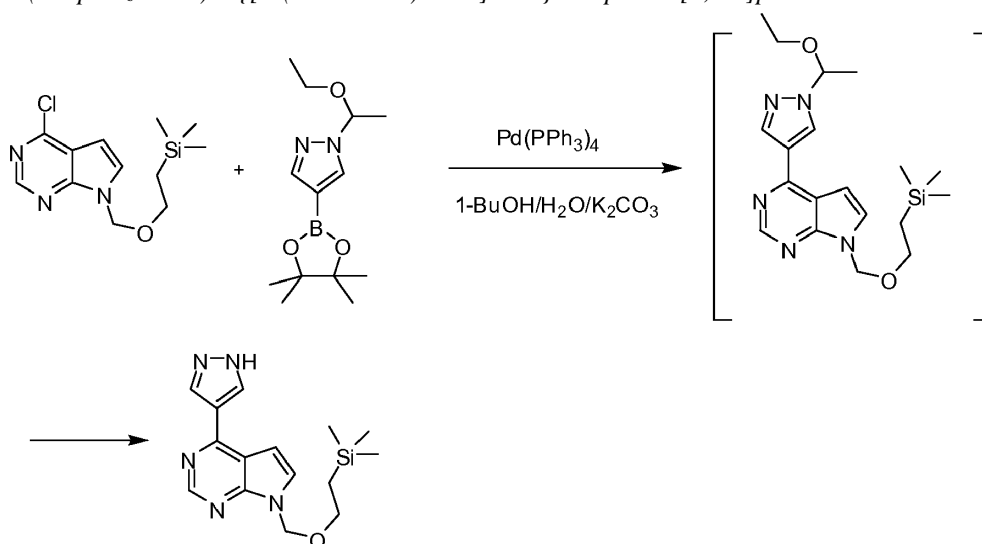
Stadio C: 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



Ad una sospensione di sodio idruro (36.141 g, 903.62 mmol) in N,N-dimetilacetammide (118 mL) a -5°C (bagno ghiaccio/sale) è stata lentamente aggiunta una soluzione scura di 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina (119.37 g, 777.30 mmol) in N,N-dimetilacetammide (237 mL). Il pallone e l'imbuto per l'aggiunta erano stati sciacquati con N,N-dimetilacetammide (30 mL). Si era immediatamente sprigionata una grande quantità di gas. La miscela è diventata una miscela arancione leggermente torbida. La miscela è stata posta sotto agitazione a 0°C per 60 min

per dare una miscela torbida marrone chiara. Alla miscela è stato lentamente aggiunto [2-(trimetilsilil)etossi]metil cloruro (152.40 g, 914.11 mmol) e la miscela di reazione è stata posta sotto agitazione a 0°C per 1 ora. La reazione è stata fermata per lenta aggiunta di 12 mL di H₂O. Ulteriore acqua (120 mL) è stata aggiunta seguita da metil *tert*-butil etere (MTBE) (120 mL). La miscela è stata mantenuta sotto agitazione per 10 min. Lo strato organico è stato separato. Lo strato acquoso è stato estratto con un'altra porzione di MTBE (120 mL). Gli estratti organici sono stati combinati, lavati con brine (120 mL × 2) e concentrati a pressione ridotta per dare il prodotto grezzo 4-cloro-7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina come olio scuro. Resa: 85.07 g (97%); LC-MS: 284.1 (M+H)⁺. È stato portato alla successiva reazione senza purificazione.

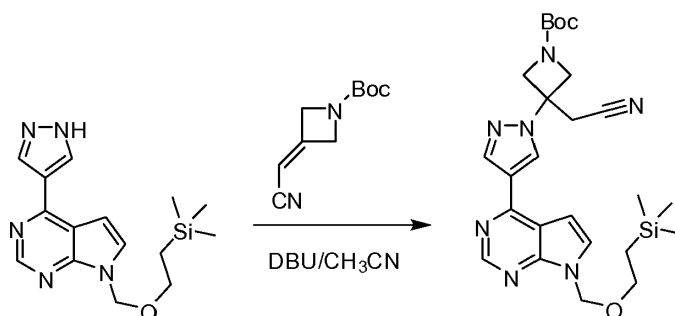
Stadio D: 4-(1H-pirazol-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



Un pallone da 1000 mL è stato caricato con 4-cloro-7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (10.00 g, 35.23 mmol), 1-butanolo (25.0 mL), 1-(1-etossietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1H-pirazolo (15.66 g, 52.85 mmol), acqua (25.0 mL) e potassio carbonato (12.17 g, 88.08 mmol). Questa soluzione è stata degassata 4 volte, ogni volta riempita con azoto. Alla soluzione è stato aggiunto tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (4.071 g, 3.523 mmol). La soluzione è stata degassata 4 volte, ogni volta riempita con azoto. La miscela è stata posta sotto agitazione per una notte a 100°C. Dopo aver raffreddato a temperatura ambiente, la miscela è stata filtrata attraverso un letto di celite e la celite è stata sciacquata con etil

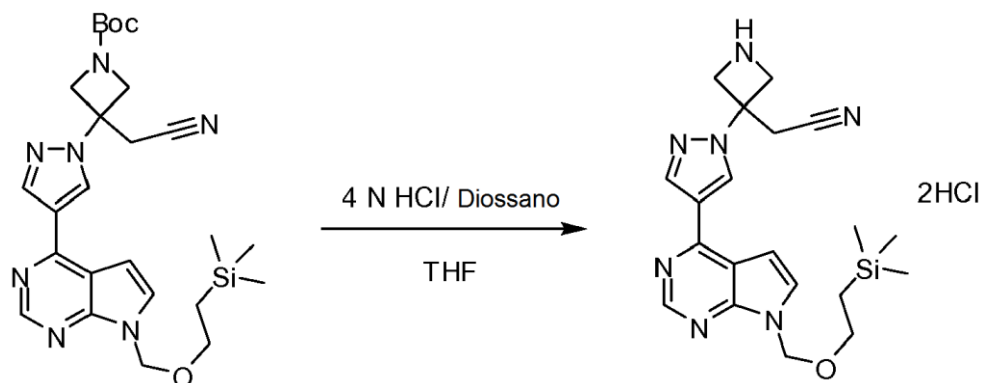
acetato (42 mL). Il filtrato è stato combinato, e lo strato organico è stato separato. Lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato. Gli estratti organici sono stati combinati e concentrati sotto vuoto con un bagno alla temperatura di 30-70°C per dare il composto finale 4-(1H-pirazol-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. Resa: 78%. LC-MS: 316.2 (M+H)⁺.

Stadio E: tert-Butil 3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carbossilato



Un pallone da 2 L munita di agitatore, setti e ingresso per l'azoto è stato caricato con *tert*-butil-3-(cianometil)azetidina-1-carbossilato (9.17 g, 0.0472 mol), 4-(1H-pirazol-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (14.9 g, 0.0472 mol) e acetonitrile (300 mL). La soluzione risultante era eterogenea. Alla soluzione è stato aggiunto a piccole porzioni 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (8.48 mL, 0.0567 mol) con una siringa in 3 min a temperatura ambiente. La soluzione è lentamente diventata omogenea e di colore giallo. La reazione è stata lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 3 ore. La reazione risultava completa da HPLC e LC/MS ed è stata concentrata all'evaporatore rotante per rimuovere l'acetonitrile (~150 mL). E' stato aggiunto EtOAc (100 mL) seguito da 100 ml di brine 20%. Le due fasi sono state separate. La fase acquosa è stata estratta con 150 mL di EtOAc. Le fasi organiche ricombinate sono state essiccate su MgSO₄, filtrate e concentrate per dare un olio arancione. La purificazione mediante cromatografia flash (150 grammi di silice, 60% EtOAc/esani, caricata con CH₂Cl₂) ha portato al composto del titolo *tert*-butil 3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carbossilato in forma di un olio giallo (21.1 g, 88% resa). LC-MS: [M+H]⁺ = 510.3.

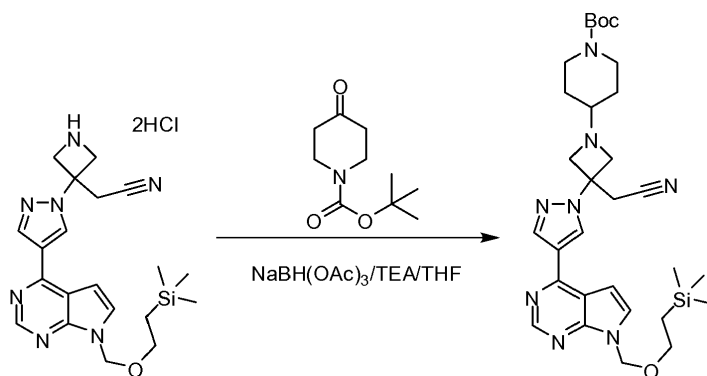
Stadio F: *3-[4-(7-([2-(Trimetilsilil)etossi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetone nitrile dicloridato*



Ad una soluzione di *tert*-butil 3-(cianometil)-3-[4-(7-([2-(trimetilsilil)etossi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carbossilato (2 g, 3.9 mmol) in 10 mL di THF sono stati aggiunti 10 mL di HCl 4 N in diossano. La soluzione è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 ora e concentrata *in vacuo* per fornire 1.9 g (99%) del composto del titolo in forma di un solido in polvere bianco, che è stato utilizzato per la reazione successiva senza purificazione. LC-MS: $[M+H]^+ = 410.3$.

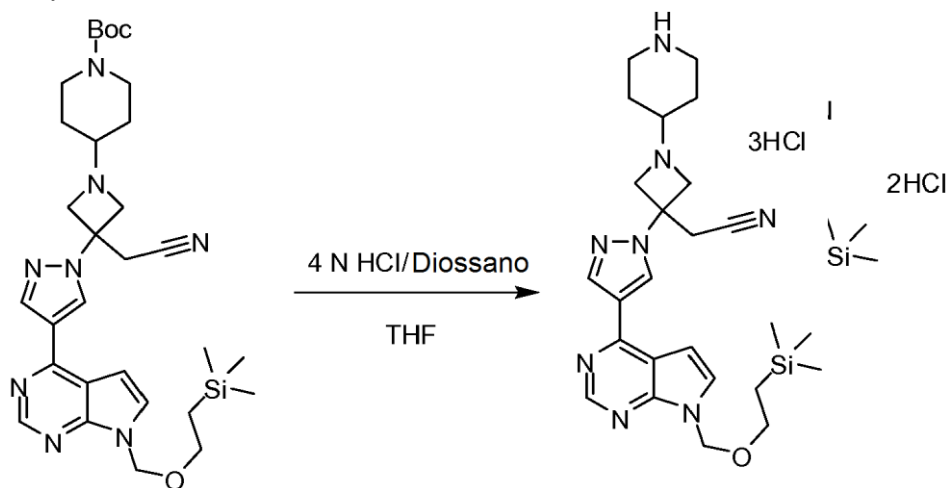
Stadio G: *tert*-Butil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-([2-(trimetilsilil) etossi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}piperidina-1-carbossilato

Nella soluzione di 3-[4-(7-([2-(trimetilsilil)etossi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-



il]azetidina-3-il]acetonitrile dicloridrato (2.6 g, 6.3 mmol), erano stati aggiunti *tert*-butil 4-ossido-1-piperidincarbossilato (1.3 g, 6.3 mmol) in THF (30 mL), *N,N*-diisopropiletilammina (4.4 mL, 25 mmol) e sodio triacetossiboroidruro (2.2 g, 10 mmol). La miscela è stata mantenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte. Dopo aver aggiunto 20 mL di brine, la soluzione è stata estratta con EtOAc. L'estratto è stato essiccato su Na₂SO₄ anidro e concentrato. Il residuo è stato purificato con colonna combiflash eluendo con 30-80 % EtOAc in esani per dare il prodotto desiderato, *tert*-butil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il]piperidina-1-carbossilato. Resa: 3.2 g (86%); LC-MS: [M+H]⁺ = 593.3.

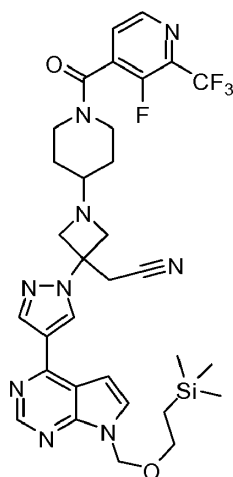
Stadio H: {1-Piperidina-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrile tricoloridrato



Ad una soluzione di *tert*-butil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil) etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il]piperidina-1-carbossilato (3.2 g, 5.4 mmol) in 10 mL di THF sono stati aggiunti 10 mL di HCl 4 N in diossano. La miscela di reazione è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. La rimozione dei solventi a pressione ridotta ha portato 3.25 g (100%) di {1-piperidina-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrile tricoloridrato come un solido in polvere bianco, che è stato utilizzato direttamente nella reazione successiva. LC-MS: [M+H]⁺ = 493.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.42 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.69 (s, 1H),

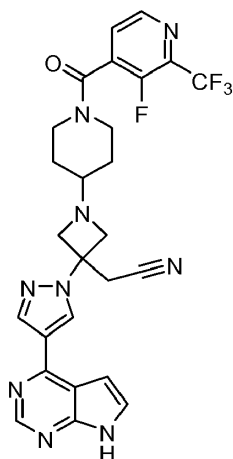
7.97 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.96 (d, 2H), 4.56 (m, 2H), 4.02-3.63 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.49-3.31 (3, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.12 (d, 2H), 1.79 (m, 2H), 0.83 (t, 2H), -0.10 (s, 9H).

Stadio I: {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrile



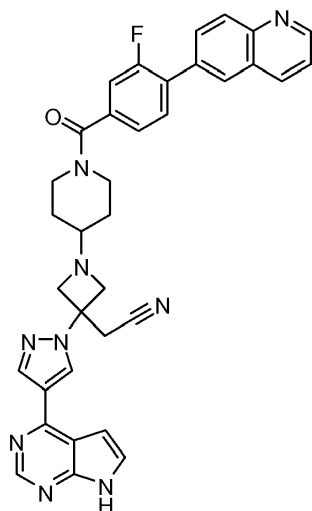
Una miscela di {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetididin-3-il}acetoneitrile triclorigrato (1.22 g, 2.03 mmol), acido 3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinico (460 mg, 2.2 mmol), benzotriazol-1-ilossitris(dimetilammino)fosfonio esafluorofosfato (1.07 g, 2.42 mmol), e trietilammina (2.0 mL, 14 mmol) in dimetilformammide (DMF) (20.0 mL) è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte. LS-MS ha mostrato che la reazione era completa. Alla miscela di reazione sono stati aggiunti EtOAc (60 mL) e una soluzione acquosa satura di NaHCO₃ (60 mL). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 10 minuti, la fase organica è stata separata e lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc per tre volte. La fase organica combinata è stata lavata con brine, essiccata su Na₂SO₄ anidro, filtrata ed evaporata a pressione ridotta. La purificazione mediante cromatografia flash ha fornito il prodotto desiderato {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetididin-3-il}acetoneitrile. LC-MS: 684.3 (M+H)⁺.

Stadio J: {1-[1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il} acetoneitrile



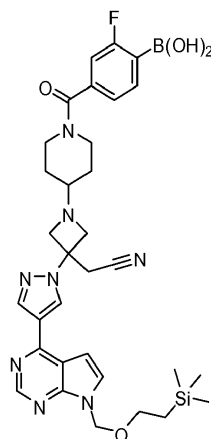
Ad una soluzione di {1-[1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil] piperidin-4-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il} acetoneitrile (56 mg, 0.1 mmol) in metilene cloruro (1.5 mL) è stato aggiunto acido trifluoroacetico (1.5 mL). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. Dopo aver rimosso i solventi sotto vuoto, il residuo è stato sciolto in una soluzione di metanolo contenente 20% di etilendiammina. Dopo aver mantenuto l'agitazione a temperatura ambiente per 1 ora, la soluzione è stata purificata mediante HPLC (metodo B) per dare il composto del titolo. LC-MS: 554.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.71 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.55 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.52 (t, J=4.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J₁=3.4 Hz, J₂=1.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J₁=3.6 Hz, J₂=0.7 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.63 (dd, J₁=7.8 Hz, J₂=3.7 Hz, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.40 (m, 1H).

Esempio 2. {1-[1-(3-Fluoro-4-chinolin-6-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il} acetoneitrile



Stadio A: Acido {4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2-fluorofenil]boronico

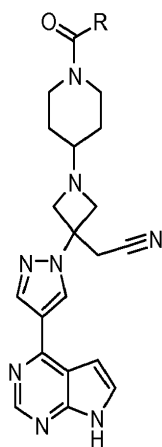
Ad una soluzione di {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrile tricloridrato (1.0 g, 2.0 mmol) in metilene cloruro (DCM) (10 mL) sono stati aggiunti benzotriazol-1-ilossitris(dimetilammino)fosfonio esafluorofosfato (1.2 g, 2.6 mmol), N,N-diisopropiletilammina (1.1 mL, 6.1 mmol), e acido 4-(diidrossiboril)-3-fluorobenzoico (0.37 g, 2.0 mmol). La miscela è stata mantenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte. I solventi sono stati rimossi a pressione ridotta e il residuo è stato purificato utilizzando HPLC per dare 0.54 g (41%) del corrispondente prodotto acido {4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2-fluorofenil]boronico. LC-MS: 659.3 (M+H)⁺.

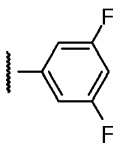
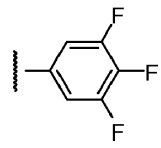
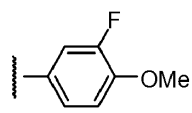
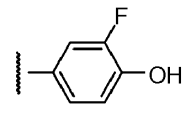
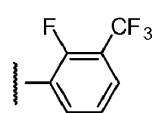
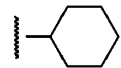


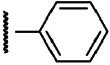
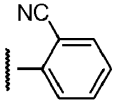
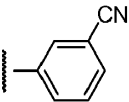
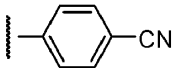
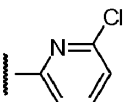
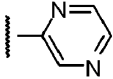
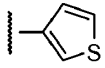
Stadio B: {1-[1-(3-Fluoro-4-chinolin-6-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrile

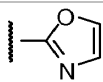
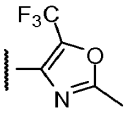
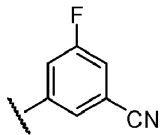
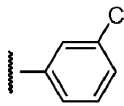
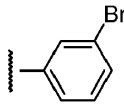
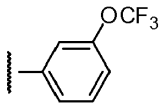
Ad una soluzione di acido {4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2-fluorofenil}boronico (50 mg, 0.08 mmol) in DMF (2 mL) sono stati aggiunti 6-bromochinolina (15 mg, 0.076 mmol), trietilammina (0.021 mL, 0.15 mmol) e 3 gocce di una soluzione acquosa 2N di K₂CO₃. La miscela è stata degassata ed è stato aggiunto bis(trifenilfosfina)palladio(II) cloruro (5.4 mg, 0.0076 mmol). La miscela di reazione è stata posta sotto agitazione a 140°C in forno microonde per 25 minuti, quindi raffreddata fino a temperatura ambiente e filtrata. Il filtrato è stato purificato mediante HPLC per ottenere una polvere bianca. La polvere bianca è stata disciolta in 5 mL di DCM/TFA (1:2). Dopo aver mantenuto sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 ora, la soluzione è stata concentrata. Il residuo è stato sciolto in 5 mL di etilendiammina 10% in THF. Dopo aver mantenuto sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore, la soluzione è stata concentrata. Il residuo è stato purificato mediante HPLC (metodo B) per ottenere il composto del titolo {1-[1-(3-fluoro-4-chinolin-6-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrile. LC-MS: 612.2 (M+H)⁺.

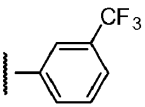
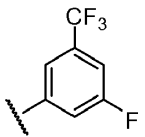
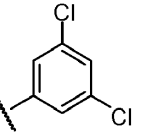
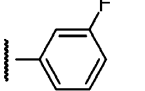
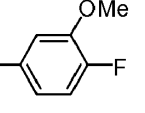
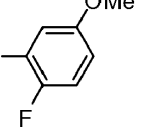
I seguenti composti sono stati preparati con un metodo analogo a quello per l'Esempio 1 o per l'Esempio 2.

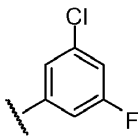
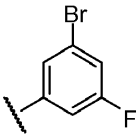
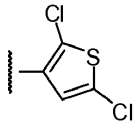
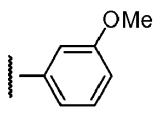
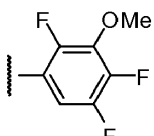
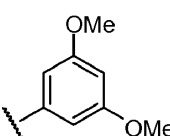


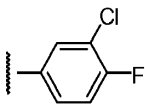
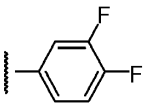
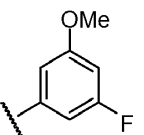
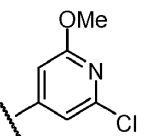
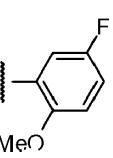
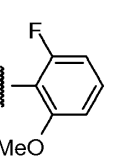
Esempio #	R	Composto	LC-MS (M+H) ⁺
3		{1-[1-(3,5-difluorobenzoi)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	503.2
4		{3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(3,4,5-trifluorobenzoi)piperidin-4-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	521.2
5		{1-[1-(3-fluoro-4-metossibenzoi)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	515.2
6		{1-[1-(3-fluoro-4-idrossibenzoi)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	501.2
7		{1-[1-[2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoi]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	553.2
8		{1-[1-(cicloesilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	473.2

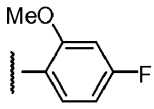
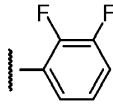
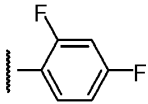
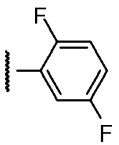
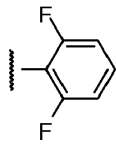
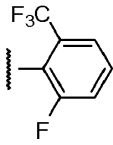
9		{ 1-(-benzoi)piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il } acetoneitrile	467.2
10		2-[(4-{ 3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il)piperidin-1-il)carbonil]benzoneitrile	492.2
11		3-[(4-{ 3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il)piperidin-1-il)carbonil]benzoneitrile	492.2
12		4-[(4-{ 3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il)piperidin-1-il)carbonil]benzoneitrile	492.2
13		{ 1-{ 1-[(6-cloropiridin-2-il)carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il } acetoneitrile	502.2
14		{ 1-[1-(pirazin-2-lcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-1 } acetoneitrile	469.2
15		{ 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(3-tienilcarbonil)piperidin-4-il]azetid-3-il } acetoneitrile	473.2

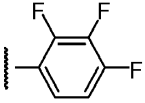
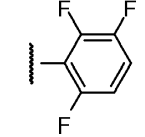
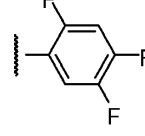
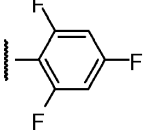
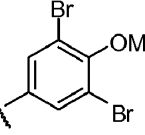
16		{ 1-[1-(1,3-ossazol-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	458.2
17		{ 1-(1-{[2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-ossazol-4-il]carbonil} piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	540.2
18		3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il} piperidin-1-il)carbonil]-5-fluorobenzonitrile	510.2
19		{ 1-[1-(3-clorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	501.1
20		{ 1-[1-(3-bromobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	545.1
		{ 1-[1-(3-bromobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	547.1
21		(3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-{1-[3-(trifluorometossi)benzoil]piperidin-4-il}azetidin-3-il} acetoneitrile	551.2

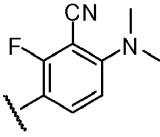
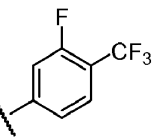
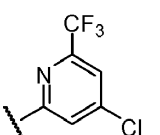
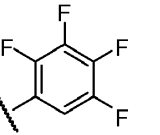
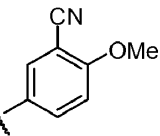
22		(3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-{1-[3-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il}azetid-3-il)acetonitrile	535.2
23		{1-[1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrile	553.2
24		{1-[1-(3,5-diclorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrile	535.1
25		{1-[1-(3-fluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrile	485.1
26		{1-[1-(4-fluoro-3-metossibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrile	515.2
27		{1-[1-(2-fluoro-5-metossibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrile	515.2

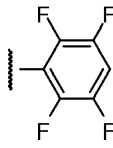
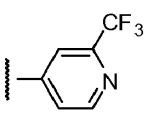
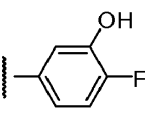
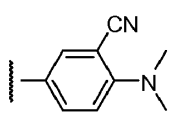
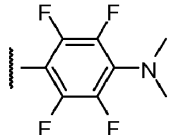
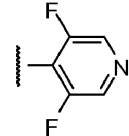
28		{ 1-[1-(3-cloro-5-fluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile	519.1
29		{ 1-[1-(3-bromo-5-fluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile	563.1 565.1
30		{ 1-[1-[(2,5-dicloro-3-tienil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile	541.1
31		{ 1-[1-(3-metossibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile	497.2
32		{ 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2,4,5-trifluoro-3-metossibenzoil)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrile	551.2
33		{ 1-[1-(3,5-dimetossibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile	527.2

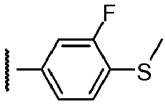
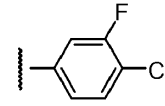
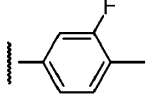
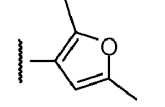
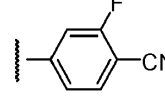
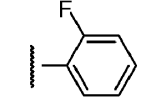
34		{ 1-[1-(3-cloro-4-fluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile	519.1
35		{ 1-[1-(3,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile	503.1
36		{ 1-[1-(3-fluoro-5-metossibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile	515.2
37		{ 1-[1-(2-cloro-6-metossiisonicotinoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile	532.1
38		{ 1-[1-(5-fluoro-2-metossibenzoil) piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile	515.2
39		{ 1-[1-(2-fluoro-6-metossibenzoil) piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile	515.2

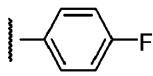

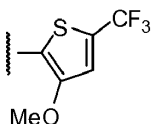
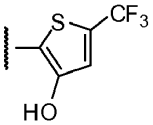
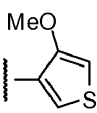
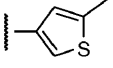
40		{ 1-[1-(4-fluoro-2-metossibenzoil) piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	515.2
41		{ 1-[1-(2,3-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	503.2
42		{ 1-[1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	503.2
43		{ 1-[1-(2,5-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	503.2
44		{ 1-[1-(2,6-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	503.2
45		{ 1-[1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	553.2

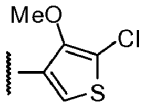
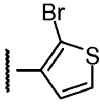
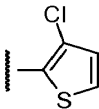
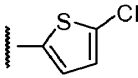
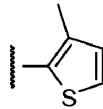
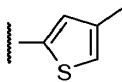
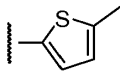
46		<p>{3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2,3,4-trifluorobenzoil)piperidin-4-il]azetidin-3-il} acetoneitrile</p>	521.1
47		<p>{3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2,3,6-trifluorobenzoil)piperidin-4-il]azetidin-3-il} acetoneitrile</p>	521.1
48		<p>{3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2,4,5-trifluorobenzoil)piperidin-4-il]azetidin-3-il} acetoneitrile</p>	521.1
49		<p>{3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2,4,6-trifluorobenzoil)piperidin-4-il]azetidin-3-il} acetoneitrile</p>	521.1
50		<p>{1-[1-(3,5-dibromo-4-metossibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile</p>	<p>653.0 655.0 657.0</p>

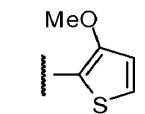
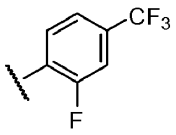
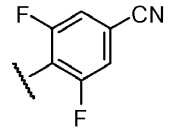
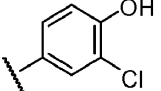
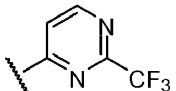
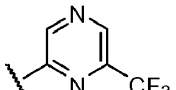
51		3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-6-(dimetilammino)-2-fluorobenzonitrile	553.2
52		{1-{1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile	553.2
53		{1-(1-{[4-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile	570.1
54		{3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2,3,4,5-tetrafluorobenzoyl)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrile	539.1
55		5-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2-metossibenzonitrile	522.2

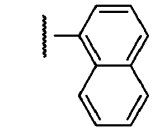
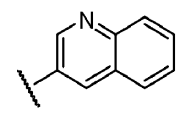
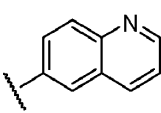
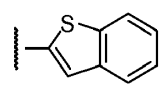
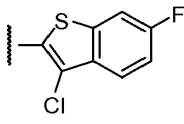
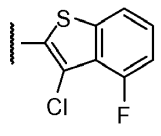
56		<p>{3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2,3,5,6-tetrafluorobenzoi)piperidin-4-il]azetidin-3-il} acetoneitrile</p>	539.1
57		<p>(3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-[2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il]azetidin-3-il} acetoneitrile</p>	536.2
58		<p>{1-[1-(4-fluoro-3-idrossibenzoi)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile</p>	501.2
59		<p>5-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il} piperidin-1-il)carbonil]-2-(dimetilammino) benzoneitrile</p>	535.2
60		<p>{1-[1-[4-(dimetilammino)-2,3,5,6-tetrafluorobenzoi]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile</p>	582.2
61		<p>{1-[1-(3,5-difluoroisonicotinoil) piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile</p>	504.1

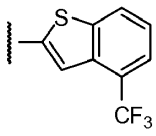
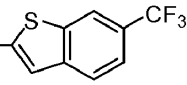
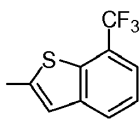
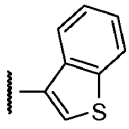
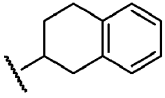
62		{ 1-[1-[3-fluoro-4-(metiltio)benzoil] piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrile	531.1
63		{ 1-[1-(4-cloro-3-fluorobenzoil) piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrile	519.1
64		{ 1-[1-(3-fluoro-4-metilbenzoil) piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrile	499.2
65		{ 1-[1-(2,5-dimetil-3-furoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrile	485.2
66		4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il} piperidin-1-il)carbonil]-2-fluorobenzonitrile	510.2
67		{ 1-[1-(2-fluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrile	485.1

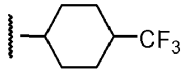
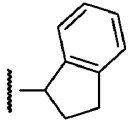
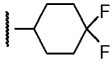

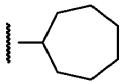
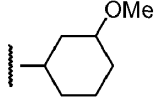
68		{ 1-[1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il } acetoneitrile	485.1
69		{ 1-[1-(2-tienilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il } acetoneitrile	473.1
70		{ 1-[1-[3-metossi-5-(trifluorometil)-2-tienilcarbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il } acetoneitrile	571.1
71		{ 1-[1-[3-idrossi-5-(trifluorometil)-2-tienilcarbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il } acetoneitrile	557.1
72		{ 1-[1-[(4-metossi-3-tienil)carbonil] piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il } acetoneitrile	503.1
73		{ 1-[1-[(5-metil-3-tienil)carbonil] piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il } acetoneitrile	487.1

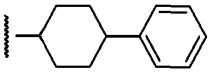
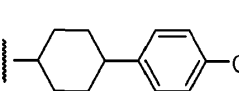
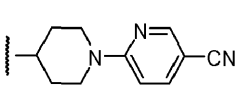
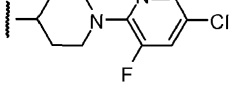
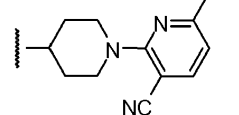
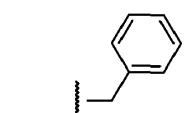
74		{ 1-{ 1-[(5-cloro-4-metossi-3-tienil)carbonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrile	537.1
75		{ 1-{ 1-[(2-bromo-3-tienil)carbonil] piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrile	551.0
			553.0
76		{ 1-{ 1-[(3-cloro-2-tienil)carbonil] piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrile	507.1
77		{ 1-{ 1-[(5-cloro-2-tienil)carbonil] piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrile	507.1
78		{ 1-{ 1-[(3-metil-2-tienil)carbonil] piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrile	487.1
79		{ 1-{ 1-[(4-metil-2-tienil)carbonil] piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrile	487.1
80		{ 1-{ 1-[(5-metil-2-tienil)carbonil] piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	487.1

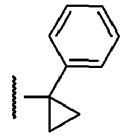
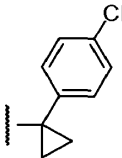
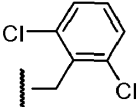
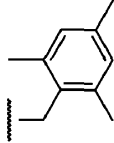
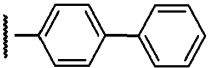
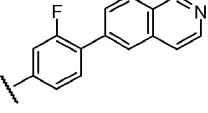
81		<p>{ 1-{ 1-[(3-metossi-2-tienil)carbonil] piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile</p>	503.1
82		<p>{ 1-{ 1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile</p>	553.2
83		<p>4-[(4-{ 3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-3,5-difluorobenzonitrile</p>	528.2
84		<p>{ 1-[1-(3-cloro-4-idrossibenzoil) piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile</p>	517.1
85		<p>[3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{ 2-(trifluorometil)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrile</p>	537.2
86		<p>[3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{ 6-(trifluorometil)pirazin-2-il}carbonil)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrile</p>	537.2

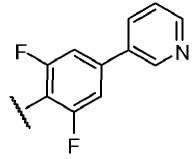
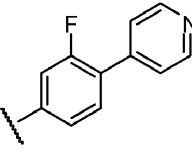
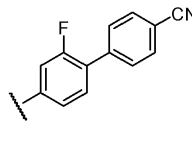
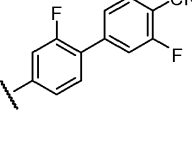
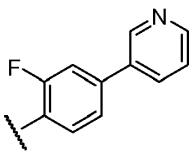
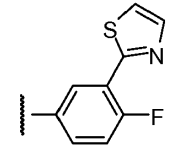
87		<p>{ 1-[1-(1-naftoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il } acetoneitrile</p>	517.2
88		<p>{ 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(chinolin-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]azetidin-3-il } acetoneitrile</p>	518.2
89		<p>{ 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(chinolin-6-ilcarbonil)piperidin-4-il]azetidin-3-il } acetoneitrile</p>	518.2
90		<p>{ 1-[1-(1-benzotien-2-ilcarbonil) piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il } acetoneitrile</p>	523.2
91		<p>{ 1-[1-[(3-cloro-6-fluoro-1-benzotien-2-il)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il } acetoneitrile</p>	575.1
92		<p>{ 1-[1-[(3-cloro-4-fluoro-1-benzotien-2-il)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il } acetoneitrile</p>	575.1

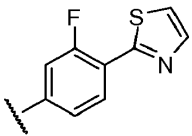
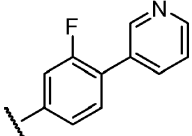
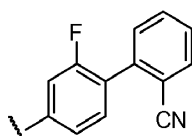
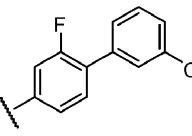
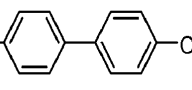
93		[3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{[4-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]carbonil})piperidin-4-il)azetidin-3-il] acetoneitrile	591.1
94		[3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]carbonil})piperidin-4-il)azetidin-3-il]acetoneitrile	591.1
95		[3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{[7-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]carbonil})piperidin-4-il)azetidin-3-il] acetoneitrile	591.1
96		{1-[1-(1-benzotien-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	523.2
97		{3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(1,2,3,4-tetraidronaftalen-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	521.2

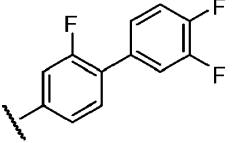
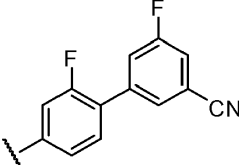
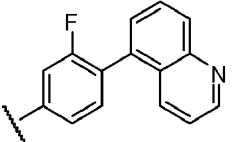
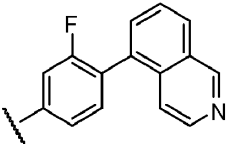
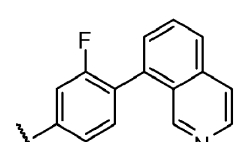
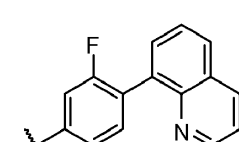
98		[3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(1-{[4-(trifluoro metil)cicloesil]carbonil piperidin-4-il)azetidin-3-il]acetoneitrile	541.2
99		{ 1-[1-(2,3-diidro-1H-inden-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	507.2
100		{ 1-[1-(4,4-difluorocicloesil) carbonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	509.2
101		{ 1-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	459.2
102		{ 1-[1-(cicloeptilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	487.2
103		{ 1-[1-(3-metossicicloesil) carbonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	503.2

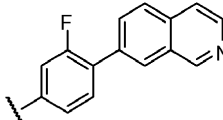
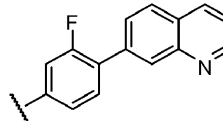
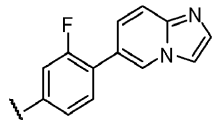
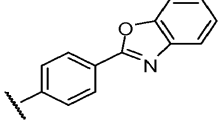
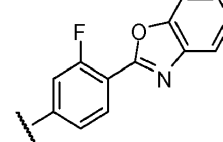
104		<p>{ 1-{ 1-[(4-fenilcicloesil)carbonil] piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrile</p>	549.2
105		<p>{ 1-(1-{[4-(4-clorofenil)cicloesil] carbonil} piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile</p>	583.2
106		<p>6-{ 4-[(4-{ 3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il} piperidin-1-il)carbonil] piperidin-1-il} nicotinonitrile</p>	576.2
107		<p>{ 1-(1-{[1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il]carbonil} piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile.</p>	603.2
108		<p>2-{ 4-[(4-{ 3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il} piperidin-1-il)carbonil] piperidin-1-il}-6-metilnicotinonitrile</p>	590.2
109		<p>{ 1-[1-(fenilacetil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile.</p>	481.2

110		<p>{4-{1-[(1-fenilciclopropil)carbonil] piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetone nitrile</p>	507.2
111		<p>{1-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetone nitrile</p>	541.2
112		<p>{1-{1-[(2,6-diclorofenil)acetil] piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetone nitrile</p>	549.1
113		<p>{1-[1-(mesitilacetil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetone nitrile</p>	523.2
114		<p>{1-[1-(bifenil-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetone nitrile</p>	543.2
115		<p>{1-[1-(3-fluoro-4-isochinolin-6-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetone nitrile</p>	612.2

116		<p>{ 1-[1-(2,6-difluoro-4-piridin-3-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile</p>	580.2
117		<p>{ 1-[1-(3-fluoro-4-piridin-4-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile</p>	562.2
118		<p>4'-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2'-fluorobifenil-4-carbonitrile</p>	586.2
119		<p>4'-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2',3-difluorobifenil-4-carbonitrile</p>	604.2
120		<p>{ 1-[1-(2-fluoro-4-piridin-3-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile</p>	562.2
121		<p>{ 1-[1-[4-fluoro-3-(1,3-tiazol-2-il)benzoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile</p>	568.1

122		<p>{ 1-[1-[3-fluoro-4-(1,3-tiazol-2-il)benzoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile</p>	568.1
123		<p>{ 1-[1-(3-fluoro-4-piridin-3-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile</p>	562.2
124		<p>4'-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2'-fluorobifenil-2-carbonitrile</p>	586.2
125		<p>4'-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2'-fluorobifenil-3-carbonitrile</p>	586.2
126		<p>4'-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]bifenil-4-carbonitrile</p>	568.2

127		(3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-{1-[(2,3',4'-trifluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}azetidin-3-il)acetonitrile	597.2
128		4'-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2',5-difluorobifenil-3-carbonitrile	604.2
129		{1-[1-(3-fluoro-4-chinolin-5-ilbenzoi)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile	612.2
130		{1-[1-(3-fluoro-4-isochinolin-5-ilbenzoi)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile	612.2
131		{1-[1-(3-fluoro-4-isochinolin-8-ilbenzoi)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile	612.2
132		{1-[1-(3-fluoro-4-chinolin-8-ilbenzoi)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile	612.2

133		<p>{ 1-[1-(3-fluoro-4-isochinolin-7-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl} acetonitrile</p>	612.2
134		<p>{ 1-[1-(3-fluoro-4-chinolin-7-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl} acetonitrile</p>	612.2
135		<p>{ 1-[1-(3-fluoro-4-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)benzoyl]piperidin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl} acetonitrile</p>	601.2
136		<p>{ 1-[1-[4-(1,3-benzosazol-2-yl)benzoyl]piperidin-4-yl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl} acetonitrile</p>	584.2
137		<p>{ 1-[1-[4-(1,3-benzosazol-2-yl)-3-fluorobenzoyl]piperidin-4-yl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl} acetonitrile</p>	602.2

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 3: δ 12.26 (brs, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.17 (dd, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.85 (d, 2H), 3.62 (d, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.21 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.34 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 9: δ 12.13 (brs, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53-7.30 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.75 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.10 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.25 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 15: δ 12.26 (brs, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.87 (d, 2H), 3.69 (d, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.33 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 18: δ 12.03 (brs, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.99 (d, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.65 (d, 2H), 3.60 (d, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 1.86-1.63 (m, 2H), 1.32 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 25: δ 12.09 (brs, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.51 (d, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.04 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.19 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 30: δ 12.08 (brs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.54 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.17 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 36 (sale di TFA): δ 12.28 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 4.01-4.85 (m, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.32 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 37 (sale di TFA): δ 12.12 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.67 (m, 1H), 4.34-4.82 (m, 6H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.39 (m, 1H), 2.91 (t, 1H), 2.65 (t, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.17 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 38 (sale di TFA): δ 12.24 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.03-7.09 (m, 3H), 4.34-4.82 (m, 2H), 3.76 (s, 7H), 3.38 (s, 1H), 3.03 (m, 4H), 2.73 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.38 (m, 1H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 39 (sale di TFA): δ 12.24 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.87 (t, 1H), 4.36-5.07 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.41 (d, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.27 (m, 2H),

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 40 (sale di TFA): δ 12.24 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.83 (t, 1H), 3.98-4.90 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.38 (d, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.29 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 59 (sale di TFA): δ 12.25 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.07 (s, 6H), 2.95 (m,

3H), 2.51 (m, 3H), 1.98 (m, 3H), 1.31 (m, 3H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 60 (sale di TFA): δ 12.20 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 4.9 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 2.92 (s, 6H), 2.00 (m, 2H), 1.22 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 68: δ 12.11 (brs, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.15 (dd, 2H), 6.98 (dd, 2H), 6.80 (dd, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.60 (d, 2H), 3.41 (d, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.73-1.55 (m, 2H), 1.22 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 69 (sale di TFA): δ 12.04 (brs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.92 (d, 2H), 3.69 (d, 2H), 3.52 (d, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.18 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 70 (sale di TFA): δ 12.35 (brs, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.95 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (d, 2H), 3.74 (d, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.36 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 72: δ 12.08 (brs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.54 (t, 1H, J = 3.0 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 7.00 (m, 1H), 6.60 (d, 1H, J = 3.30 Hz), 4.00 (m, 1H), 3.69 (m, 5H), 3.49 (m, 4H), 2.95 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 73: δ 12.15 (brs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.54

(d, 1H, J = 3.60 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 1.80 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 3.90 Hz), 6.80 (t, 1H, J = 1.2 Hz), 3.99 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.05 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.14 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 74: δ 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J = 3.60 Hz), 7.45 (s, 1H), 7.00 (d, 1H, J = 3.90 Hz), 3.99 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.16 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 75: δ 8.75 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, J = 5.40 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 3.60 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 3.90 Hz), 6.95 (d, 1H, J = 5.70 Hz), 4.03 (m, 1H), 3.68 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 3.51 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.06 (m, 3H), 2.46 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.16 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 76: δ 12.07 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.17 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 77: δ 12.08 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 3.19 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.19 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 78: δ 12.07 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 3.69 (m, 3H), 3.51 (m, 4H), 3.27 (s, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 79: δ 12.07 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.45 (m, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.15 (d, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.16 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 80: δ 12.08 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.51 (m, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.16 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 81: δ 12.07 (brs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.68 (d, 2H), 3.51 (d, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.04 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.14 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 82: δ 11.89 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.75 (d, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.22 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 83: δ 12.01 (brs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.89 (dd, 2H), 7.53 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.70 (dd, 2H), 3.51 (dd, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 85: δ 12.09 (brs, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.75 (d, 2H), 3.54 (d, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.23 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 86: δ 12.01 (brs, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.51 (d, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.80-1.55 (m, 2H), 1.22 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 90 (sale di TFA): δ 12.33 (brs, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.75 (s, 4H), 3.65 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.39 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 91: δ 12.13 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.06 (dd, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.74 (d, 2H), 3.57 (d, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.27 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 92: δ 12.12 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.74 (d, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.28 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 93: δ 12.13 (brs, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.62 (dd, 2H), 7.06 (d, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.76 (d, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.29 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 94: δ 12.13 (brs, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (d, 2H), 3.59 (d,

2H), 3.56 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.30 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 95: δ 12.12 (brs, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.77 (d, 2H), 3.59 (d, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.31 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 96: δ 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.54 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.00 (d, J = 3.90 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.08 (m, 3H), 2.48 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.16 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) di Esempio 100: δ 10.14 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.41 (dd, J₁ = 3.5 Hz, J₂ = 2.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.75 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.16 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.02 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.74 (9m, 2H), 1.71-1.60 (m, 6H), 1.31 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 129 (sale di TFA): δ 12.50 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.04 (dd, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.18 (m, 2H), 7.95 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 5.00 (d, 2H), 4.76 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.43 (m, 2H).

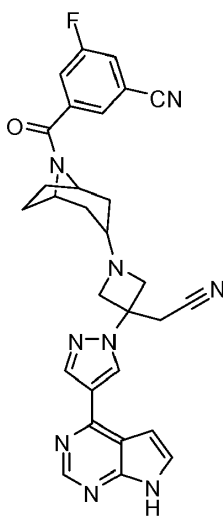
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 130 (sale di TFA): δ 12.50 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.59 (m, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.61 (t, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.00 (d, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.12

(m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.43 (m, 2H).
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) di Esempio 131 (sale di TFA): δ 12.35 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.62 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.96 (d, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.42 (m, 2H).
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) di Esempio 132 (sale di TFA): δ 12.40 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.87 (dd, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 4.96 (d, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.40 (m, 2H).
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) di Esempio 133 (sale di TFA): δ 12.33 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.79 (t, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 4.94 (d, 2H), 4.69 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.39 (m, 2H).
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) di Esempio 134 (sale di TFA): δ 12.42 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.04 (dd, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.58 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.98 (d, 2H), 4.73 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.40 (m, 2H).
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) di Esempio 136 (sale di TFA): δ 12.31 (brs, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.56

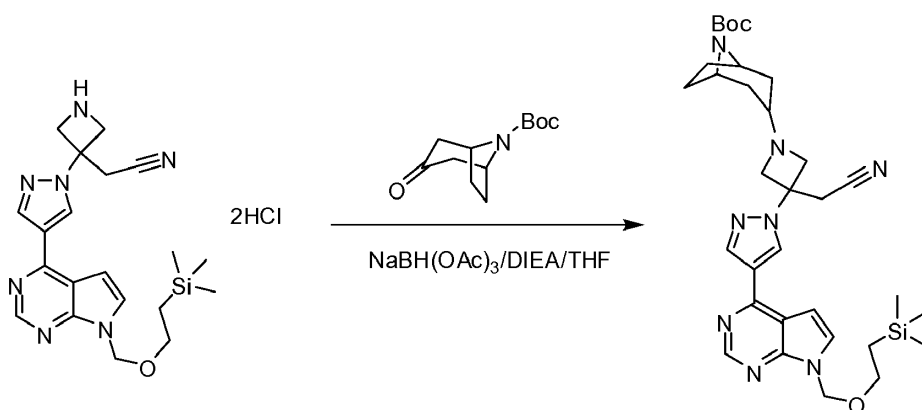
(s, 1H), 8.27 (d, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.46 (dd, 2H), 7.11 (dd, 1H), 4.94 (m, 2H), 4.73 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.37 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 137 (sale di TFA): δ 12.32 (brs, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (dd, 1H), 7.87 (dd, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.55 (dd, 2H), 7.45 (dd, 2H), 7.12 (dd, 1H), 4.94 (m, 2H), 4.73 (m, 2H), 4.54 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.37 (m, 2H).

Esempio 138. 3-[(3-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-8-azabicyclo[3.2.1]ott-8-il)carbonil]-5-fluorobenzonitrile

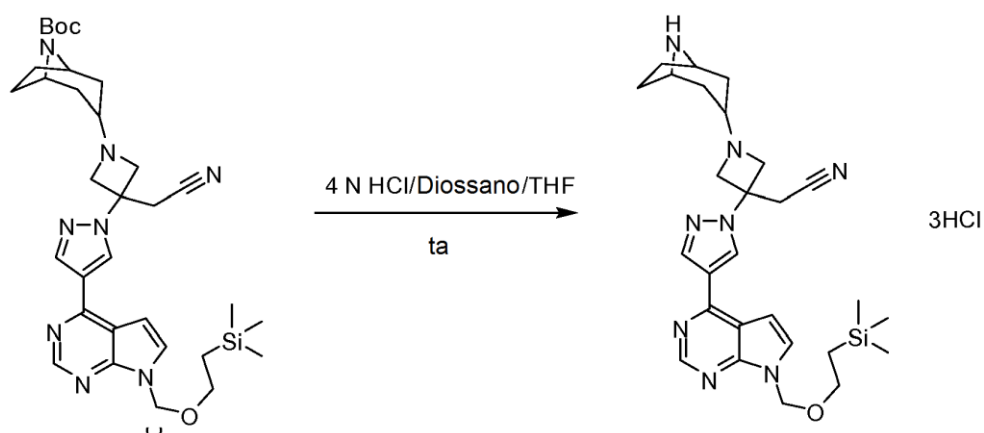


Stadio A: tert-butil 3-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-8-azabicyclo[3.2.1]ottan-8-carbossilato



Ad una soluzione di {3-[4-(7-{{2-(trimetilsilil)etossi}metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrile dicloridrato (2.6 g, 6.3 mmol) in THF (30 mL) è stato aggiunto *tert*-butil 3-osso-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carbossilato (1.3 g, 6.3 mmol), N,N-diisopropiletilammina (4.4 mL, 25 mmol) e sodio triacetossiboridruo (2.2 g, 10 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte e la reazione è stata fermata per aggiunta di 20 mL di brine. La soluzione è stata estratta con EtOAc. L'estratto è stato essiccato su Na₂SO₄ anidro. Dopo aver rimosso il solvente, il residuo è stato purificato con colonna combiflash eluendo con 30-80% EtOAc in esani per dare il prodotto desiderato *tert*-butil 3-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{{2-(trimetilsilil) etossi}metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}-8-azabicyclo[3.2.1]ottan-8-carbossilato. LC-MS: 619.3 (M+H)⁺.

Stadio B: {1-(8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-[4-(7-{{2-(trimetilsilil) etossi}metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrile triclorigrato

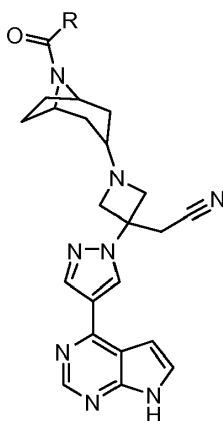


Ad una soluzione di *tert*-butil 3-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil) etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-8-azabicciclo[3.2.1]ottan-8-carbossilato (123 mg, 0.2 mmol) in THF (3 mL) è stata aggiunta una soluzione 4 N di HCl in diossano (3 mL). Dopo aver mantenuto sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore, la soluzione è stata concentrata. Il residuo ottenuto è stato utilizzato per la reazione successiva. LC-MS: 519.3 (M+H)⁺.

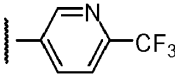
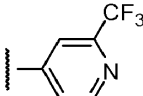
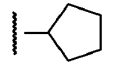
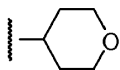
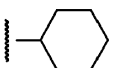
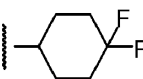
Stadio C: 3-[(3-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-8-azabicciclo[3.2.1]ott-8-il)carbonil]-5-fluorobenzonitrile

Una miscela di {1-(8-azabicciclo[3.2.1]ott-3-il)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrile (100.0 mg, 0.193 mmol), acido 3-ciano-5-fluorobenzoico (31.8 mg, 0.193 mmol), benzotriazol-1-ilositrin(dimetilammino)fosfonio esafluorofosfato (93.8 mg, 0.212 mmol), e trietilammina (0.108 mL, 0.771 mmol) in DMF (3.0 mL) è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. La purificazione mediante HPLC ha portato ad un prodotto di accoppiamento in forma di polvere bianca. LCMS trovato: 666.3 (M+1)⁺. La polvere bianca è stata sciolta in acido trifluoroacetico (2 mL) e metilene cloruro (2 mL). La soluzione risultante è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 ora. I solventi sono stati evaporati a secchezza. Il residuo è stato trattato con metanolo (3 mL) e etilendiammina (0.3 mL, 4 mmol) per 1 ora a temperatura ambiente. La purificazione utilizzando HPLC metodo A ha dato il composto del titolo 3-[(3-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-8-azabicciclo[3.2.1]ott-8-il)carbonil]-5-fluorobenzonitrile come un sale di TFA. LCMS trovato: 536.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.93 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 4.53 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.57 (m, 6H), 1.55-2.08 (m, 8H).

I seguenti composti sono stati preparati con un metodo analogo a quello per l'Esempio 138.



Esempio #	R	Composto	LC-MS (M+H) ⁺
139		{1-[8-(3,4-difluorobenzoi)-8-azabicyclo[3.2.1]ott-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile	529.2
140		4-[(3-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-8-azabicyclo[3.2.1]ott-8-il)carbonil]-2-fluorobenzonitrile	536.2
141		{1-[8-(4-cloro-3-fluorobenzoi)-8-azabicyclo[3.2.1]ott-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile	545.1
142		{1-[8-[3-fluoro-2-(trifluorometil) isonicotinoil]-8-azabicyclo[3.2.1]ott-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile	580.2

143		[3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(8-{{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]carbonil}}-8-azabicciclo[3.2.1]ott-3-il)azetidin-3-il]acetoneitrile	562.2
144		(3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-{{8-[2-(trifluoro metil)isonicotinoil]-8-azabicciclo[3.2.1]ott-3-il}}azetidin-3-il) acetoneitrile	562.2
145		{{1-[8-(ciclopentilcarbonil)-8-azabicciclo[3.2.1]ott-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}}acetoneitrile	485.2
146		{{3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-{{8-(tetraidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-8-azabicciclo[3.2.1]ott-3-il}}azetidin-3-il}} acetoneitrile	501.2
147		{{1-[8-(cicloesilcarbonil)-8-azabicciclo[3.2.1]ott-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}}acetoneitrile	499.2
148		{{1-{{8-[(4,4-difluorocicloesil) carbonil]-8-azabicciclo[3.2.1]ott-3-il}}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}}acetoneitrile	535.2

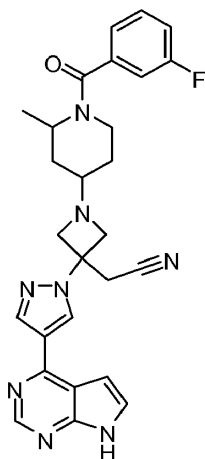
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 139 (sale di TFA): δ 8.93 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.74 (s,

1H), 7.54 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.50-5.00 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.57 (m, 6H), 1.55-2.08 (m, 8H).

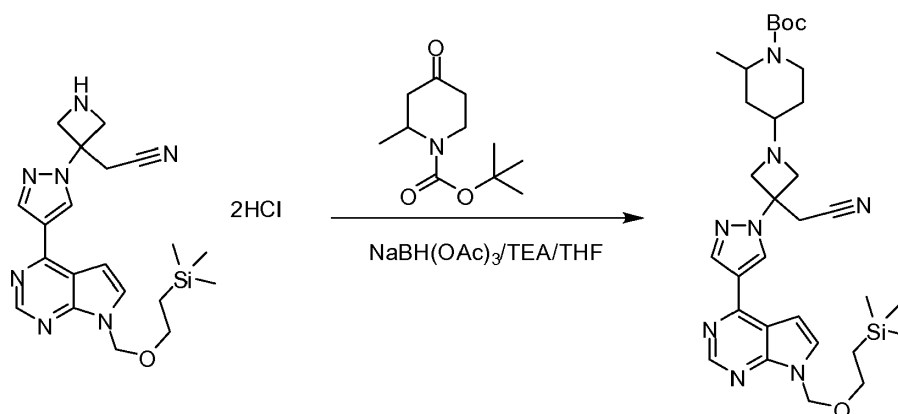
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 143: δ 12.18 (brs, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.23 (s, 4H), 2.62 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.91-1.59 (m, 4H), 1.50 (m, 1H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 144: δ 12.11 (brs, 1H), 8.81 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.50 (d, 4H), 3.28 (s, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 4H), 1.49 (m, 2H).

Esempi 149 e 150. Diastereoisomeri di {1-[1-(3-fluorobenzoil)-2-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrile

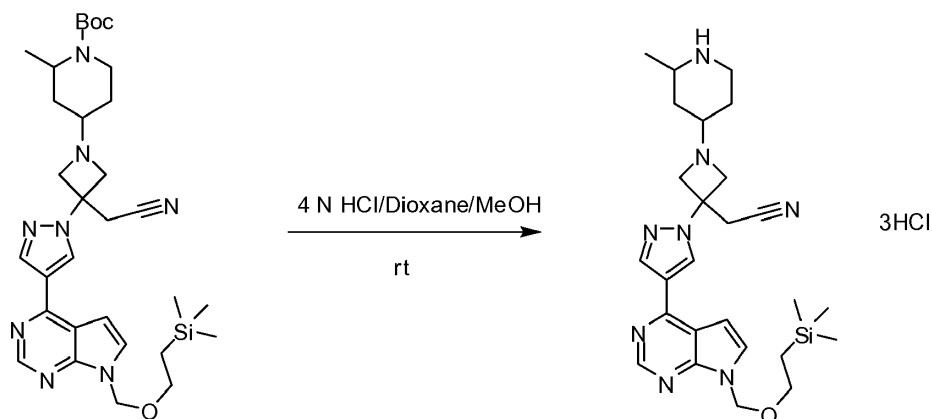


Stadio A: tert-butil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-2-metilpiperidin-1-carbossilato



Ad una soluzione di {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile dicloridrato (2.6 g, 6.3 mmol) e *tert*-butil 2-metil-4-ossopiperidin-1-carbossilato (1.3 g, 6.3 mmol) in THF (30 mL) sono stati aggiunti N,N-diisopropiletilammina (4.4 mL, 25 mmol) e sodio triacetossiboroidruro (2.2 g, 10 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte. Dopo aggiunta di 20 mL di brine, la soluzione è stata estratta con EtOAc. L'estratto è stato essiccato su Na₂SO₄ anidro e filtrato. Dopo aver rimosso il solvente, il residuo è stato purificato mediante cromatografia combiflash eluendo con 30-80% EtOAc in esani per dare 2.6 g (81%) del prodotto desiderato *tert*-butil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi] metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2-metilpiperidin-1-carbossilato. LC-MS: 607.3 (M+H)⁺.

Stadio B: {1-(2-Metilpiperidin-4-il)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile



Ad una soluzione di *tert*-butil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2-metilpiperidin-1-carbossilato (0.5 g) in metanolo (2 mL) sono stati aggiunti 10 mL di una soluzione 4.0 N di HCl in 1,4-diossano (40 mmol). La soluzione risultante è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per un'ora. I solventi sono stati rimossi a pressione ridotta per dare 0.5 g (99%) di {1-(2-metilpiperidin-4-il)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile in forma di un solido bianco. LC-MS: 507.1 (M+H)⁺.

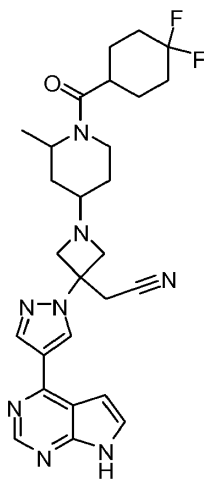
Stadio C: {1-[1-(3-Fluorobenzoil)-2-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile

Ad una soluzione di {1-(2-metilpiperidin-4-il)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile (40 mg, 0.08 mmol) in DMF (3 mL) sono stati aggiunti acido 3-fluorobenzoico (12.51 mg, 0.0893 mmol), benzotriazol-1-ilossitris(dimetilammino)fosfonio esafluorofosfato (53.86 mg, 0.122 mmol) e trietilammina (0.0396 mL, 0.284 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte e purificata mediante LC-MS prep. per dare 20 mg di {1-[1-(3-fluorobenzoil)-2-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile in forma di una polvere bianca. LC/MS trovato: 629.3 (M+H)⁺.

Questa polvere bianca (20 mg, 0.03 mmol) è stata sciolta in 2 mL di acido trifluoroacetico e 2 mL di metilene cloruro. La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 ora. I solventi sono stati rimossi a

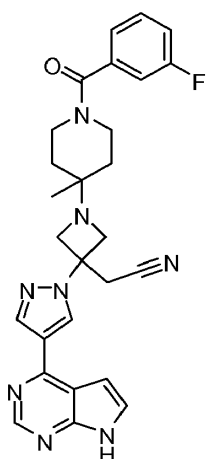
pressione ridotta. Il residuo è stato sciolto in metanolo (2 mL) e etilendiammina (0.03 mL, 0.4 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 ora. La purificazione mediante HPLC (metodo B) ha dato 4.5 mg di diastereoisomero 1 (Esempio 149) e 4.5 mg di diastereoisomero 2 (Esempio 150) in forma di un solido bianco. Entrambi i diastereoisomeri erano miscele di 2 enantiomeri. LC/MS trovato: 499.3 (M+H)⁺ per entrambi i diastereoisomeri.

Esempio 151. {1-[1-[(4,4-difluorocicloesil)carbonil]-2-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile

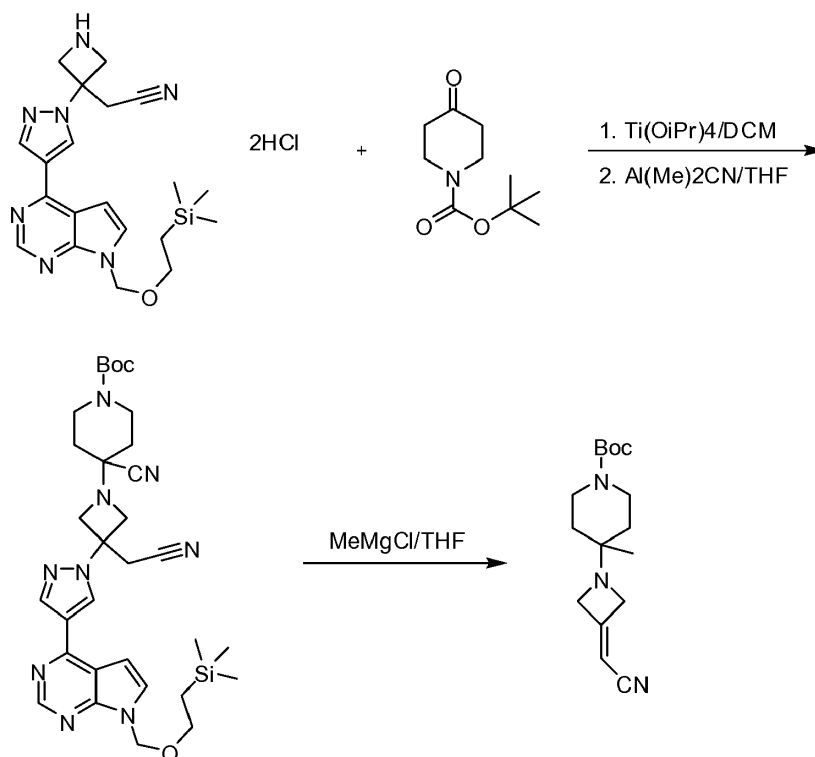


Il composto del titolo è stato preparato come una miscela di 4 isomeri con un metodo analogo a quello per gli Esempi 149 e 150. LC-MS: 523.2 (M+H)⁺.

Esempio 152. {1-[1-(3-Fluorobenzoil)-4-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile



Stadio A: *tert*-butil 4-[3-(cianometilene)azetidina-1-il]-4-metilpiperidina-1-carbossilato

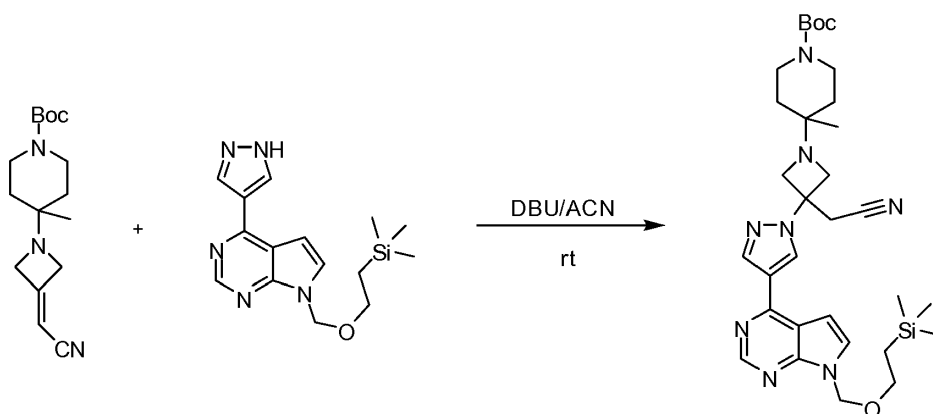


Un pallone è stato caricato con {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile tricloridrato (1.0 g, 2.4 mmol), *tert*-butil 4-osso-1-piperidincarbossilato (0.49 g, 2.4 mmol), titanio tetraisopropossido (0.72 mL, 2.4 mmol), trietilammina (1.0 mL, 7.3 mmol), e 10 mL di diclorometano. La miscela di reazione è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte e poi rotoevaporata a secco per dare un residuo oleoso che è stato utilizzato direttamente nello stadio successivo.

Questo residuo è stato sciolto in 25 mL di THF. Alla soluzione risultante è stata aggiunta una soluzione 1.0 M di dietilalluminio cianuro in toluene (8.4 mL, 8.4 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a 30°C per 5 ore. La reazione è stata fermata con 1 mL di acqua e 20 mL di EtOAc, posta sotto agitazione per 30 min e filtrata attraverso celite. La celite è stata lavata con 20 mL di EtOAc. Il filtrato è stato essiccato su Na₂SO₄ e concentrato a secco per dare 1.3 g del prodotto desiderato come olio incolore. MS trovato: 618 (M+H)⁺.

L'olio incolore è stato sciolto in THF (20 mL) ed è stata aggiunta una soluzione 3 M di metilmagnesio bromuro in THF (0.45 mL, 1.3 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte. La reazione è stata fermata per aggiunta di 15 mL di acqua e di 25 mL di EtOAc. Dopo aver mantenuto l'agitazione per 30 min, la soluzione è stata filtrata attraverso un letto di celite. Lo strato organico è stato separato, essiccato su Na₂SO₄ anidro ed evaporato a pressione ridotta. La purificazione mediante HPLC ha portato al prodotto desiderato *tert*-butil 4-[3-(cianometilene)azetidina-1-il]-4-metilpiperidin-1-carbossilato. LC-MS: 292.1 (M+H)⁺.

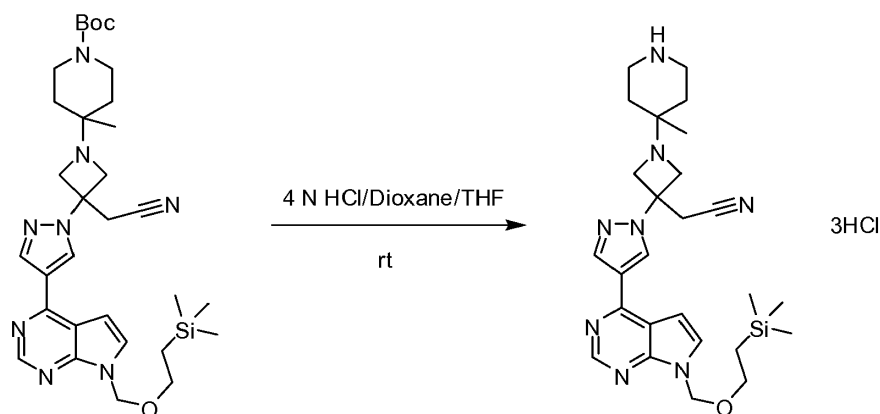
Stadio B: tert-butil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{{2-(trimetilsilil)etossi}metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il]-1H-pirazol-1-il}azetidina-1-il]-4-metilpiperidin-1-carbossilato



Un pallone da 2 L munito di agitatore, setti e ingresso per l'azoto è stato caricato con *tert*-butil 4-[3-(cianometilene)azetidina-1-il]-4-metilpiperidin-1-carbossilato (9.17 g, 0.0472 mol), 4-(1H-pirazol-4-il)-7-{{2-(trimetilsilil)etossi}metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (14.9 g, 0.0472 mol) e acetonitrile (300 mL). La soluzione risultante era eterogenea. Alla soluzione è stato aggiunto a piccole porzioni 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (8.48 mL, 0.0567 mol) con una siringa in 3 minuti a temperatura ambiente. La soluzione è diventata lentamente eterogenea e di colore giallo. La reazione è stata lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 3 ore. La soluzione è stata concentrata in un evaporatore rotante per rimuovere ~150 mL di acetonitrile. Dopo l'aggiunta di 100 mL di EtOAc e di 100 mL di brine 20%, è stata separata la fase organica. Lo strato acquoso è stato estratto con 150 mL di EtOAc. La fase organica combinata è stata essiccata su MgSO₄, filtrata e concentrata per dare un olio arancione. La purificazione mediante cromatografia flash (150

grammi di silice, 60% EtOAc/esani, caricata con CH₂Cl₂) ha portato al composto del titolo in forma di una schiuma bianca. LC-MS: 607.2 (M+H)⁺.

Stadio C: {1-(4-Metilpiperidin-4-il)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrile



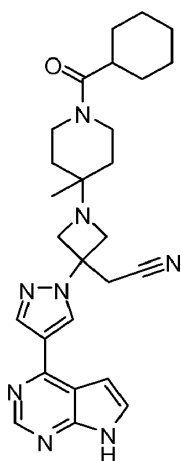
A una soluzione di *tert*-butil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-4-metilpiperidin-1-carbossilato (30 mg, 0.05 mmol) in THF (2 mL) è stata aggiunta una soluzione 4 N di HCl in diossano (2 mL). Dopo aver agitato a temperatura ambiente per 2 ore, la miscela di reazione è stata evaporata a pressione ridotta per dare il composto del titolo (31 mg, 99%), che è stato utilizzato per la reazione successiva. LC-MS trovato: 507.2 (M+H)⁺.

Stadio D: {1-[1-(3-Fluorobenzoil)-4-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrile

A una soluzione di {1-(4-metilpiperidin-4-il)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil) etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrile (40 mg, 0.08 mmol) in DMF (3 mL) sono stati aggiunti benzotriazol-1-ilossitris(dimetilammino)fosfonio esafluorofosfato (45 mg, 0.10 mmol), N,N-diisopropiletilammina (0.041 mL, 0.24 mmol), e acido 3-fluorobenzoico (11 mg, 0.079 mmol). La miscela di reazione è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte. La purificazione mediante HPLC ha portato all'intermedio desiderato come una polvere bianca, che è stata poi trattata con TFA (1 mL) e DCM (1

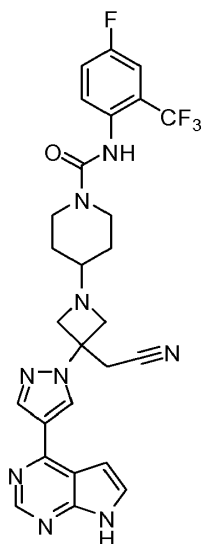
mL) per 1 ora a temperatura ambiente. Dopo aver rimosso i solventi, il residuo è stato trattato con etilendiammina (1 mL) in metanolo (5 mL) per 2 ore. La purificazione utilizzando HPLC metodo A ha fornito il prodotto finale {1-[1-(3-fluorobenzil)-4-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile in forma di un sale di TFA. LC-MS trovato: 499.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.36 (s, 1H), 8.81-9.11 (m, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.25 (dd, 2H), 7.17 (s, 1H), 4.5-4.85 (m, 4H), 3.82 (m, 2H), 3.56 (s, 4H), 3.21 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 1.55-1.75 (m, 2H), 1.37 (s, 3H).

Esempio 153. {1-[1-(cicloesilcarbonil)-4-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile

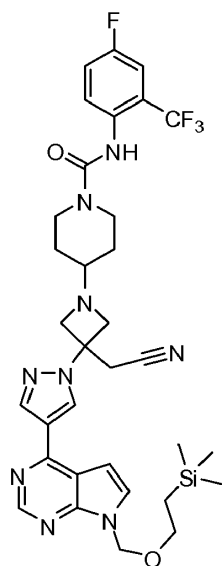


Il composto del titolo è stato preparato con un metodo analogo a quello per l'Esempio 152 ed è stato ottenuto nella forma di un sale di TFA utilizzando HPLC metodo A per la purificazione. LC-MS: 487.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.28(s, 1H), 8.81-9.11(m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.11 (m, 1H), 4.40-4.85 (m, 4H), 3.80-3.95 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 1.63 (m, 10H), 1.43 (s, 3H), 1.12-1.28 (m, 6H).

Esempio 154. 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil] piperidina-1-carbossamide



Stadio A: 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{2-(trimetilsilil)etossi}metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carbossamide



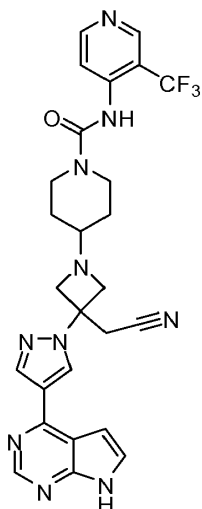
Ad una soluzione di {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrile triclorigrato (500 mg, 1 mmol) in tetraidrofurano (30 mL) sono stati aggiunti trietilammina (0.29 g, 2.8 mmol) e 4-fluoro-1-isocianato-2-(trifluorometil)benzene (190 mg, 0.95 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 ora. Il solvente è stato rimosso a pressione ridotta. La purificazione mediante combi-flash utilizzando 30-100% di EtOAc/esani ha dato 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-carbossammide in forma di una polvere. LC-MS: 698.1 (M+H)⁺.

Stadio B: 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-carbossammide

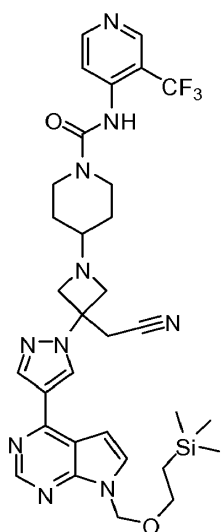
4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-carbossammide (210 mg, 0.3 mmol) è stata sciolta in una soluzione 50 M di acido trifluoroacetico in metilene cloruro (20 mL). Dopo aver agitato a temperatura ambiente per 1 ora, i solventi sono stati rimossi a pressione ridotta. Il residuo è stato sciolto in

metanolo (20 mL) e etilendiammina (1.0 g, 17 mmol). Dopo aver agitato a temperatura ambiente per 1 ora, la miscela è stata purificata mediante HPLC (metodo B) per dare 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidina-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil] piperidina-1-carbossamide in forma di una polvere bianca. LC-MS: 568.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.10 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.55 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.01(d, J=3.6 Hz, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.67 (d, J=8 Hz, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.92(m, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.09 (m, 2H).

Esempio 155. 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-[3-(trifluorometil)piridin-4-il]piperidina-1-carbossamide



Stadio A: 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-[3-(trifluorometil)piridin-4-il]piperidina-1-carbossamide



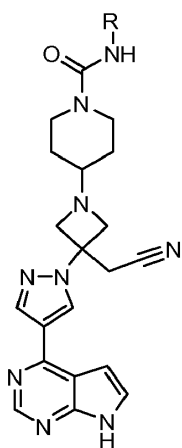
Una fiala da 20 mL è stata caricata con 4-(trifluorometil)piridin-3-ammina (15.6 mg, 0.0963 mmol), THF (2 mL), una soluzione 20M di fosgene in toluene (0.50 mL, 1 mmol) e trietilammina (0.017 mL, 0.12 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 ora e concentrata. Alla fiala sono stati aggiunti {1-piperidin-4-il-3-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile triclorigrato (40 mg, 0.08 mmol), THF (2 mL) e trietilammina (0.025 g, 0.24 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione per 2 ore e purificata con HPLC per dare 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-[3-(trifluorometil)piridin-4-il]piperidin-1-carbossammide in forma di un solido bianco. LC-MS: 681.3 (M+H)⁺.

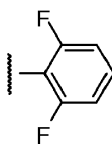
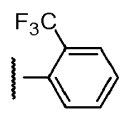
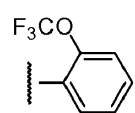
Stadio B: 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-[3-(trifluorometil)piridin-4-il]piperidin-1-carbossammide

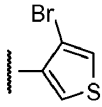
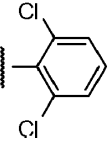
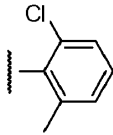
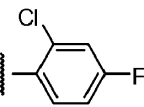
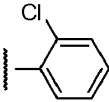
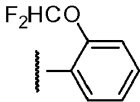
Una fiala da 20 mL è stata caricata con 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-[3-(trifluorometil)piridin-4-il]piperidin-1-carbossammide (56 mg, 0.1 mmol), acido trifluoroacetico (1.5 mL, 19 mmol) e metilene cloruro (1.5 mL). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 ora e concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato sciolto in 3 mL di una soluzione in metanolo contenente il 20% di etilendiammina. Dopo aver agitato a temperatura ambiente per 1

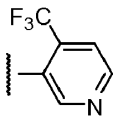
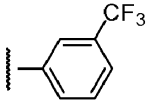
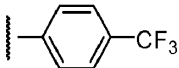
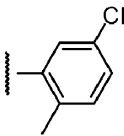
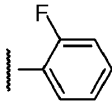
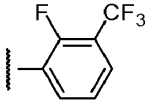
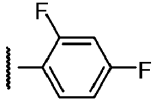
ora, la purificazione HPLC (metodo B) ha dato il composto del titolo 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-[3-(trifluorometil)piridin-4-il]piperidin-1-carbossammide.
 LC-MS: 551.2 (M+H)⁺.

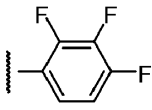
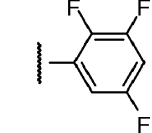
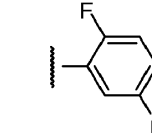
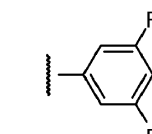
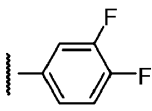
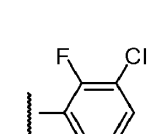
I seguenti composti sono stati preparati con un metodo analogo a quello per l'Esempio 154 o per l'Esempio 155.

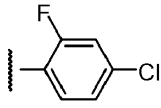
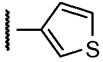
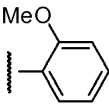
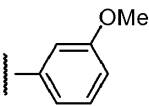
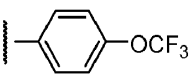
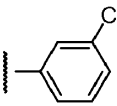
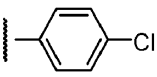


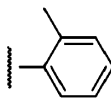
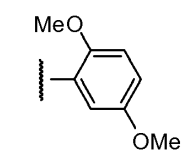
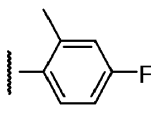
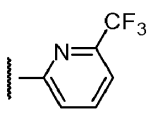
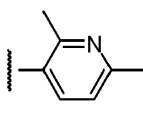
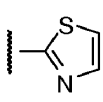
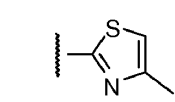
Esempio #	R	Composto	LC-MS (M+H) ⁺
156		4-3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-(2,6-difluorofenil)piperidin-1-carbossammide	518.2
157		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-[2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-carbossammide	550.2
158		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-[2-(trifluorometossi)fenil]piperidin-1-carbossammide	566.2

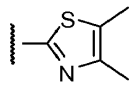
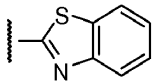
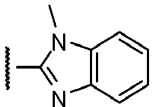
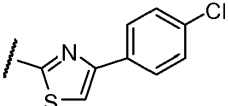
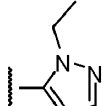
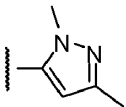
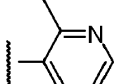
159		N-(4-bromo-3-tienil)-4-{3-(ciano metil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidini-1-il}piperidin-1-carbossammide	566.1 568.1
160		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidini-1-il}-N-(2,6-dicloro fenil)piperidin-1-carbossammide	550.1
161		N-(2-cloro-6-metilfenil)-4-{3-(ciano metil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidini-1-il}piperidin-1-carbossammide	530.1
162		N-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-{3-(ciano metil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidini-1-il}piperidin-1-carbossammide	534.1
163		N-(2-clorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidini-1-il}piperidin-1-carbossammide	516.2
164		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidini-1-il}-N-[2-(difluoro metossi)fenil]piperidin-1-carbossammide	548.2

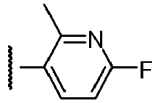
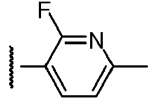
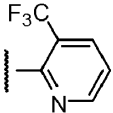
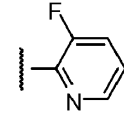
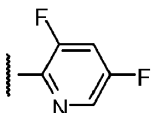
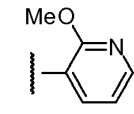
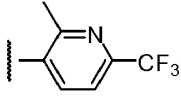
165		4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il] azetidina-1-il}-N-[4-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-1-carbossammide	551.2
166		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-carbossammide	550.2
167		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-[4-(trifluoro metil)fenil]piperidin-1-carbossammide	550.2
168		N-(5-cloro-2-metilfenil)-4-{3-(ciano metil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}piperidin-1-carbossammide	530.2
169		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-(2-fluorofenil)piperidin-1-carbossammide	500.2
170		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-[2-fluoro-3-(trifluoro metil)fenil]piperidin-1-carbossammide	568.2
171		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-(2,4-difluorofenil)piperidin-1-carbossammide	518.2

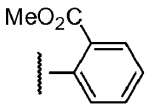
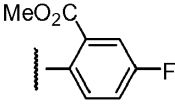
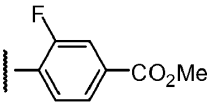
172		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-(2,3,4-trifluorofenil)piperidina-1-carbossammide	536.2
173		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-(2,3,5-trifluorofenil)piperidina-1-carbossammide	536.2
174		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-(2,5-difluorofenil)piperidina-1-carbossammide	518.2
175		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-(3,5-difluorofenil)piperidina-1-carbossammide	518.2
176		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-(3,4-difluorofenil)piperidina-1-carbossammide	518.2
177		N-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-{3-(ciano metil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidina-1-il}piperidina-1-carbossammide	534.1

178		N-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-{3-(ciano metil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidina-1-il}piperidin-1-carbossammide	534.1
179		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-3-tienilpiperidin-1-carbossammide	488.1
180		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-(2-metossifenil)piperidin-1-carbossammide	512.2
181		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-(3-metossifenil)piperidin-1-carbossammide	512.2
182		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidina-1-il}-N-[4-(trifluoro metossi) fenil]piperidin-1-carbossammide	566.2
183		N-(3-clorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il} piperidin-1-carbossammide	516.1
184		N-(4-clorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il} piperidin-1-carbossammide	516.1

185		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2-metilfenil)piperidin-1-carbossammide	496.2
186		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidin-1-il}-N-(2,5-dimetossifenil) piperidin-1-carbossammide	542.2
187		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-carbossammide	514.2
188		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidin-1-il}-N-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-1-carbossammide	551.2
189		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2,6-dimetilpiridin-3-il)piperidin-1-carbossammide	511.2
190		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-1,3-tiazol-2-ilpiperidin-1-carbossammide	489.1
191		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-carbossammide	503.1

192		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}-N-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-carbossammide	517.2
193		N-1,3-benzotiazol-2-il-4-{3-(ciano metil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetid-1-il}piperidin-1-carbossammide	539.1
194		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetid-1-il}-N-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)piperidin-1-carbossammide	536.2
195		N-[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetid-1-il}piperidin-1-carbossammide	599.1
196		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}-N-(1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-carbossammide	500.2
197		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}-N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-carbossammide	500.2
198		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}-N-(2-metilpiridin-3-il)piperidin-1-carbossammide	497.2

199		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(6-fluoro-2-metil piridin-3-il)piperidin-1-carbossammide	515.2
200		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2-fluoro-6-metil piridin-3-il)piperidin-1-carbossammide	515.2
201		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[3-(trifluoro metil) piridin-2-il]piperidin-1-carbossammide	551.2
202		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(3-fluoropiridin-2-il)piperidin-1-carbossammide	501.2
203		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidin-1-il}-N-(3,5-difluoro piridin-2-il)piperidin-1-carbossammide	519.2
204		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2-metossipiridin-3-il)piperidin-1-carbossammide	513.2
205		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-1-carbossammide	565.2

206		Metil 2- {[4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidine-1-il)carbonil]ammino}benzoato	540.2
207		metil 2- {[4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]ammino}-5-fluorobenzoato	558.2
208		metil 4- {[4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]ammino}-3-fluorobenzoato	558.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 156: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.01 (m, 3H), 3.82 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.54 (m, 4H), 2.94 (t, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 157: δ 12.10 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.60 (d, J=8 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.01(d, J=3.6 Hz, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.09 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 158: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.26 (dd, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.81 (dd, 2H), 3.67 (d, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).

<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 159: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H) 6.96 (d, 1H), 3.80 (dd, 2H), 3.67 (d, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 160: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.94 (t, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 161: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.05-7.13 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 3.87 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.92 (t, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 162: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.82 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.94 (t, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 163: δ 12.10 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.55 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.01(d, J=3.2 Hz, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.10 (m, 2H).</p>

<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 164: δ 12.10 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.06 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.74 (d, J=8 Hz, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.00 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 166: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.13 (m, 2H).</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 167: δ 12.10 (br, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 3.86 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.13 (m, 2H).</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 168: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.99 (m, 2H), 3.82 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.94 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 169: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.03 (m, 3H), 3.83 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.93 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.13 (m, 2H).</p>

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 170: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (br, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.13 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 171: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 3.80 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 172: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (br, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 3.81 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 173: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.40 (br, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 3.80 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 174: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (br, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.82 (m, 1H), 3.80 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.98 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.13 (m, 2H).

<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 175: δ 12.10 (br, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.64 (m, 1H), 3.82 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.96 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 176: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (d, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.96 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 181: δ 12.15 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.06 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.81 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (d, J=8 Hz, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.01 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.17 (m, 2H).</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 184: δ 12.10 (br, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.75 (d, 2H), 3.58 (m, 4H), 2.99 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 185: δ 12.10 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.10 (m, 2H).</p>

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 186: δ 12.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.54 (d, J=7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.45 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.52 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 187: δ 12.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.54 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.10 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 188: δ 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, J₁=3.6 Hz, J₂=8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.10 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 189: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.92 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 190: δ 12.10 (br, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (br, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.86 (dd, 2H), 3.69 (d, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.98 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).

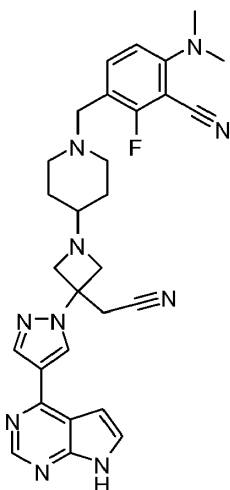
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 191: δ 12.10 (br, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.86 (dd, 2H), 3.69 (d, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.98 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 196: δ 12.10 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.76 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.20 (t, 3H), 1.10 (m, 2H).</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 197: δ 12.08 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.76 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.10 (m, 2H).</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 198: δ 12.06 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (t, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 199: δ 12.08 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.69 (d, 2H), 3.50 (m, 4H), 2.94 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.11</p>

(m, 2H).
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) di Esempio 200: δ 12.09 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.50 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) di Esempio 204: δ 12.09 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.94 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) di Esempio 205: δ 12.08 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.81 (d, J=8 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.70 (d, J=8 Hz, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.00 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.14 (m, 2H).
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) di Esempio 206: δ 12.07 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.05 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.17 (m, 2H).
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) di Esempio 207: δ 12.06 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H),

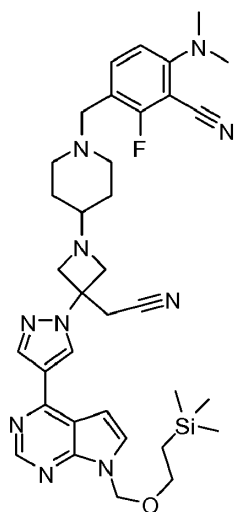
8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.05 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.16 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 208: δ 12.08 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.00 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).

Esempio 209. 3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)metil]-6-(dimetilammino)-2-fluorobenzonitrile



Stadio A: 3-[4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etossi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)metil]-6-(dimetilammino)-2-fluorobenzonitrile



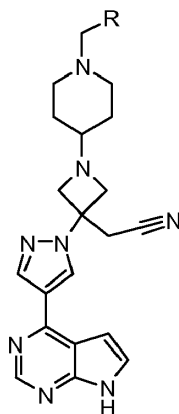
Ad una soluzione di {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrile triclorigrato (200 mg, 0.4 mmol) in THF (10 mL) e trietilammina (0.1643 mL, 1.179 mmol) è stato aggiunto 6-(dimetilammino)-2-fluoro-3-formilbenzonitrile (75.52 mg, 0.3929 mmol). La soluzione è stata mantenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 30 minuti prima dell'aggiunta di sodio triacetossiboroidruro (249.8 mg, 1.179 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte. Dopo aggiunta di NaHCO₃ acquoso, e di EtOAc, lo strato organico è stato separato, lavato con brine, essiccato su Na₂SO₄ anidro e concentrato. La purificazione mediante HPLC ha portato 150 mg del prodotto 3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)metil]-6-(dimetilammino)-2-fluorobenzonitrile in forma di un solido bianco. LC/MS: 669.2 (M+H)⁺.

Stadio B: 3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)metil]-6-(dimetilammino)-2-fluorobenzonitrile

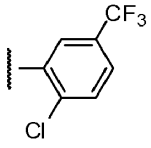
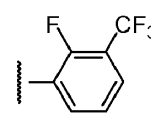
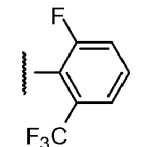
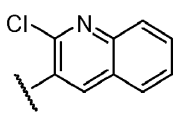
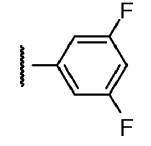
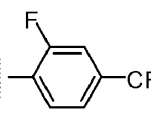
In una provetta da reazione sono stati aggiunti 3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)metil]-6-(dimetilammino)-2-fluorobenzonitrile (56 mg, 0.1 mmol), acido trifluoroacetico (1.5 mL) e metilene cloruro (1.5 mL). La miscela è

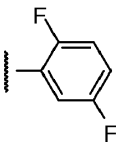
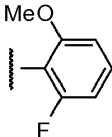
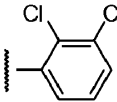
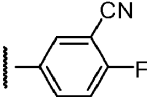
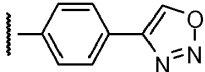
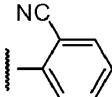
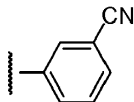
stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 ora e concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato sciolto in 5 mL di una soluzione metanolica contenente il 20% di etilendiammina. Dopo aver mantenuto l'agitazione a temperatura ambiente per 1 ora, la miscela è stata purificata mediante HPLC (metodo B) per dare il composto del titolo. LC-MS: 539.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.10 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.59 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.68 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.51 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.67 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).

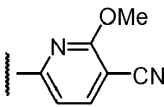
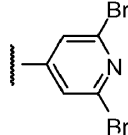
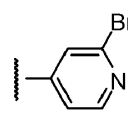
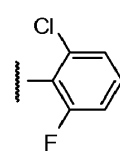
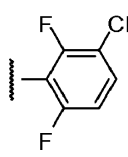
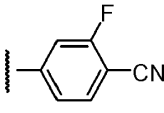
I seguenti composti sono stati preparati con un metodo analogo a quello dell'Esempio 209.

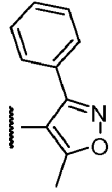
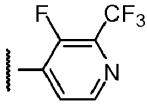
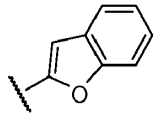
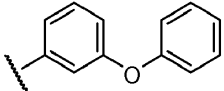
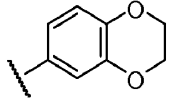
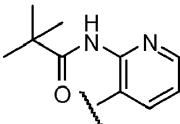


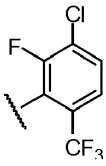
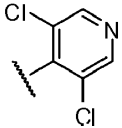
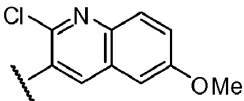
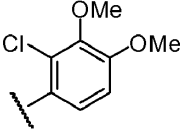
Esempio #	R	Composto	LC-MS (M+H) ⁺
210		{ 1-[1-(3,5-diclorobenzil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrollo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetid-3-il} acetoneitrile	521.1

211		{ 1-{ 1-[2-cloro-5-(trifluorometil) benzil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	555.1
212		{ 1-{ 1-[2-fluoro-3-(trifluorometil) benzil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	539.2
213		{ 1-{ 1-[2-fluoro-6-(trifluorometil) benzil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	539.2
214		{ 1-{ 1-[(2-clorochinolin-3-il)metil] piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	538.2
215		{ 1-[1-(3,5-difluorobenzil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	489.2
216		{ 1-{ 1-[2-fluoro-4-(trifluorometil) benzil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	539.2

217		{ 1-[1-(2,4-difluorobenzil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il } acetoneitrile	489.2
218		{ 1-[1-(2-fluoro-6-metossibenzil) piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il } acetoneitrile	501.2
219		{ 1-[1-(2,3-diclorobenzil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il } acetoneitrile	521.1
220		5-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)metil]-2-fluorobenzonitrile	496.2
221		{ 1-{ 1-[4-(1,2,3-ossadiazol-4-il)benzil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il } acetoneitrile	521.2
222		2-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)metil]benzonitrile	478.2
223		3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)metil]benzonitrile	478.2

224		6-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)metil]-2-metossinicotinonitrile	509.2
225		{1-{1-[(2,6-dibromopiridin-4-il)metil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrile	610.0
			612.0
			614.0
226		{1-{1-[(2-bromopiridin-4-il)metil] piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrile	532.0
			534.0
227		{1-[1-(2-cloro-6-fluorobenzil) piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrile	505.1
228		{1-[1-(3-cloro-2,6-difluorobenzil) piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrile	523.1
229		4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)metil]-2-fluorobenzonitrile	496.2

230		{ 1-[1-[(5-metil-3-phenylisossazol-4-il)metil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	534.2
231		{ 1-(1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-il]metil)piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	540.2
232		{ 1-[1-(1-benzofuran-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	493.2
233		{ 1-[1-(3-fenossibenzil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	545.2
234		{ 1-[1-(2,3-diidro-1,4-benzodiossin-6-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	511.2
235		N-{4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)metil]piridin-2-il}-2,2-dimetilpropanammide	553.2

236		{ 1- { 1- [3-cloro-2-fluoro-6-(trifluoro metil)benzil]piperidin-4-il } -3- [4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il } acetoneitrile	573.1
237		{ 1- { 1- [(3,5-dicloropiridin-4-il) metil]piperidin-4-il } -3- [4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il } acetoneitrile	522.1
238		{ 1- { 1- [(2-cloro-6-metossichinolin-3-il)metil]piperidin-4-il } -3- [4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il } acetoneitrile	568.2
239		{ 1- [1-(2-cloro-3,4-dimetossibenzil) piperidin-4-il] -3- [4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il } acetoneitrile	547.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 210: δ 12.15 (br, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.70 (dd, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 211: δ 12.15 (br, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.70 (dd, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.645 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 212: δ 12.10 (br, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 3.68 (dd, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.645 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 213: δ 12.17 (br, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 3.68 (dd, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.14 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 214: δ 12.10 (br, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 2.82 (s, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 215: δ 12.13 (br, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.02 (m, 4H), 3.71 (m, 2H), 3.52 (m, 6H), 2.72 (s, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.21 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 216: δ 12.15 (br, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.04 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.53 (m, 6H), 2.74 (d, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.07 (t, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.22 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 218: δ 12.10 (br, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.79 (t, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.62 (d, 2H), 3.43 (m, 6H), 2.67 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.08 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 220: δ 12.14 (br, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.71(m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.51 (m, 6H), 2.67 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.21 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 221: δ 12.10 (br, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.71(m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 3.64 (d, 2H), 3.45 (m, 6H), 2.68 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.18 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 222: δ 12.13 (br, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.59(m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.61(s, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.72 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.19 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 223: δ 12.14 (br, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.54(m, 1H), 7.05 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 6H), 2.70 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.19 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 227: δ 12.13 (br, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.60(d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.72 (d, 2H), 3.54 (m, 6H), 2.75 (d, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.14 (t, 2H), 1.69 (d, 2H), 1.26 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 228: δ 12.13 (br, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.59(d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 3.69 (d, 2H), 3.55 (m, 6H), 2.74 (d, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.10

(t, 2H), 1.63 (d, 2H), 1.15 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 229: δ 12.12 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 3.69 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.20 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 230: δ 12.10 (br, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.88(m, 3H), 7.60 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.51 (m, 4H), 3.23 (s, 2H), 2.72 (d, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.01 (t, 2H), 1.68 (d, 2H), 1.19 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 232: δ 12.05 (brs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.64 (d, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.48 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 233: δ 12.06 (brs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 3.64 (d, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.10 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 234: δ 12.06 (brs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.63 (m, 3H), 4.14 (s, 4H), 3.62 (d, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.24 (s, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.10 (m, 2H).

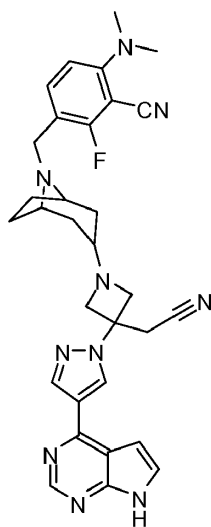
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 235: δ 12.08 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.35

(s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.65 (d, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.17 (m, 2H), 1.15 (s, 9H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 236: δ 12.10 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 3.67 (d, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.50 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 237: δ 12.06 (brs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.54 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.62 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.46 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 2.16 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.10 (m, 2H).

Esempio 240. 3-[(3-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-8-azabicyclo[3.2.1]ott-8-il)metil]-6-(dimetilammino)-2-fluorobenzonitrile

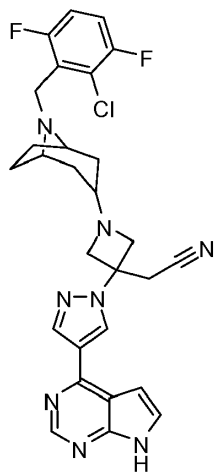


Ad una soluzione di {1-(8-azabicyclo[3.2.1]ott-3-il)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetid-3-il}acetonitrile (40 mg, 0.08mmol) in THF (2mL) sono stati aggiunti

6-(dimetilammino)-2-fluoro-3-formilbenzonnitrile (17.2 mg, 0.089 mmol), e trietilammina (0.034 mL, 0.24 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 30 minuti prima dell'aggiunta di sodio triacetossiboroidruro (51.6 mg, 0.24 mmol). La miscela è stata mantenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte. La soluzione risultante è stata lavorata con NaHCO₃ acquoso e EtOAc. Lo strato organico è stato lavato con brine, essiccato su Na₂SO₄ e concentrato a pressione ridotta. La purificazione con prep-LCMS acido ha portato a 25 mg (41.6%) dell'intermedio desiderato 3-[(3-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-8-azabicyclo[3.2.1]ott-8-il)metil]-6-(dimetilammino)-2-fluorobenzonnitrile. LC/MS trovato: 695.3 (M+H)⁺.

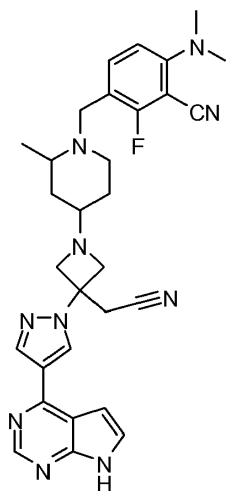
Il suddetto solido bianco (25 mg, 0.036 mmol) è stato sciolto in una soluzione 50 M di acido trifluoroacetico in metilene cloruro (2 mL, 100 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per un'ora e concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato sciolto in metanolo (2 mL, 50 mmol) e etilendiammina (0.03 mL, 0.4 mmol). Dopo aver agitato a temperatura ambiente per un'ora, la miscela è stata purificata mediante HPLC (metodo B) per dare circa 10 mg (50%) del composto del titolo come solido bianco. LC/MS trovato: 565.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.20 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.71 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.67 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.65 (m, 6H), 3.48 (s, 2H), 3.12 (s, 6H), 3.07 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.57 (m, 2H).

Esempio 241. {1-[8-(2-cloro-3,6-difluorobenzil)-8-azabicyclo[3.2.1]ott-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrile



Il composto del titolo è stato preparato con un metodo analogo a quello per l'Esempio 240. LC-MS: 549.1 (M+H)⁺.

Esempi 242 e 243. Diastereoisomeri di 3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2-metilpiperidin-1-il)metil]-6-(dimetilammino)-2-fluorobenzonitrile

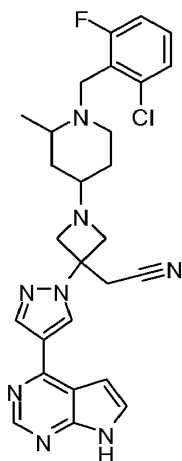


Ad una soluzione di {1-(2-metilpiperidin-4-il)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil) etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrile (40 mg, 0.08 mmol) in THF (2 mL) sono stati

aggiunti 6-(dimetilammino)-2-fluoro-3-formilbenzonnitrile (17.16 mg, 0.0893 mmol) e trietilammina (0.034 mL, 0.244 mmol). La soluzione è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 30 minuti prima dell'aggiunta di sodio triacetossiboroidruo (51.62 mg, 0.244 mmol). La miscela è stata mantenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte. Nella miscela risultante è stata fermata la reazione con NaHCO_3 acquoso e EtOAc. Lo strato organico è stato separato e lavato con brine, essiccato su Na_2SO_4 e concentrato a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato con prep-LCMS acido per ottenere 25 mg (47%) dell'intermedio 3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-2-metilpiperidin-1-il)metil]-6-(dimetilammino)-2-fluorobenzonnitrile come un solido bianco. LC/MS trovato: 683.2 (M+H)⁺.

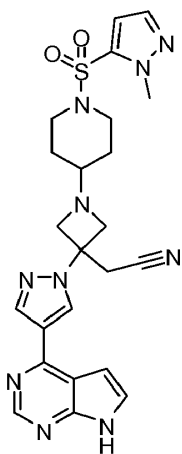
Il suddetto solido bianco in polvere (25 mg, 0.037 mmol) è stato sciolto in 2 mL di acido trifluoroacetico e 2 mL di metilene cloruro. La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per un'ora. I solventi sono stati rimossi a pressione ridotta. Il residuo è stato sciolto in metanolo (2 mL) e etilendiammina (0.03 mL, 0.4 mmol). Dopo esser stata agitata a temperatura ambiente per un'ora, la miscela è stata purificata con HPLC (metodo B) per dare i due prodotti desiderati di Esempio 245 ed Esempio 246 in forma di solido bianco: Esempio 245 (7 mg) era il diastereoisomero che si muoveva più velocemente in HPLC e Esempio 246 (7 mg) era il diastereoisomero che si muoveva più lentamente in HPLC. LC/MS trovato: 553.2 (M+H)⁺ per entrambi gli isomeri.

Esempi 244 e 245. Diastereomeri di {1-[1-(2-cloro-6-fluorobenzil)-2-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrile

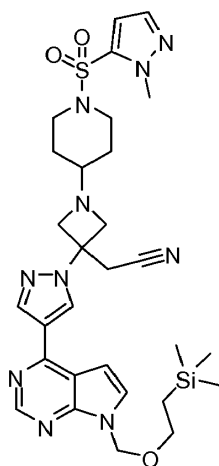


I composti del titolo sono stati preparati con un metodo analogo a quello degli Esempi 242 e 243. L'Esempio 247 era il diastereoisomero che si muoveva più rapidamente in HPLC e l'Esempio 248 era il diastereoisomero che si muoveva più lentamente in HPLC. LC/MS trovato: 519.2 (M+H)⁺ per entrambi gli isomeri.

Esempio 246. {1-{1-[(1-Metil-1H-pirazol-5-il)solfonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il} acetoneitrile



Stadio A: {1-{1-[(1-Metil-1H-pirazol-5-il)solfonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrol[2,3-d]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il} acetoneitrile



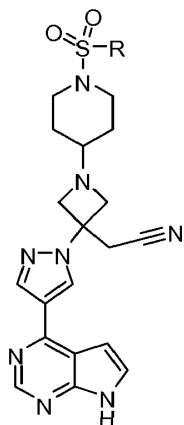
Una miscela di {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-

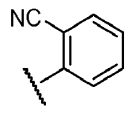
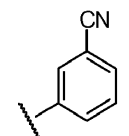
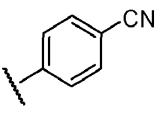
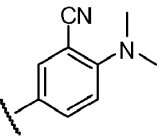
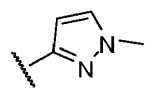
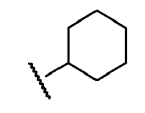
3-il}acetonitrile tricoloridrato (44.4 mg, 0.108 mmol), 1-metil-1H-pirazol-5-solfonil cloruro (19.6 mg, 0.108 mmol) e trietilammina (0.0412 mL, 0.296 mmol) in THF (10.0 mL) è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. La purificazione su una colonna di gel di silice ha portato al prodotto desiderato {1-{1-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)solfonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil) etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il} acetonitrile. Resa: 58.8%. LC-MS: 637.3 (M+H)⁺.

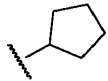


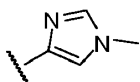
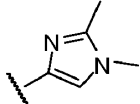
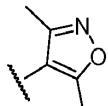
Stadio B: {1-{1-[(1-Metil-1H-pirazol-5-il)solfonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile

Ad una soluzione di {1-{1-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)solfonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile (56 mg, 0.1 mmol) in metilene cloruro (1.5 mL) è stato aggiunto acido trifluoroacetico (1.5 mL). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore e concentrata *in vacuo*. Il residuo è stato disciolto in 2 mL di una soluzione di metanolo contenente il 20% di etilendiammina. Dopo aver agitato a temperatura ambiente per 1 ora, la miscela è stata purificata mediante HPLC (metodo B) per dare 20 mg (64.5%) di {1-{1-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)solfonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile. LC-MS: 507.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.08 (brs, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.62 (dd, 2H), 3.45 (dd, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.19 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.25 (m, 2H).

I seguenti composti sono stati preparati mediante un metodo analogo a quello per l'Esempio 246.



Esempio #	R	Composto	LC-MS (M+H) ⁺
247		2-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)solfonil]benzotrile	528.1
248		3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)solfonil]benzotrile	528.1
249		4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)solfonil]benzotrile	528.1
250		5-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidin-1-il}piperidin-1-il)solfonil]-2-(dimetilammino)benzotrile	571.2
251		{1-[1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)solfonil] piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetotrile	507.2
252		{1-[1-(cicloesilsolfonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetotrile	509.2

253		{ 1-[1-(ciclopentilsolfonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	495.2
254	Me	{ 1-[1-(metilsolfonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	441.1
255	Et	{ 1-[1-(etilsolfonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	455.1
256		{ 1-[1-(ciclopropilsolfonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	467.1
257		{ 1-[1-(isopropilsolfonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	469.2
258		{ 1-{ 1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il) solfonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	507.2
259		{ 1-{ 1-[(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)solfonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	521.2
260		{ 1-{ 1-[(3,5-dimetilisossazol-4-il)solfonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	522.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 250 (TFA salt): δ 12.27 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.83 (t, 1H), 4.9 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.17 (s, 6H), 2.5 (m, 2H), 2.27 (m, 3H), 2.05 (m, 3H), 1.39 (m, 3H).

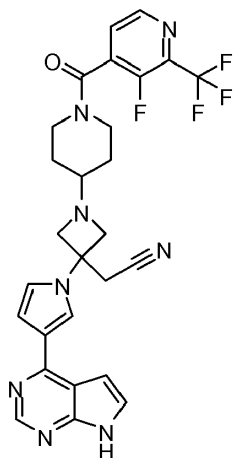
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 251 : 12.28 (brs, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.39 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.08 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 252: δ 12.03 (brs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.68 (d, 2H), 3.51 (d, 2H), 3.52-3.38 (m, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.35-3.20 (m, 1H), 3.06-2.87 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.89 (d, 2H), 1.70-1.49 (m, 4H), 1.35-0.95 (m, 6H).

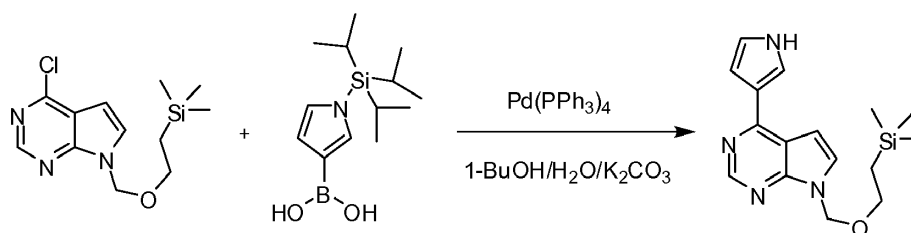
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 253: δ 12.13 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.45 (m, 3H), 3.35 (s, 2H), 3.40-3.30 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 2.41 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.80-1.40 (m, 4H), 1.22 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 254: δ 12.13 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.72 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.30 (m, 2H).

Esempio 261. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinil]piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrile



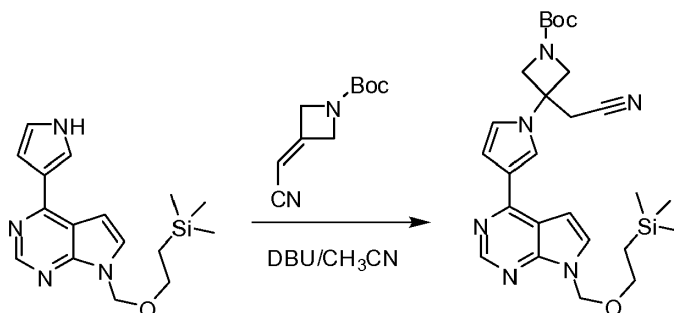
Stadio A: 4-(1H-pirrol-3-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



Un pallone da 100 mL è stato caricato con 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil) etossi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1.00 g, 3.52 mmol), 1-butanolo (25.0 mL), acido [1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol-3-il]boronico (1.41 g, 5.28 mmol), acqua (25.0 mL) e potassio carbonato (1.27 g, 8.8 mmol). Questa soluzione è stata degassata per 4 volte, riempiendo ogni volta con azoto. E' stato aggiunto tetrakis(trifenilfosfina)-palladio(0) (0.41 g, 0.35 mmol) e la miscela è stata degassata per 4 volte, riempiendo ogni volta con azoto. La reazione è stata posta sotto agitazione per una notte a 100°C e raffreddata a temperatura ambiente. La miscela è stata filtrata attraverso un letto di celite e la celite è stata lavata con etil acetato (42 mL). Il filtrato è stato combinato e lo stato organico è stato separato. Lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato. Gli estratti organici sono stati combinati e concentrati sotto vuoto con un bagno di temperatura a 30-70°C per dare il composto del titolo 4-(1H-pirrol-3-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina. Resa: 83%; LC-MS: 315.2 (M+H)⁺.

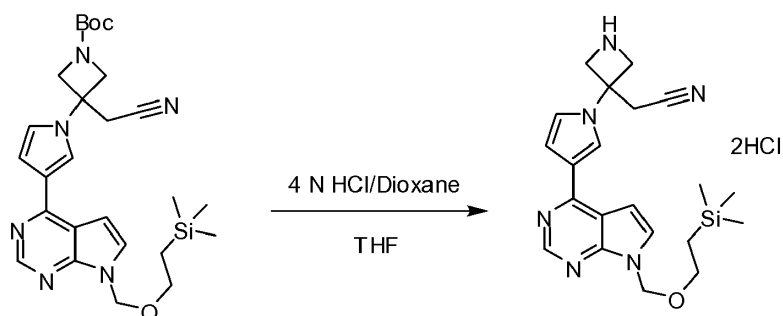
Stadio B: tert-butil 3-(cianometil)-3-[3-(7-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-

pirrol-1-il]azetidina-1-carbossilato



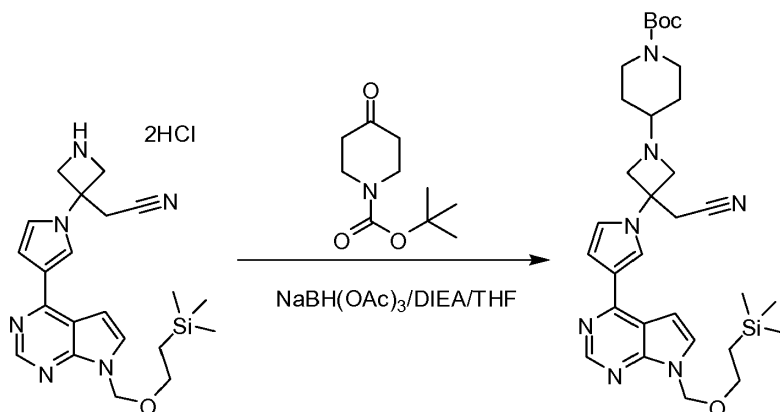
Un pallone da 100 mL munito di agitatore, setti e ingresso per l'azoto è stato caricato con *tert*-butil-3-(cianometilene)azetidina-1-carbossilato (1.8 g, 9.5 mmol), 4-(1H-pirrol-3-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina (3.0 g, 9.5 mmol) e acetonitrile (60 mL). La soluzione risultante era eterogenea. 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (1.4 mL, 9.5 mmol) è stato aggiunto a porzioni con una siringa in 3 minuti a temperatura ambiente. La soluzione è divenuta lentamente omogenea e di colore giallo. La miscela di reazione è stata lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 3 ore. La soluzione è stata concentrata per evaporazione rotante per rimuovere l'acetonitrile. Sono stati aggiunti EtOAc (100 mL) e brine (100 mL). La fase organica è stata separata e lo strato acquoso è stato estratto con 3×30 mL EtOAc. Gli estratti combinati sono stati essiccati su MgSO₄ anidro, filtrati e concentrati *in vacuo* per ottenere un olio arancione che è stato purificato mediante cromatografia flash (120 grammi di silice, 30-55% EtOAc/esano, caricati con CH₂Cl₂). Le frazioni desiderate sono state combinate e concentrate per ottenere un olio giallo che è stato collocato su una pompa ad alto vuoto per dare 4 g (83%) di *tert*-butil 3-(cianometil)-3-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-1-carbossilato come una schiuma bianca. LC-MS: [M+H]⁺ = 509.3.

Stadio C: {3-[3-(7-{[2-(Trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrololo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile dicloridrato



Ad una soluzione di *tert*-butil 3-(cianometil)-3-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-1-carbossilato (4 g, 7.87 mmol) in 20 mL di THF sono stati aggiunti 20 mL di HCl 4 N in diossano. Dopo aver lasciato sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 ora, i solventi sono stati rimossi *in vacuo* per dare 3.9 g (99%) del prodotto desiderato {3-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrile dicloridato, che è stato utilizzato per la reazione successiva. LC-MS: $[M+H]^+ = 409.3$.

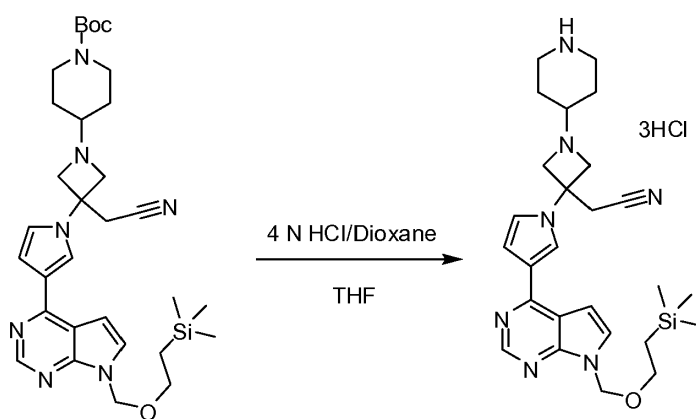
Stadio D: tert-butil 4-{3-(cianometil)-3-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-1-il}piperidina-1-carbossilato



A una sospensione di {3-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrile dicloridato (3.0 g, 7.3 mmol) in THF (30 mL) sono stati aggiunti *tert*-butil 4-ossopiperidincarbossilato (1.4 g, 7.3 mmol), N,N-diisopropiletilammina (6.4 mL, 37 mmol) e sodio

triacetossiboroidruro (3.1 g, 15 mmol). La miscela di reazione è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte. Sono stati aggiunti brine (20 mL) e EtOAc (20 mL). La fase organica è stata separata e lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc. Gli estratti combinati sono stati essiccati su sodio solfato, filtrati, ed evaporati *in vacuo*. Il residuo è stato purificato utilizzando una colonna combiflash eluendo con 20-50 % EtOAc in esani per generare *tert*-butil 4-{3-(cianometil)-3-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-1-il]piperidin-1-carbossilato in forma di un olio. Resa: 3.37 g (78%); LC-MS: $[M+H]^+ = 592.3$.

Stadio E: {1-Piperidin-4-il-3-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile triclorigrato



A una soluzione di *tert*-butil 4-{3-(cianometil)-3-[3-(7-{[2-(trimetilsilil) etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-1-il]piperidin-1-carbossilato (3.3 g, 5.6 mmol) in THF (17 mL) è stata aggiunta una soluzione 4 N di HCl in diossano (17 mL). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore e concentrata per ottenere {1-piperidin-4-il-3-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile triclorigrato in forma di un solido bianco in polvere, che è stato utilizzato nella reazione successiva. Resa: 99%; LC-MS: $[M+H]^+ = 492.3$.

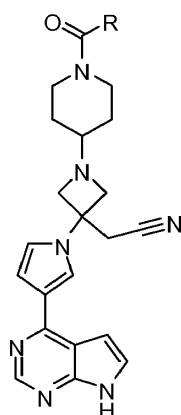
Stadio F: {1-[1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il} acetonitrile

Una miscela di {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-

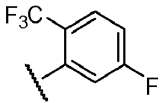
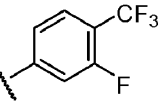
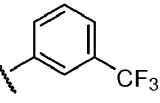
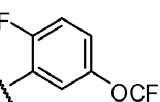
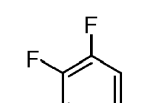

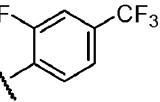
pirrol-1-il]azetidid-3-il}acetonitrile triclorigrato (1.22 g, 2.03 mmol), acido 3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinico (460 mg, 2.2 mmol), benzotriazol-1-ilossitris (dimetilammino)fosfonio esafluorofosfato (1.07 g, 2.42 mmol) e trietilammina (2.0 mL, 14 mmol) in DMF (20.0 mL) è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte. LS-MS ha mostrato che la reazione era completa. Sono stati aggiunti alla miscela di reazione EtOAc (60 mL) e una soluzione acquosa satura di NaHCO₃ (60 mL). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 10 minuti, la fase organica è stata separata e lo strato acquoso è stato estratto per tre volte con EtOAc. Gli estratti combinati sono stati lavati con brine, essiccati su Na₂SO₄ anidro, filtrati ed evaporati a pressione ridotta. La purificazione mediante cromatografia flash ha fornito {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil) isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidid-3-il}acetonitrile in forma di una polvere bianca.

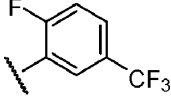
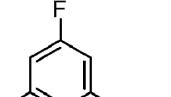
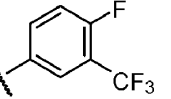
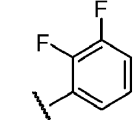
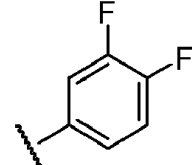
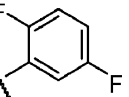
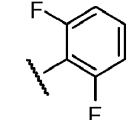
La polvere bianca è stata sciolta in acido trifluoroacetico (5 mL) e metilene cloruro (5 mL). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore e concentrata *in vacuo*. Il residuo è stato sciolto in 10 mL di una soluzione in metanolo contenente il 20% di etilendiammina. Dopo aver agitato a temperatura ambiente per 1 ora, la purificazione HPLC (metodo B) ha dato il composto del titolo {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil) isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidid-3-il}acetonitrile. LC-MS: 553.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.10 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.57 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (t, J=4.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, J₁=3.6 Hz, J₂=2.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J₁=2.9 Hz, J₂=1.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, J₁=3.8 Hz, J₂=2.1 Hz, 1H), 6.81 (t, J=2.6 Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.50 (dd, J₁=9.1 Hz, J₂=7.4 Hz, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.23 (m, 1H).

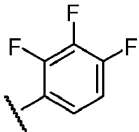
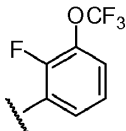
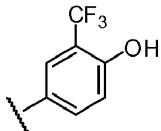
I seguenti composti sono stati preparati con un metodo analogo a quello dell'Esempio 261.



Esempio #	R	Composto	LC-MS (M+H) ⁺
262		3-[(4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il] azetidin-1-il} piperidin-1-il)carbonil] benzonitrile	491.2
263		3-[(4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il} piperidin-1-il)carbonil]-5-fluorobenzonitrile	509.2
264		4-[(4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il} piperidin-1-il)carbonil]-3-fluorobenzonitrile	509.2
265		4-[(4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il} piperidin-1-il)carbonil]-3,5-difluorobenzonitrile	527.2

266		{1-{1-[5-fluoro-2-(trifluorometil) benzoil]piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrile	552.2
267		{1-{1-[3-fluoro-4-(trifluorometil) benzoil]piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrile	552.2
268		(3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]-1-{1-[3-(trifluorometil) benzoil]piperidin-4-il}azetidin-3-il) acetonitrile	534.2
269		{1-{1-[2-fluoro-5-(trifluorometossi) benzoil]piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrile	568.2
270		{3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]-1-[1-(2,3,6-trifluorobenzoil)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrile	520.2
271		{3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]-1-[1-(2-tienilcarbonil) piperidin-4-il]azetidin-3-il} acetonitrile	472.1
272		{1-{1-[2-fluoro-4-(trifluorometil) benzoil]piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile	552.2

273		{1-[1-[2-fluoro-5-(trifluorometil) benzoil]piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile	552.2
274		{1-[1-[3-fluoro-5-(trifluorometil) benzoil]piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile	552.2
275		{1-[1-[4-fluoro-3-(trifluorometil) benzoil]piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile	552.2
276		{1-[1-(2,3-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) -1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile	502.2
277		{1-[1-(3,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile	502.2
278		{1-[1-(2,5-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) -1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile	502.2
279		{1-[1-(2,6-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) -1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile	502.2

280		{3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]-1-[1-(2,3,4-trifluoro benzoil)piperidin-4-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	520.2
281		{1-{1-[2-fluoro-3-(trifluorometossi) benzoil]piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	568.2
282		{1-{1-[4-idrossi-3-(trifluorometil) benzoil]piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrile	550.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 262: δ 11.98 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.93 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.56 (m, 5H), 3.45 (m, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.25 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 263: δ 11.97 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.93 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.56 (m, 5H), 3.45 (m, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.25 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 264: δ 11.97 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.93 (d, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.56 (m, 5H), 3.47 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.25 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 265: δ 11.96 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.92 (t, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.56 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.20 (m, 2H).

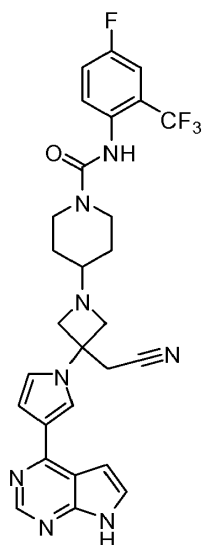
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 266: δ 11.96 (brs, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.97 (d, 2H), 3.60 (d, 2H), 3.57 (d, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.24 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.23 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 267: δ 11.96 (brs, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.58 (d, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.21 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 269: δ 11.96 (brs, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.55 (d, 2H), 3.46 (d, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.21 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 270: δ 11.91 (brs, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.53 (d, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.46 (d, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.13 (m, 2H).

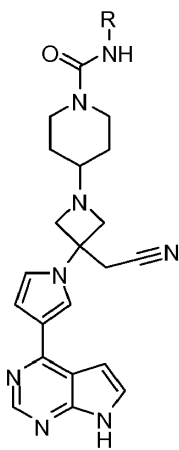
Esempio 283. 4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil] piperidina-1-carbossamide

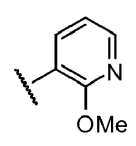
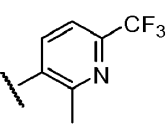
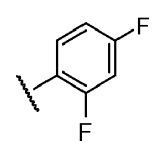
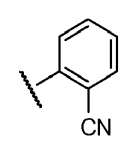
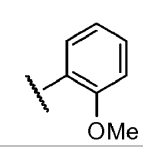


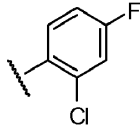
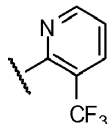
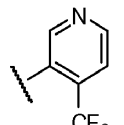

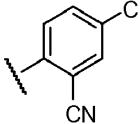
Ad una soluzione di {1-piperidin-4-il-3-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidini-3-il}acetonitrile triclorigrato (500 mg, 1 mmol) in THF (30 mL) sono stati aggiunti trietilammina (0.29 g, 2.8 mmol), e 4-fluoro-1-isocianato-2-(trifluorometil)benzene (190 mg, 0.95 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per un'ora. Il solvente è stato rimosso a pressione ridotta. La purificazione con combi-flash utilizzando 30-100% EtOAc/esani ha dato il prodotto in forma di una polvere. LC-MS: 697.1 (M+H)⁺.

Al suddetto solido è stata aggiunta una soluzione 50 M di acido trifluoroacetico in metilene cloruro (20 mL, 1000 mmol). Dopo agitazione a temperatura ambiente per un'ora, il solvente è stato rimosso. Il residuo è stato sciolto in metanolo (20 mL) e etilendiammina (1.0 g, 17 mmol). Dopo aver agitato a temperatura ambiente per un'ora, la miscela è stata purificata mediante HPLC (metodo B) per dare 4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidini-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidini-1-carbossammide in forma di una polvere bianca. LC-MS: 567.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.60 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.54 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.97 (t, J=10.4 Hz, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.14 (m, 2H).

I seguenti composti sono stati preparati con un metodo analogo a quello di Esempio 283.



Esempio #	R	Composto	LC-MS (M+H) ⁺
284		4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-1-il}-N-(2-metossipiridin-3-il)piperidina-1-carbossammide	512.2
285		4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-1-il}-N-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidina-1-carbossammide	564.2
286		4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-1-il}-N-(2,4-difluorofenil)piperidina-1-carbossammide	517.2
287		4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-1-il}-N-(2-cianofenil)piperidina-1-carbossammide	506.2
288		4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-1-il}-N-(2-metossifenil)piperidina-1-carbossammide	511.2

289		N-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-carbossammide	533.2
290		4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}-N-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-1-carbossammide	550.2
291		4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-1-carbossammide	550.2
292		4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}-N-(3-fluoropiridin-2-il)piperidin-1-carbossammide	500.2
293		4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}-N-(4-cloro-2-cianofenil)piperidin-1-carbossammide	540.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 284: δ 11.85 (br, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.69(s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.87 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.48 (d, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.34 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.13 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 285: δ 11.95 (br, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.66(d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.61 (d, 2H), 3.56 (d, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.42 (s, 4H), 1.70 (m, 2H), 1.20 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 286: δ 11.99 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (t, J=5 Hz, 1H), 7.45 (d, J=9 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.05 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 288: δ 11.91 (br, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.90 (m, 4H), 6.79 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.55 (d, 2H), 3.50 (d, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.34 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.13 (m, 2H).

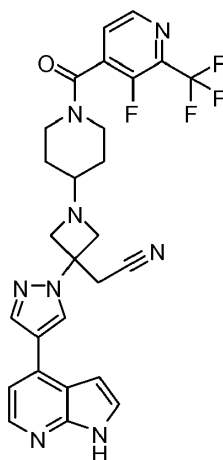
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 289: δ 11.90 (br, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (br, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.50 (d, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 290: δ 12.10 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25 (d, J=9 Hz, 1H), 7.86 (d, J=10 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.08 (m, 2H).

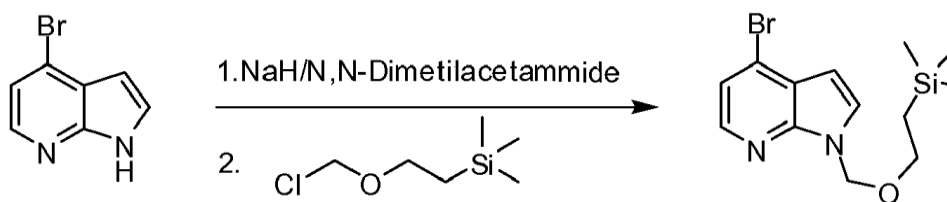
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 291: δ 12.05 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.54 (m, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.08 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 292: δ 12.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.00 (d, J=9 Hz, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.54 (m, 4H), 3.00 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.08 (m, 2H).

Esempio 294. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrile



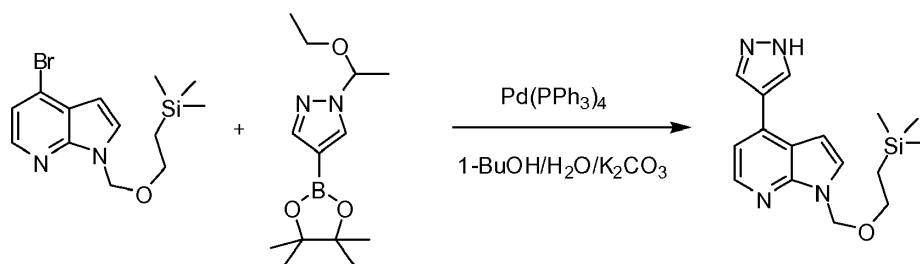
Stadio A: 4-Bromo-1-[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



Una soluzione di 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (10.0 g, 0.0508 mol) in DMF (40 mL) è stata raffreddata sotto azoto a 0°C. A piccole porzioni è stato aggiunto sodio idruro (3.0 g, 0.075 mol). La miscela di reazione è stata posta sotto agitazione per 1 ora. A questa miscela, [2-(trimetilsilil)etossi] metil cloruro (10.8 mL, 0.061 mol) è stato aggiunto lentamente. Dopo aver agitato a 0°C per 1 ora, la reazione è stata fermata con acqua ed estratta con EtOAc per due volte. Gli estratti combinati sono stati lavati con acqua, brine, essiccati su sodio

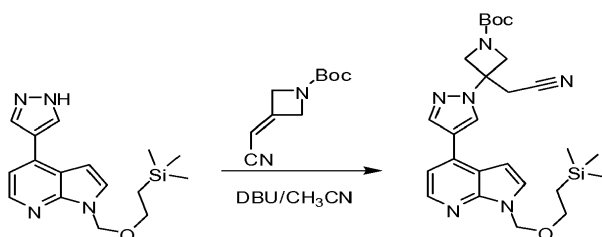
solfo anidro, filtrati e concentrati a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice, eluendo con 0-25% EtOAc/esani per ottenere 15.7 g (94.5%) del prodotto desiderato in forma di un olio giallastro. LC/MS trovato: 327.1, 329.1 (M+H)⁺.

Stadio B: 4-(1H-pirazol-4-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



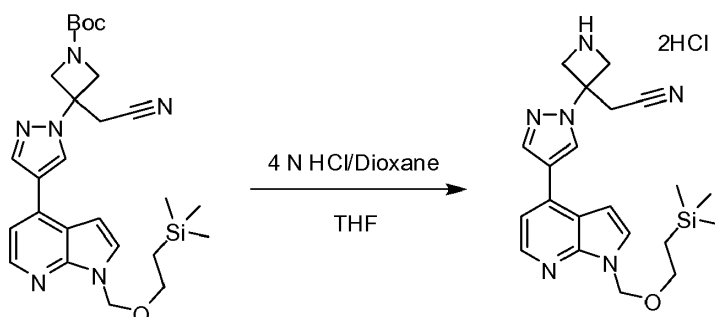
Una miscela di 4-bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (15.70 g, 47.97 mmol), 1-(1-etossietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1H-pirazolo (14.04 g, 52.77 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (2.772 g, 2.398 mmol) e sodio carbonato (15.25 g, 143.9 mmol) in 1,4-diossano (150 mL) e acqua (75 mL) è stata posta sotto agitazione a 110°C per 1 ora. Dopo aver raffreddato a temperatura ambiente, la miscela è stata diluita con EtOAc, e lavata con acqua e brine, essiccata su Na₂SO₄ e concentrata. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su gel di silice eluendo con 10-30% EtOAc/esani. L'intermedio purificato è stato sciolto in THF (21 mL), acqua (90 mL) e idrogeno cloruro (75 mL, 240 mmol). La sospensione risultante è stata mantenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela è stata aggiustata a pH = 9-10 con NaOH 6 N. Sono stati aggiunti esani (150 mL). I solidi formati sono stati filtrati e lavati con acqua (3×) per fornire 12.9 g (85%) di 4-(1H-pirazol-4-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina in forma di un solido bianco. LC/MS trovato: 315.2 (M+H)⁺.

Stadio C: tert-butil 3-(cianometil)-3-[4-(1-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carbossilato



Ad una soluzione di 4-(1H-pirazol-4-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (230 mg, 0.73 mmol) e *tert*-butil 3-(cianometilene)azetidina-1-carbossilato (142 mg, 0.73 mmol) in acetonitrile (5 mL) è stato aggiunto 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.11 mL, 0.73 mmol). Dopo aver agitato per 5 minuti a temperatura ambiente, la miscela è divenuta una soluzione. LC-MS ha indicato che la reazione era completa. L'acetonitrile è stato evaporato ed è stato aggiunto etil acetato. La miscela è stata lavata con 1 N HCl, brine, essiccata su sodio solfato, filtrata e concentrata. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice (0-80% EtOAc/esani) per dare 341 mg di *tert*-butil 3-(cianometil)-3-[4-(1-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carbossilato in forma di un olio incolore. LC/MS trovato: 509.2 (M+H)⁺.

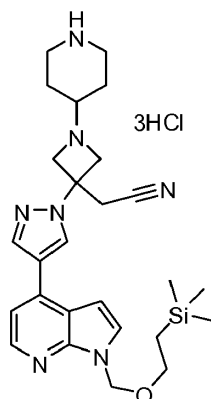
Stadio D: {3-[4-(1-[[2-(Trimetilsilil)etossi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile•2[HCl]



Ad una soluzione di *tert*-butil 3-(cianometil)-3-[4-(1-[[2-(trimetilsilil) etossi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carbossilato (341 mg, 0.67 mmol) in THF (5 mL) e metanolo (5 mL) è stata aggiunta una soluzione 4.0 M di idrogeno cloruro in 1,4-diossano (5 mL, 20 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore e concentrata per dare 347 mg (100%) di {3-[4-(1-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile•2[HCl] in forma di un solido giallastro. LC/MS trovato: 409.2 (M+H)⁺.

Stadio E: {1-Piperidin-4-il-3-[4-(1-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]

il]azetidina-3-il}acetonitrile tricoloridrato



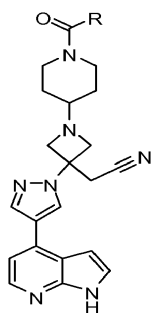
Ad una miscela di {3-[4-(1-([2-(trimetilsilil)etossi]metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile·2[HCl] (347 mg, 0.70 mmol), *tert*-butil 4-osso-1-piperidincarbossilato (134 mg, 0.70 mmol) e N,N-diisopropiletilammina (0.467 mL, 2.68 mmol) in THF (10.0 mL) è stato aggiunto sodio triacetossiboroidruo (284 mg, 1.34 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore e la reazione è stata fermata con brine. La soluzione risultante è stata estratta con EtOAc (2 volte). Gli estratti combinati sono stati lavati con acqua, brine ed essiccati su Na₂SO₄. Dopo filtrazione ed evaporazione, il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su gel di silice eluendo con 50-100% EtOAc/esani. L'intermedio purificato (MS: [M+H]⁺ = 592.3) è stato sciolto in THF (6 mL). Alla soluzione è stata aggiunta una soluzione 4.0 M di HCl in 1,4-diossano (6 mL, 24 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore e concentrata per dare 260 mg di {1-piperidin-4-il-3-[4-(1-([2-(trimetilsilil)etossi]metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile tricoloridrato in forma di un solido giallastro. LC/MS trovato: 492.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ 9.45 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.10 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.93 (d, 2H), 4.54 (d, 2H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.49-3.37 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.12 (d, 2H), 1.80 (m, 2H), 0.82 (t, 2H), -0.11 (s, 9H).

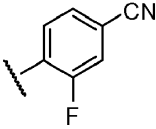
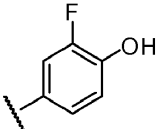
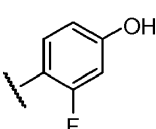
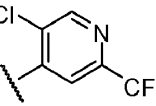
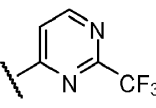
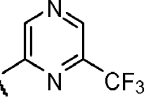
Stadio F: {1-[1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il]-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile

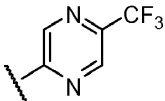
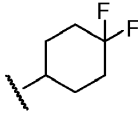
Una miscela di {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-([2-(trimetilsilil)etossi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]piridin-4-il)-1H-

pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile triclorigrato (1.22 g, 2.03 mmol), acido 3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinico (460 mg, 2.2 mmol), benzotriazol-1-ilossitris(dimetilammina)fosfonio esafluorofosfato (1.07 g, 2.42 mmol) e trietilammina (2.0 mL, 14 mmol) in DMF (10.0 mL) è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte. LS-MS ha mostrato che la reazione era completa. Alla miscela di reazione sono stati aggiunti EtOAc (60 mL) e una soluzione acquosa satura di NaHCO₃ (60 mL). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 10 minuti, la fase organica è stata separata e lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc per tre volte. Gli estratti combinati sono stati lavati con brine, essiccati su Na₂SO₄, anidro, filtrati ed evaporati a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash per fornire {1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidina-4-il}-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi] metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il} acetonitrile in forma di una polvere bianca. La polvere è stata sciolta in 10 mL di TFA/DCM (1:1). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 2 ore, la soluzione è stata concentrata. Il residuo è stato sciolto in 10 mL di una soluzione 20% etilendiammina/MeOH. Dopo agitazione a temperatura ambiente per 2 ore, la soluzione è stata concentrata. La purificazione mediante HPLC (metodo B) ha fornito il composto finale {1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidina-4-il}-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]piridina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il} acetonitrile. LC-MS: 553.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.42 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.57 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.29 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.53 (t, J=4.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J₁=3.6 Hz, J₂=2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.69 (dd, J₁=3.7 Hz, J₂=2.1 Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.63 (dd, J₁=7.4 Hz, J₂=5.8 Hz, 2H), 3.46(m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.11(m, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.71(m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.40 (m, 1H).

I seguenti composti sono stati preparati con un metodo analogo a quello per l'Esempio 294.



Esempio #	R	Composto	LC-MS (M+H) ⁺
295		4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetid-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-3-fluorobenzonitrile	509.2
296		{1-[1-(3-fluoro-4-idrossibenzoil) piperidin-4-il]-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il} acetoneitrile	500.2
297		{1-[1-(2-fluoro-4-idrossibenzoil) piperidin-4-il]-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il} acetoneitrile	500.2
298		{1-[1-[5-cloro-2-(trifluorometil) isonicotinoil]piperidin-4-il]-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il} acetoneitrile	569.2
299		[3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{[2-(trifluorometil) pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)azetid-3-il]acetoneitrile	536.2
300		[3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{[6-(trifluorometil) pirazin-2-il]carbonil}piperidin-4-il)azetid-3-il]acetoneitrile	536.3

301		[3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-[5-(trifluorometil) pirazin-2-il]carbonil)piperidin-4-il)azetidin-3-il]acetoneitrile	536.3
302		{1-{1-[(4,4-difluorocicloesil)carbonil] piperidin-4-il}-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrile	508.2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) di Esempio 296: δ 8.94 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J*₁ = 8.0 Hz, *J*₂ = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 6.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 0.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J*₁ = 3.6 Hz, *J*₂ = 2.3 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J*₁ = 3.6 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.62 (dd, *J*₁ = 7.6 Hz, *J*₂ = 3.5 Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 0.85 (m, 1H).

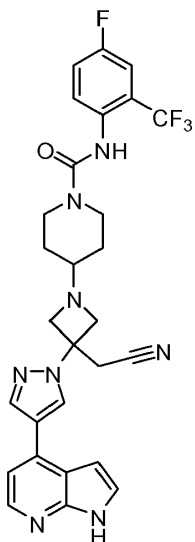
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 297: δ 11.64 (brs, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 3.60 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 5.10 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.40 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 3.30 Hz, 1H), 6.56 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 300: δ 12.09 (brs, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.82 (dd, 1), 7.63 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.02 (d, 2H), 3.90 (dd, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.59 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 301: δ 12.07 (brs, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.41

(s, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.75 (dd, 2H), 3.59 (dd, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.30 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.30 (m, 2H).

Esempio 303. 4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carbossamide

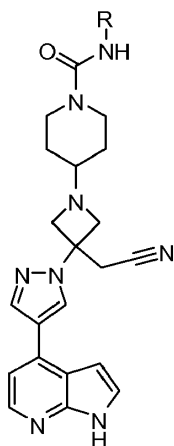


Ad una soluzione di {1-piperidina-4-il-3-[4-(1-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile tricloridrato (40 mg, 0.08 mmol) in THF (8 mL) sono stati aggiunti trietilammina (0.025 g, 0.24 mmol), e 4-fluoro-1-isocianato-2-(trifluorometil)benzene (18 mg, 0.086 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per un'ora e concentrata. La purificazione mediante cromatografia combi-flash utilizzando 30-100% EtOAc/esani ha dato un prodotto in polvere. LC-MS: 697.1 (M+H)⁺.

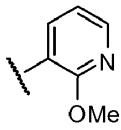
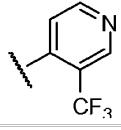
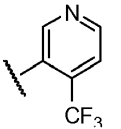
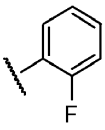
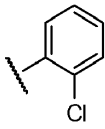
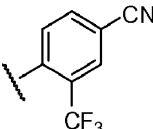
Il suddetto solido è stato sciolto in una soluzione 50 M di acido trifluoroacetico in metilene cloruro (2 mL, 100 mmol). Dopo agitazione a temperatura ambiente per un'ora, i solventi sono stati rimossi. Il residuo è stato sciolto in metanolo (2 mL) e etilendiammina (0.024 g, 0.40 mmol). Dopo agitazione a temperatura ambiente per un'ora, la soluzione è stata purificata mediante HPLC (metodo B) per dare 4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carbossamide in forma di una polvere bianca. LC-MS: 567.2 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.70 (s, 1H), 8.68 (s,

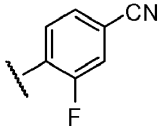
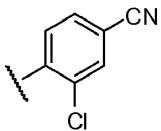
1H), 8.26 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J₁=7.2 Hz, J₂=3.2 Hz, 1H), 7.50(m, 2H), 7.41(m, 1H), 7.32 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.73 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.58 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.99 (t, J=10.6 Hz, 2H), 2.43 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).

I seguenti composti sono stati preparati con un metodo analogo a quello per l'Esempio 303.



Esempio #	R	Composto	LC-MS (M+H) ⁺
304		4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-(2,4-difluorofenil)piperidina-1-carbossammide	517.2
305		N-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}piperidina-1-carbossammide	533.2

306		4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-(2-metossipiridin-3-il)piperidina-1-carbossammide	512.3
307		4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-[3-(trifluorometil)piridin-4-il]piperidina-1-carbossammide	550.2
308		4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-[4-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidina-1-carbossammide	550.2
309		4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-(2-fluorofenil)piperidina-1-carbossammide	499.3
310		N-(2-clorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}piperidina-1-carbossammide	515.2
311		4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-[4-ciano-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carbossammide	574.2

312		N-(4-ciano-2-fluorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidini-1-il}piperidini-1-carbossammide	524.1
313		N-(2-cloro-4-cianofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidini-1-il}piperidini-1-carbossammide	540.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 304: δ 11.65 (br, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.13 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.64 (d, 2H), 1.12 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 305: δ 11.65 (br, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.65 (d, 2H), 1.13 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 306: δ 11.65 (br, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.65 (d, 2H), 1.13 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 307: δ 11.65 (br, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.81 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.66 (d, 2H), 1.15 (m, 2H).

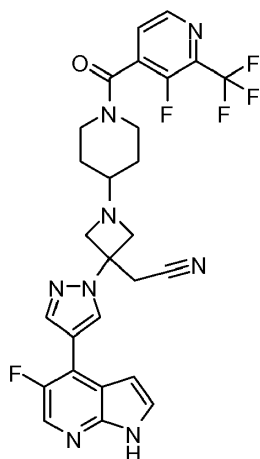
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 309: δ 11.65 (br, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.13 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.65 (d, 2H), 1.12 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 310: δ 11.65 (br, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.81 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.14 (m, 2H).

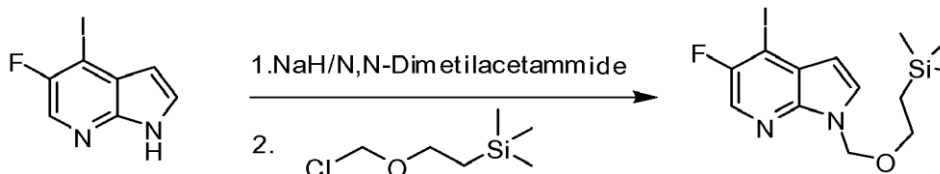
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 312: δ 11.65 (br, 1H), 8.65 (br, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.81 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.14 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 313: δ 11.65 (br, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (br, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.81 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).

Esempio 314. (3-[4-(5-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinil]piperidin-4-il}azetid-3-il)acetoneitrile

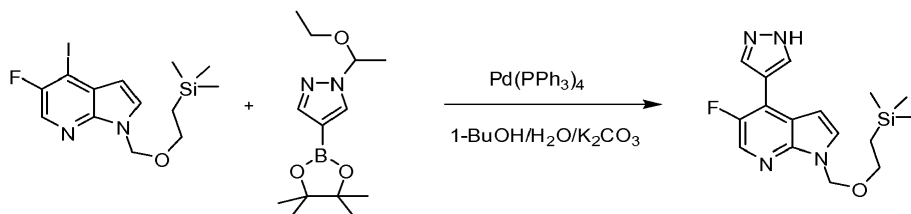


Stadio A: 5-fluoro-4-iodo-1-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



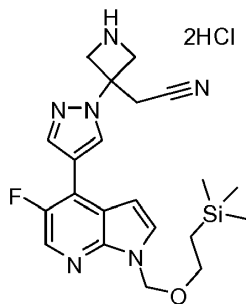
Ad una soluzione di 5-fluoro-4-iodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5.0 g, 0.019 mol) in DMF (30.0 mL) raffreddata a 0°C sono azoto è stato aggiunto a piccole porzioni sodio idruro (1.13 g, 0.0282 mol). La miscela di reazione è stata posta sotto agitazione per 1 ora. Talla miscela è stato lentamente aggiunto [β-(trimetilsilil)etossi]metil cloruro (4.05 mL, 0.0229 mol). La miscela di reazione è stata posta sotto agitazione a 0°C per 1 ora e poi la reazione è stata fermata con acqua. La soluzione risultante è stata estratta con EtOAc (2 volte). Gli estratti combinati sono stati lavati con acqua, brine, essiccati su sodio solfato e concentrati a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice, eluendo con 0-25% EtOAc/esani per ottenere 7.1 g (95%) di 5-fluoro-4-iodo-1-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina in forma di un olio giallastro. LC/MS trovato: 393.0 (M+H)⁺.

Stadio B: 4-(1H-pirazol-4-il)-5-fluoro-1-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



Una miscela di 5-fluoro-4-iodo-1-{{2-(trimetilsilil)etossi}metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (7.20 g, 18.4 mmol), 1-(1-etossietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1H-pirazolo (5.36 g, 20.1 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (1.06 g, 0.918 mmol) e sodio carbonato (5.84 g, 55.1 mmol) in 1,4-diossano (50 mL) e acqua (25 mL) è stata posta sotto agitazione a 110°C sotto azoto per 1 ora. Dopo aver raffreddato a temperatura ambiente, la miscela è stata diluita con EtOAc, lavata con acqua e brine, essiccata su Na₂SO₄ e concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su gel di silice eluendo con 10-30% EtOAc/esani. L'intermedio purificato è stato aggiunto in una soluzione di THF (8.0 mL), acqua (30 mL) e idrogeno cloruro (30 mL, 100 mmol). La sospensione risultante è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela è stata aggiustata a pH = 9-10 con NaOH 6 N ed estratta con EtOAc (2×). Gli estratti combinati sono stati lavati con acqua, brine ed essiccati su Na₂SO₄ anidro. Dopo filtrazione e concentrazione, il residuo è stato aggiunto in una miscela di solventi di esano e EtOAc (9/1, 50 mL). Il solido formato è stato filtrato per dare 4.2 g (69%) di 4-(1H-pirazolo-4-il)-5-fluoro-1-{{2-(trimetilsilil)etossi}metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina in forma di un solido verde chiaro. LC/MS trovato: 333.2 (M+H)⁺.

Stadio C: {3-[4-(5-Fluoro-1-{{2-(trimetilsilil)etossi}metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrile•2[HCl]

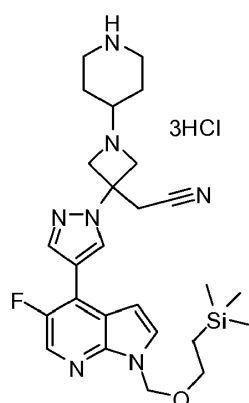


Ad una soluzione di 5-fluoro-4-(1H-pirazolo-4-il)-1-{{2-(trimetilsilil) etossi}metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2.00 g, 6.02 mmol) e *tert*-butil 3-(cianometilen)azetid-1-carbossilato (1.168 g, 6.02 mmol) in acetonitrile (20 mL) è stato aggiunto 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.8996 mL, 6.02 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte e concentrata. Il residuo è stato purificato mediante

cromatografia su gel di silice (0-80% EtOAc/esani) per dare 3.05 g (96.3%) di *tert*-butil 3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carbossilato in forma di un olio incolore. LC/MS trovato: 527.3 (M+H)⁺.

Ad una soluzione di *tert*-butil 3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidina-1-carbossilato (3.05 g, 5.79 mmol) in THF (40 mL) è stata aggiunta una soluzione 4.0 M di idrogeno cloruro in 1,4-diossano (70 mL, 280 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore e concentrata per dare 3.08 g (99.2%) of {3-[4-(5-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidina-3-il} acetonitrile•2[HCl] in forma di un solido giallastro. LC/MS trovato: 427.2 (M+H)⁺.

Stadio D: {3-[4-(5-Fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-piperidin-4-il}azetidina-3-il}acetonitrile•3[HCl]



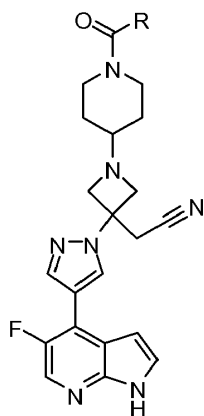
Ad una miscela di {3-[4-(5-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile•2[HCl] (3.10 g, 5.78 mmol), *tert*-butil 4-osso-1-piperidincarbossilato (1.152 g, 5.784 mmol) e N,N-diisopropiletilammina (3.022 mL, 17.35 mmol) in THF (100.0 mL) è stato aggiunto sodio triacetossiboroidruro (2.452 g, 11.57 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore e la reazione è stata fermata con brine. La soluzione risultante è stata estratta con EtOAc (2 volte). Gli estratti combinati sono stati lavati con acqua, brine ed essiccati su Na₂SO₄. Dopo filtrazione ed evaporazione, il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su gel di silice eluendo con 50-100% EtOAc/esani.

L'intermedio purificato ($[M+H]^+ = 610.3$) è stato sciolto in THF (50 mL). Alla soluzione a 10°C è stata aggiunta una soluzione 4.0 M di idrogeno cloruro in 1,4-diossano (50.0 mL, 200 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore e concentrata per dare 3.57 g di {3-[4-(5-fluoro-1-{{2-(trimetilsilil)etossi}metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-piperidin-4-ylazetidina-3-il}acetonitrile•3[HCl] in forma di un solido bianco sporco. LC/MS trovato: 510.3 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ 9.41 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.93 (d, 2H), 4.55 (d, 2H), 3.78-3.60 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.47-3.37 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 0.81 (t, 2H), -0.12 (s, 9H).

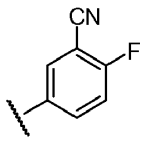
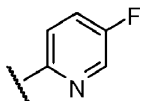
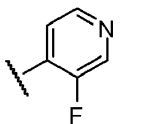

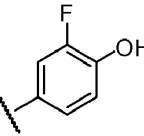
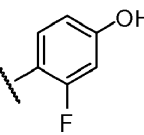
Stadio E: (3-[4-(5-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinolo]piperidin-4-il}azetidina-3-il)acetonitrile

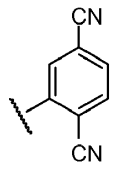
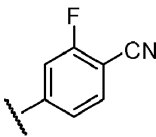
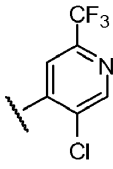
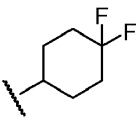
Una soluzione di acido 3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinico (70.0 mg, 0.335 mmol), {3-[4-(5-fluoro-1-{{2-(trimetilsilil)etossi}metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-piperidin-4-ylazetidina-3-il}acetonitrile•3[HCl] (207 mg, 0.335 mmol), benzotriazol-1-ilosittis(dimetilammino)fosfonio esafluorofosfato (148 mg, 0.335 mmol) e trietilammina (0.234 mL, 1.68 mmol) in metilene cloruro (2 mL) è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 ora. Alla miscela è stato aggiunto acido trifluoroacetico (2 mL, 20 mmol). La soluzione risultante è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 ora e concentrata. Il residuo è stato sciolto in metanolo (2 mL) e etilendiammina (0.5 mL, 7 mmol). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 2 ore, la miscela è stata purificata mediante HPLC (metodo B) per dare 11.2 mg del composto del titolo in forma di un solido bianco. LC/MS trovato: 571.3 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.85 (brs, 1H), 8.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.06 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.54 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 1.21 (m, 1H).

I seguenti composti sono stati preparati seguendo le procedure descritte per Esempio 314.



Esempio #	R	Composto	LC-MS (M+H) ⁺
315		5-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil] isoftalonitrile	534.3
316		3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-5-fluorobenzonitrile	527.2
317		4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-3-fluorobenzonitrile	527.2

318		5-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidil}piperidin-1-il)carbonil]-2-fluorobenzonitrile	527.2
319		{1-[1-[(5-fluoropiridin-2-il)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidil}acetonitrile	503.2
320		{1-[1-(3-fluoroisonicotinil)piperidin-4-il]-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidil}acetonitrile	503.2
321		{1-[1-(3,5-difluoroisonicotinil)piperidin-4-il]-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidil}acetonitrile	521.2
322		{1-[1-(3-fluoro-4-idrossibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidil}acetonitrile	518.2
323		{1-[1-(2-fluoro-4-idrossibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidil}acetonitrile	518.2

324		2-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}piperidina-1-il)carbonil]tereftalonitrile	534.3
325		4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}piperidina-1-il)carbonil]-2-fluorobenzonitrile	527.2
326		{1-{1-[5-cloro-2-(trifluorometil)isonicotinil]piperidina-4-il}-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrile	587.2
327		{1-{1-[(4,4-difluorocicloesil)carbonil]piperidina-4-il}-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrile	526.3

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 316: δ 11.81 (brs, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (d, J = 3.00 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 3.30 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 3.30 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.20 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 317: δ 11.81 (brs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (d, J = 3.30 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J₁ = 9.30 Hz, J₂ = 1.20 Hz, 1H), 7.72 (dd, J₁ = 7.80 Hz, J₂ = 1.20 Hz, 1H), 7.56 (m,

2H), 6.80 (d, J = 3.30 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.15 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 318: δ 11.81 (brs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (d, J = 3.30 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (dd, J₁ = 6.30 Hz, J₂ = 2.10 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.01 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.20 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 319: δ 11.81 (brs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.70 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.60, 1H) 8.15 (d, J = 1.80 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 6.81 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.08 (m, 3H), 2.46 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.16 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 321: δ 11.86 (brs, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.20 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 322: δ 11.86 (brs, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 7.14 (dd, J₁ = 11.60 Hz, J₂ = 1.60 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 3.80 (m, 1 H), 3.72 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.08 (m, 3H), 2.51 (m 1H), 1.67 (m, 2H), 1.19 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 323: δ 11.82 (brs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.80 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 3.90 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.40 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 6.54 (m,

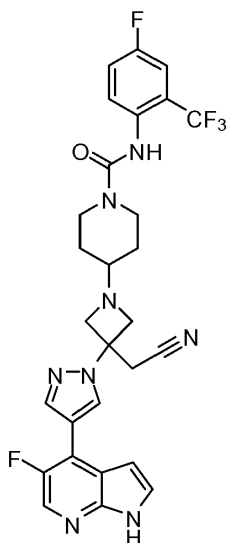
2H), 4.00 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.35 (2H), 3.01 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 325: δ 11.81 (brs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (d, J = 3.30 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 6.90 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.34 (dd, J₁ = 8.10 Hz, J₂ = 1.20 Hz, 1H), 6.81 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.05 (m, 3H), 2.47 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.16 (m, 1H), 1.18 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 326: δ 11.82 (brs, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.10 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 13.20 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.81 (d, J = 3.30 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.19 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.20 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 327: δ 11.81 (brs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (d, J = 3.30 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.80 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 3.30 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 1.61 (m, 6H), 1.06 (m, 2H).

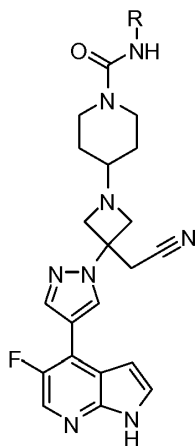
Esempio 328. 4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil] piperidina-1-carbossammide



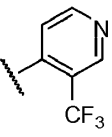
Ad una miscela di {3-[4-(5-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-piperidin-4-ilazetidina-3-il}acetonitrile•3[HCl] (70.0 mg, 0.113 mmol) e trietilammina (41.3 μ L, 0.296 mmol) in THF (4 mL) è stato aggiunto 4-fluoro-1-isocianato-2-(trifluorometil)benzene (23.1 mg, 0.113 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 ora e concentrata. Il residuo è stato diluito con acetonitrile (2 mL) e acqua (2 mL). La miscela è stata sottoposta a purificazione mediante HPLC per dare 34 mg (49%) dell'intermedio desiderato. LC-MS trovato: 715.3 (M+H)⁺.

L'intermedio purificato è stato sciolto in metilene cloruro (1 mL) e acido trifluoroacetico (1 mL, 10 mmol). La soluzione è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 ora e concentrata. Il residuo è stato trattato con metanolo (1 mL) ed etilendiammina (0.2 mL, 3 mmol). La soluzione è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 ora e purificata mediante HPLC (metodo B) per dare il composto del titolo. LC-MS trovato: 585.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.86 (brs, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.24 (d, J = 3.30 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 3.30 Hz, 1H), 7.49 (m, 3H), 6.86 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.13 (m, 2H).

I seguenti composti sono stati preparati seguendo le procedure descritte per Esempio 328.



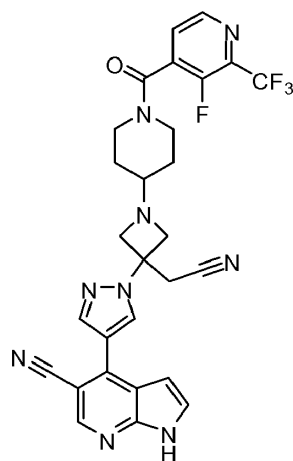
Esempio #	R	Composto	LC-MS (M+H) ⁺
329		4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-1-carbossammide	568.2
330		4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-1-carbossammide	568.2

331		4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-[3-(trifluorometil)piridin-4-il]piperidina-1-carbossamide	568.2
-----	---	---	-------

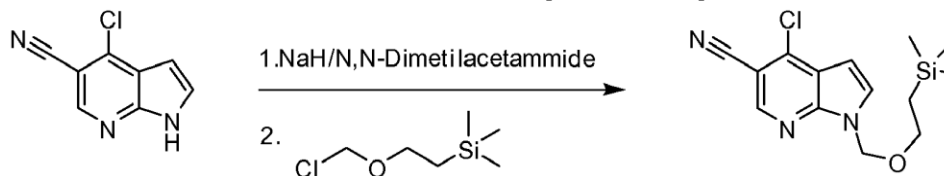
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 330: δ 11.82 (brs, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.30 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.10 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 3.30 Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 331: δ 11.82 (brs, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.70 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.10 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 5.70 Hz, 1H), 6.81 (dt, J₁ = 3.30 Hz, J₂ = 1.00 Hz, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.13 (m, 2H).

Esempio 332. 4-[1-(3-(cianometil)-1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinil]piperidin-4-il}azetidina-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrile

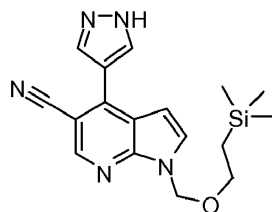


Stadio A: 4-cloro-5-ciano-1-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



Ad una sospensione di sodio idruro (1.8 g, 45.1 mmol) in N,N-dimetilacetammide (10 mL) a -5°C (bagno di ghiaccio/sale) è stata lentamente aggiunta una soluzione scura di 4-cloro-5-ciano-pirrolo[2,3-d]piridina (6.0 g, 39 mmol) in N,N-dimetilacetammide (10 mL). Il pallone e l'imbutto per l'aggiunta sono stati sciacquati con N,N-dimetilacetammide (5 mL). Una grande quantità di gas si è immediatamente sprigionato. La miscela è diventata una miscela arancione leggermente torbida ed è stata posta sotto agitazione a 0°C per 1 ora per dare una miscela torbida marrone chiaro. Alla miscela è stato lentamente aggiunto [β-(trimetilsilil)etossi]metil cloruro (7.6 g, 45 mmol). La miscela di reazione è stata posta sotto agitazione a 0°C per 1 ora e la reazione è stata fermata per aggiunta di 12 mL di H₂O. Dopo che la reazione è stata fermata, è stata aggiunta H₂O (120 mL). E' stata seguita da MTBE (120 mL). La miscela è stata posta sotto agitazione per 10 minuti. Lo strato organico è stato separato. Lo strato acquoso è stato estratto con un'altra porzione di MTBE (120 mL). Gli estratti organici sono stati combinati, lavati con brine, essiccati su sodio solfato e concentrati a pressione ridotta per dare 10 g (95%) del prodotto grezzo 4-cloro-5-ciano-1-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina in forma di un olio scuro. LC-MS: 308.1 (M+H)⁺. Il prodotto grezzo è stato portato alla reazione successiva senza ulteriore purificazione.

Stadio B: 4-(1H-pirazol-4-il)-5-ciano-1-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

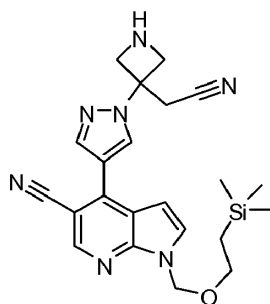


Un pallone da 250 mL è stato caricato con 4-cloro-5-ciano-1-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-1H-pirrolo[2,3-

d]piridina (5.00 g, 17.6 mmol), 1-butanolo (25.0 mL), 1-(1-etossietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-diossaborolan-2-il)-1H-pirazolo (7.06 g, 26.4 mmol), acqua (25.0 mL) e potassio carbonato (6.17 g, 44.08 mmol). Questa soluzione è stata degassata per 4 volte riempiendo ogni volta con azoto. A questa è stato aggiunto tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (2.071 g, 1.773 mmol). La soluzione è stata degassata per 4 volte, riempiendo ogni volta con azoto, e agitata a 100°C per 3 ore. Dopo aver raffreddato a temperatura ambiente, la miscela è stata filtrata attraverso un letto di celite e la celite è stata sciacquata con etil acetato (42 mL). Il filtrato è stato combinato e lo strato organico è stato separato. Lo strato acquoso è stato estratto con etil acetato. Gli estratti combinati sono stati essiccati su Na₂SO₄ anidro, filtrati, evaporati a pressione ridotta per dare un residuo oleoso che è stato purificato mediante con una colonna combiflash per produrre 3.8 g (53%) dell'intermedio desiderato. LC-MS: 412.2 (M+H)⁺.

Una miscela di 3.8 g del suddetto intermedio in 20 mL di una soluzione acquosa 2 N di HCl e 20 mL di CHCl₃ è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per un fine settimana. Lo strato organico è stato separato e la fase acquosa è stata estratta con EtOAc (3x50 mL). Gli estratti combinati sono stati essiccati su Na₂SO₄ anidro, filtrati, evaporati a pressione ridotta per dare 2.9 g (97%) di 4-(1H-pirazol-4-il)-5-ciano-1-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. LC-MS: 340.2 (M+H)⁺.

Stadio C: 4-{1-[3-(cianometil)azetidina-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrile•2[HCl]}

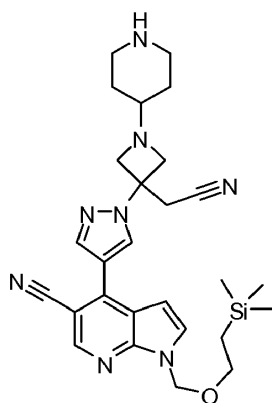


Ad una soluzione di 4-(1H-pirazol-4-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrile (2.26 g, 6.66 mmol) e *tert*-butil 3-(cianometilene)azetidina-1-carbossilato (1.293 g, 6.66 mmol) in acetonitrile (40 mL) è stato aggiunto 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.996 mL, 6.66 mmol). La miscela è stata posta

sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte e concentrata. La purificazione mediante cromatografia su gel di silice (0-80% EtOAc/esani) ha dato 2.20 g (62%) dell'intermedio *tert*-butil 3-(cianometil)-3-[4-(5-ciano-1-[[2-(trimetilsilil) etossi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carbossilato in forma di un olio incolore. LC-MS trovato: 534.3 (M+H)⁺.

Ad una soluzione del suddetto olio intermedio (2.20 g, 4.12 mmol) in THF (40 mL) è stata aggiunta una soluzione 4.0 M di idrogeno cloruro in 1,4-diossano (70 mL, 280 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore e concentrata per dare 2.23 g (99.6%) del prodotto desiderato in forma di un solido giallastro. LC/MS trovato: 434.2 (M+H)⁺.

Stadio D: 4-{1-[3-(cianometil)-1-piperidin-4-ylazetidina-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrile • 3 [HCl]



Ad una miscela di 4-{1-[3-(cianometil)azetidina-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1-[[2 (trimetilsilil)etossi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrile•2[HCl] (2.0 g, 3.68 mmol), *tert*-butil 4-ossido-1-piperidincarbossilato (0.734 g, 3.68 mmol) e N,N-diisopropiletilammina (3.21 mL, 18.4 mmol) in THF (70.0 mL) è stato aggiunto sodio triacetossiboroidruro (1.56 g, 7.37 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore e la reazione è stata fermata con brine. La soluzione risultante è stata estratta con EtOAc (2 volte). Gli estratti combinati sono stati lavati con acqua, brine ed essiccati su Na₂SO₄. Dopo filtrazione ed evaporazione, il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su gel di silice eluendo con 50-100% EtOAc/Esani. L'intermedio purificato è stato sciolto in THF (30 mL). Alla soluzione a 10°C è stata aggiunta una soluzione 4.0 M di

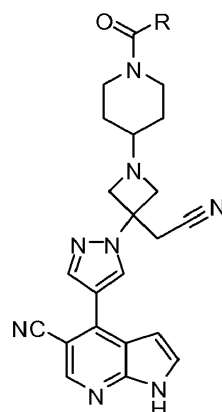
idrogeno cloruro in 1,4-diossano (30.0 mL, 1.20 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore e concentrata per dare 2.01 g (87.2%) del prodotto desiderato in forma di un solido bianco sporco. LC/MS trovato: 517.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.29 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.94 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 3.73-3.56 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.47-3.35 (m, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 0.82 (t, 2H), -0.11 (s, 9H).

Stadio E: 4-[1-(3-(cianometil)-1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil) isonicotinoil]piperidin-4-il}azetidina-3-il)-1H-pirazolo-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrile

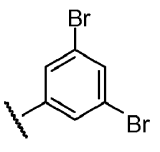
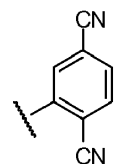
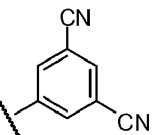
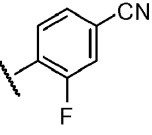
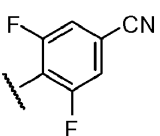
Una miscela di acido 3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinico (70.0mg, 0.335mmol), 4-{1-[3-(cianometil)-1-piperidin-4-ilazetidina-3-il]-1H-pirazolo-4-il}-1-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrile•3[HCl] (210 mg, 0.335 mmol), benzotriazol-1-ilossitris (dimetilammino)fosfonio esafluorofosfato (149 mg, 0.335 mmol) e trietilammina (0.234 mL, 1.68 mmol) in DMF (2.0 mL) è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela è stata diluita con acqua, poi estratta con EtOAc (2 volte). Gli estratti combinati sono stati lavati con NaHCO₃ saturo, acqua, brine, essiccati su Na₂SO₄. Dopo filtrazione ed evaporazione, il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash su gel di silice eluendo con 0-10% MeOH/EtOAc per dare 143 mg dell'intermedio. LC-MS trovato: 708.1 (M+H)⁺.

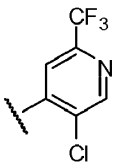
Il suddetto intermedio purificato (143 mg) è stato sciolto in metilene cloruro (10 mL) e acido trifluoroacetico (10 mL, 100 mmol). La soluzione risultante è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 ora e concentrata. Il residuo è stato trattato con metanolo (10 mL) ed etilendiammina (5 mL, 70 mmol). La soluzione è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 1 ora. La purificazione mediante cromatografia flash su gel di silice eluendo con 5-15% MeOH/EtOAc ha dato 63 mg (55%) del composto del titolo in forma di un solido bianco sporco. LC/MS trovato: 578.2 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.34 (brs, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.84 (t, J = 4.80 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.16 (m, 2H).

I seguenti composti sono stati preparati seguendo le procedure descritte per Esempio 332.



Esempio #	R	Composto	LC-MS (M+H) ⁺
333		4-{1-[1-[1-(3-ciano-5-fluorobenzoil) piperidin-4-il]-3-(cianometil)azetid-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrile	534.2
334		4-{1-[1-[1-(4-ciano-3-fluorobenzoil) piperidin-4-il]-3-(cianometil)azetid-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrile	534.2
335		4-(1-{3-(cianometil)-1-[1-(2,5-dibromobenzoil)piperidin-4-il]azetid-3-il}-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrile	649.1

336		4-(1-{3-(cianometil)-1-[1-(3,5-dibromobenzoil)piperidin-4-il]azetid-3-il}-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrile	649.1
337		2-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}piperidin-1-il)carbonil] tereftalonitrile	541.2
338		5-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}piperidin-1-il)carbonil] isoftalonitrile	541.2
339		4-{1-[1-[1-(4-ciano-2-fluorobenzoil) piperidin-4-il]-3-(cianometil)azetid-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrile	534.2
340		4-{1-[1-[1-(4-ciano-2,6-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-(cianometil)azetid-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrile	552.1

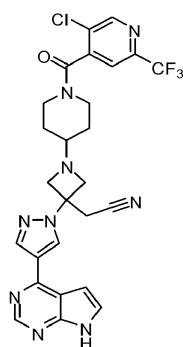
341		4-{1-[1-{1-[5-cloro-2-(trifluorometil) isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-(cianometil)azetid-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrile	594.2
-----	---	--	-------

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 339: δ 12.28 (brs, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (dd, J₁ = 9.30 Hz, J₂ = 1.20 Hz, 1H), 7.72 (dd, J₁ = 7.80 Hz, J₂ = 1.20 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 3.90 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.20 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.18 (m, 2H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 340: δ 8.66 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 3.90 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.14 (m, 2H).

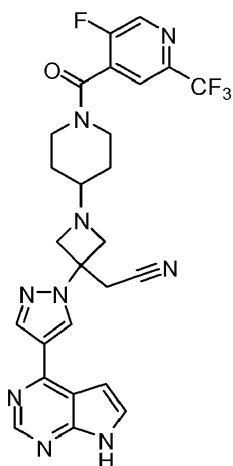
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) di Esempio 341: δ 12.26 (brs, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 3.90 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.21 (m, 2H).

Esempio 342. {1-[1-[5-cloro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetoneitrile



La reazione di {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrile triclorigrato con acido 5-cloro-2-trifluorometilisonicotinoico secondo la procedura descritta per Esempio 1, seguita da purificazione HPLC (metodo B) ha fornito il composto del titolo. LC-MS: 570.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.08 (brs, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.11 (d, J = 14.09 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 3.30 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 3.30 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.25 (m, 2H).

Esempio 343. {1-[1-[5-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrile

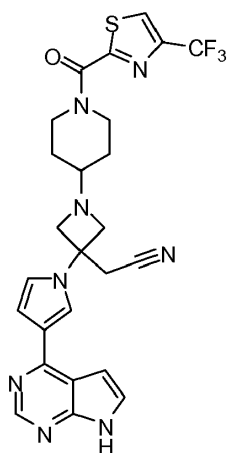


La reazione di {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrile triclorigrato con acido 5-fluoro-2-trifluorometilisonicotinoico secondo la procedura descritta per Esempio 1, seguita da purificazione HPLC (metodo B) ha fornito il composto del titolo. LC-MS: 554.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.08 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.09 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.22 (m, 2H).

Esempio 344. [3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-

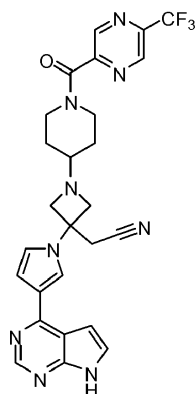
procedura descritta per Esempio 261, seguita da purificazione con HPLC (metodo B) ha fornito il composto del titolo. LC-MS: 536.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.93 (brs, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.91 (d, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.55 (d, 2H), 3.40 (d, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.30 (s 2H), 3.23 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 1.80-1.52 (m, 2H), 1.22 (m, 2H).

Esempio 346. [3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]-1-(1-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]carbonil)piperidin-4-il)azetidina-3-il]acetoneitrile



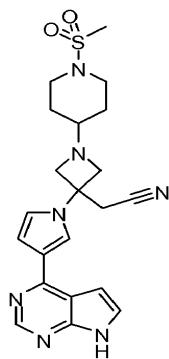
La reazione di {1-piperidin-4-il-3-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrile triclorigato con acido 4-trifluorometiltiazol-2-ilcarbossilico secondo la procedura descritta per Esempio 261, seguita da purificazione con HPLC (metodo B) ha fornito il composto del titolo. LC-MS: 541.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.92 (brs, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (d, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.20 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.25 (m, 2H).

Esempio 347. [3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]-1-(1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]carbonil)piperidin-4-il)azetidina-3-il]acetoneitrile



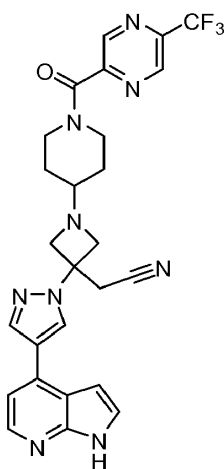
La reazione di {1-piperidin-4-il-3-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile triclorigato con acido 5-trifluorometilpirazin-2-ilcarbossilico secondo la procedura descritta per Esempio 261, seguita da purificazione con HPLC (metodo B) ha fornito il composto del titolo. LC-MS: 536.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.99 (brs, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.98 (d, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.65 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 1.90-1.60 (m, 2H), 1.30 (m, 2H).

Esempio 348. {1-[1-(Metilsolfonil)piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile



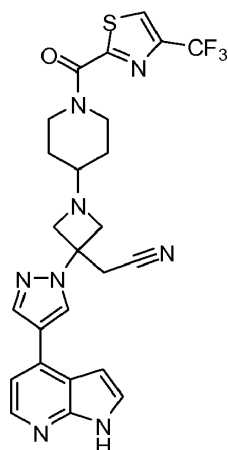
La reazione di {1-piperidin-4-il-3-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile triclorigrato con metansolfonil cloruro secondo la procedura descritta per Esempio 246, seguita da purificazione con HPLC (metodo B) ha fornito il composto del titolo. LC-MS: 440.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.91 (brs, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 3.52 (d, 2H), 3.47 (d, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.23 (m, 2H).

Esempio 349. [3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]carbonil}piperidin-4-il)azetidina-3-il]acetonitrile



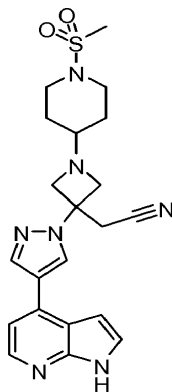
La reazione di {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile triclorigrato con acido 5-trifluorometilpirazin-2-carbossilico secondo la procedura descritta per Esempio 294, seguita da purificazione HPLC (metodo B) ha fornito il composto del titolo. LC-MS: 536.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.07 (brs, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.41 (s, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.75 (dd, 2H), 3.59 (dd, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.30 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.30 (m, 2H).

Esempio 350. [3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}piperidin-4-il)azetidina-3-il] acetonitrile



La reazione di {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrile triclorigrato con acido 4-trifluorometiltiazol-2-carbossilico secondo la procedura descritta per Esempio 294, seguita da purificazione HPLC (metodo B) ha fornito il composto del titolo. LC-MS: 541.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.01 (brs, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.05 (d, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.58 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.62 (m, 2H).

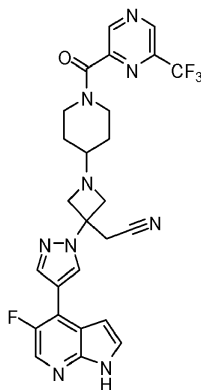
Esempio 351. {1-[1-(Metilsolfonil)piperidin-4-il]-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrile



La reazione di {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrile triclorigrato con metansolfonil cloruro secondo la procedura descritta per Esempio 246, seguita da purificazione HPLC (metodo B) ha fornito il composto del titolo. LC-MS: 440.1 (M+H)⁺. ¹H

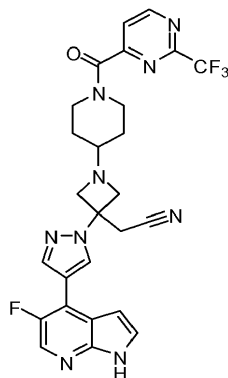
NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.91 (brs, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 3.52 (d, 2H), 3.47 (d, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.23 (m, 2H).

Esempio 352. [3-[4-(5-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{{6-(trifluorometil)pirazin-2-il}carbonil}piperidin-4-il) azetidini-3-il]acetoneitrile



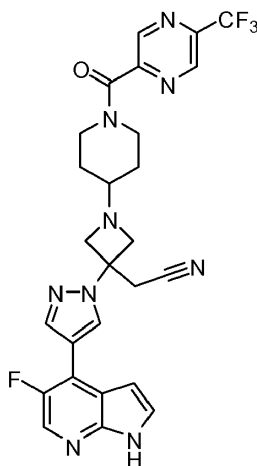
La reazione di {3-[4-(5-fluoro-1-{{2-(trimetilsilil)etossi}metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-piperidin-4-ilazetidini-3-il}acetoneitrile•3[HCl] con acido 6-trifluorometilpirazin-2-carbossilico secondo la procedura descritta per Esempio 314, seguita da purificazione HPLC (metodo B) ha fornito il composto del titolo. LC-MS: 554.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.11 (brs, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.68 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.26 (s, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.80-1.57 (m, 2H), 1.25 (m, 2H).

Esempio 353. [3-[4-(5-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{{2-(trifluorometil)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)azetidini-3-il]acetoneitrile



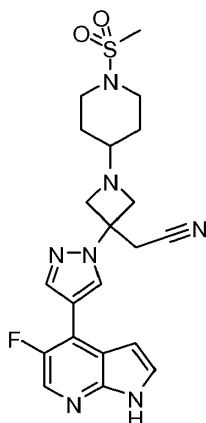
La reazione di {3-[4-(5-fluoro-1-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-piperidin-4-ilazetidina-3-il}acetonitrile•3[HCl] con acido 2-trifluorometilpirimidin-4-carbossilico secondo la procedura descritta per Esempio 314, seguita da purificazione HPLC (metodo B) ha fornito il composto del titolo. LC-MS: 554.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.83 (brs, 1H), 9.15 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 1.80 -1.52 (m, 2H), 1.23 (m, 2H).

Esempio 354. [3-[4-(5-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]carbonil]piperidin-4-il)azetidina-3-il]acetonitrile



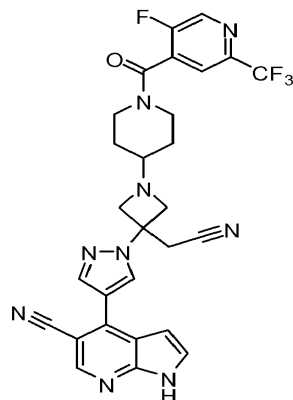
La reazione di {3-[4-(5-fluoro-1-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-piperidin-4-ilazetidina-3-il}acetonitrile•3[HCl] con acido 5-trifluorometilpirazin-2-carbossilico secondo la procedura descritta per Esempio 314, seguita da purificazione HPLC (metodo B) ha fornito il composto del titolo. LC-MS: 554.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.82 (brs, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.20 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 1.80-1.55 (m, 2H), 1.22 (m, 2H).

Esempio 355. {3-[4-(5-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-(metilsolfonil)piperidin-4-il)azetidina-3-il}acetonitrile



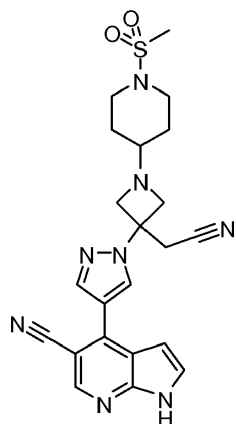
La reazione di {3-[4-(5-fluoro-1-{2-(trimetilsilil)etossi}metil)-1H-pirolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-piperidin-4-ilazetidina-3-il}acetonitrile•3[HCl] con metansolfonil cloruro secondo la procedura descritta per Esempio 246, seguita da purificazione HPLC (metodo B) ha fornito il composto del titolo. LC-MS: 458.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.87 (brs, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.10 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 3.30 Hz, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.30 (m, 2H).

Esempio 356. 4-[1-(3-(cianometil)-1-{1-[5-fluoro-2-(trifluorometil) isonicotinoil]piperidin-4-il}azetidina-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirolo [2,3-b]piridin-5-carbonitrile



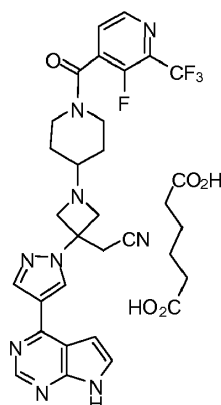
La reazione di 4-{1-[3-(cianometil)-1-piperidin-4-ilazetididin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrile•3[HCl] con acido 5-fluoro-2-trifluorometilisonicotinoico secondo la procedura descritta in Esempio 332, seguita da purificazione HPLC (metodo B) ha fornito il composto del titolo. LC-MS: 578.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.84 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.20 (m, 2H).

Esempio 357. 4-(1-{3-(cianometil)-1-[1-(metilsolfonil)piperidin-4-il] azetididin-3-il}-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrile



La reazione di 4-{1-[3-(cianometil)-1-piperidin-4-ilazetid-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrile•3[HCl] con metansolfonil cloruro secondo la procedura descritta per Esempio 246, seguita da purificazione HPLC (metodo B) ha fornito il composto del titolo. LC-MS: 465.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.28 (brs, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.68 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.90 Hz, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.26 (m, 2H).

Esempio 358. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrile sale dell'acido adipico



Screening: 1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile (Esempio 1) base libera è una sostanza amorfa. Uno studio di screening di un sale è stato eseguito utilizzando acidi farmaceuticamente accettabili per la formazione di sali cristallini di Esempio 1. L'acido adipico è stato identificato per dare un sale cristallino di Esempio 1 e acido adipico. La forma solida inizialmente ottenuta (Forma I) di Esempio 1 sale dell'acido adipico con un punto di fusione di 178°C è stata scelta per ottimizzazione. Questa forma è una forma cristallina come verificato mediante diffrazione di raggi X su polveri (X-ray powder diffractometry, XRPD), calorimetria differenziale a scansione (differential scanning calorimetry, DSC), e analisi termica gravimetrica (thermal gravimetric analysis, TGA). La stechiometria del sale è stata determinate essere 1:1 (base libera su acido adipico) mediante spettroscopia ^1H NMR e analisi elementare.

Uno studio di screening di un polimorfo è stato condotto su un sale adipato di Esempio 1. Studi di equilibratura di fase sono stati condotti impastando i cristalli di Forma I con una varietà di solventi (MeCN, CHCl_3 , CH_2Cl_2 , MIBK, MEK, acetone, toluene, esano, eptano, THF, MTBE, EtOH, *i*-PrOH, *n*-BuOH, EtOAc, *i*-PrOAc a 25°C o 50°C. A 25°C, tutti i solventi testati hanno dato la stessa Forma cristallina I dopo impastamento. A 50°C, gli stessi risultati sono stati osservati con eccezione dell'etanolo. Il profilo XRPD del solido ottenuto dall'impasto con etanolo ha mostrato la presenza di una base libera che può essere spiegata con una semplice dissociazione salina. I risultati degli studi di equilibratura di fase suggeriscono che la Forma I sia una forma cristallina

stabile. Inoltre, diverse quantità (dalla scala del grammo a quella del Kilogrammo) di sale di Esempio 1 con acido adipico fatte fino ad oggi sono state determinate come avere la stessa forma cristallina (Forma I). Per indurre la formazione della Forma I nella cristallizzazione sono stati utilizzati semi. Comunque, si è osservato che la Forma I veniva ottenuta anche senza semi di cristallizzazione.

Preparazione: Acido adipico (790 g, 5.406 mol) è stato sciolto in metanolo (29 L) a 16°C. 2-(3-(4-(7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(3-fluoro-2-(trifluorometil)-isonicotinil)piperidin-4-il)azetid-3-il)acetonitrile base libera (2.85 kg, 5.149 mol) è stata aggiunta alla soluzione di acido adipico in metanolo a 16°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per 2 ore. La miscela di reazione risultante è stata raffreddata a temperature ambiente e il solvente è stato rimosso per distillazione a pressione ridotta per dare il sale grezzo dell'acido adipico. Il sale grezzo dell'acido adipico è stato sciolto in acetone (14 L) a temperatura ambiente. E' stato aggiunto *n*-eptano (20 L) in 2 ore alla soluzione di sale grezzo dell'acido adipico in acetone a 18°C per far precipitare il sale. L'impasto risultante è stato posto sotto agitazione a 18°C per 1 ora. Il sale è stato isolato per filtrazione. La torta umida sul filtro è stata lavata con *n*-eptano (6 L). Il prodotto è stato essiccato sul filtro a imbuto mediante aspirazione per 18 ore per ottenere il sale grezzo di acido adipico del 2-(3-(4-(7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)-1-(1-(3-fluoro-2-(trifluorometil)-isonicotinil)piperidin-4-il)azetid-3-il)acetonitrile (3.572 kg, 5.105 mol, 99.2% resa) nella forma di un solido cristallino bianco.

Il sale grezzo dell'acido adipico può essere ulteriormente purificato mediante ricristallizzazione. Il sale grezzo dell'acido adipico (3.378 kg, 4.828 mol) è stato sospeso in acetone (24 L) a temperatura ambiente. La sospensione risultante è stata riscaldata a 55°C e posta sotto agitazione a 50-60°C per dare una soluzione chiara. La soluzione è stata filtrata attraverso un filtro in-linea per rimuovere i particolati. *n*-eptano (24 L) è stato aggiunto alla soluzione a 55°C in 2 ore per far precipitare il sale. Una volta completata l'aggiunta di *n*-eptano, l'impasto è stato raffreddato a 30°C in 3 ore. Il sale puro dell'acido adipico è stato isolato mediante filtrazione. La torta umida sul filtro è stata lavata con una miscela di *n*-eptano e acetone (2:1 v/v, 6.8 L). Il prodotto è stato essiccato sul filtro a imbuto con aspirazione per 15 ore ed è stato ulteriormente essiccato in un forno a vuoto a 55°C per 42 ore per dare il sale puro dell'acido adipico di 2-(3-(4-(7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-

1-il)-1-(1-(3-fluoro-2-(trifluorometil) isonicotinoil)piperidin-4-il)azetidina-3-il)acetonitrile, 3.116 kg, 92.2% resa) nella forma di un solido cristallino bianco.

Per il sale di acido adipico: mp 178°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.14 (s, 1H), 12.02 (br s, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 4.7, 4.7$, 1H), 7.60 (dd, $J = 2.3, 3.5$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.19 (m, 4H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.48 (m, 4H), 1.36 - 1.12 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 174.4, 160.3, 152.2 ($^1J_{\text{CF}} = 265.7$ Hz), 152.2, 150.9, 149.6, 146.3 ($^4J_{\text{CF}} = 5.8$ Hz), 139.5, 135.0 ($^2J_{\text{CF}} = 17.3$ Hz), 134.5 ($^2J_{\text{CF}} = 35.3, 11.9$ Hz), 129.2, 127.6, 126.8, 121.7, 120.6 ($^1J_{\text{CF}} = 274.0$ Hz, $^3J_{\text{CF}} = 4.8$ Hz), 117.4, 113.0, 100.0, 61.4, 60.5, 57.0, 44.2, 33.4, 28.6, 27.9, 27.2, 24.0; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -64.54 (d, $J = 15.8$ Hz, 3F), -129.34 (m, 1F); Anal. Calcolato per: $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{N}_9\text{O}_5$: C, 54.93; H, 4.75; F, 10.86; N, 18.02; trovato: C, 54.68; H, 4.56; F, 10.94; N, 17.90. LCMS calcolato per $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_9\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ per la base libera: m/z 554.2; trovato: 554.2.

La purezza chimica è stata determinata mediante HPLC a fase inversa essere 99.57 area%; il termogramma DSC ha rivelato un evento endotermico importante con l'inizio del picco a 175.9°C che si ritiene sia relativo al composto che fonde con il picco a 177.9°C (si veda Figura 1). Il DSC è stato registrato da una temperatura iniziale di 30°C ad una temperatura finale di 280°C utilizzando un tasso di riscaldamento di 10°C/min. Il termogramma TGA ha mostrato una piccola Perdita di peso dello 0.29% osservata tra 20°C e 100°C, mentre una significativa perdita di peso del 62% è stata osservata per ulteriore riscaldamento da 100°C a 600°C (si veda Figura 2). Il termogramma TGA è stato ottenuto quando il campione è stato riscaldato tra 20°C e 600°C ad un tasso di riscaldamento di 20°C/min. Il profilo XRPD indicava la natura cristallina del sale dell'acido adipico (si veda Figura 3). I dati DSC, TGA, e XRPD erano consistenti con quelli di Forma I.

Parametri DSC: Strumento calorimetro differenziale a scansione Differential Scanning Calorimetry (DSC) Mettler Toledo, Modello N. 822; Aluminum sample pan (40 μL); condizione generale: 30-280°C a 10°C/min.

Parametri TGA: strumento TA, Modello N. Q500. La condizione generale di partenza del metodo è: rampa a 20°C/min. fino a 600 °C.

Condizioni XRPD: Strumento diffrattometro di raggi X su polveri (X-ray Powder Diffractometer, XRPD) Rigaku MiniFlex; la radiazione a raggi X è da rame Cu a 1.054056\AA con filtro K_{β} ; il campione in polvere è disperso su un supporto per campioni zero-background; e le condizioni generali di misura sono:

Angolo di partenza - 3

Angolo di fermata - 45

Campionamento - 0.02

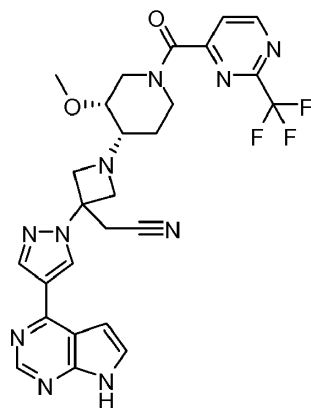
Velocità di registrazione - 2

Tabella 1. Dati XRPD

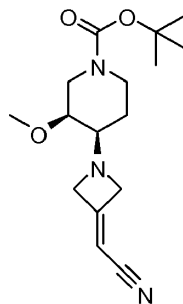
2-Teta (°)	d(Å)	BG	Altezza	H%	Area	A%	FWHM
3.84	22.9919	7	341	24.4	19142	100	0.955
6.92	12.7638	169	461	33	6796	35.5	0.25
8.78	10.0638	164	52	3.7	1571	8.2	0.513
9.28	9.5227	161	47	3.4	760	4	0.275
10.4	8.4994	203	1399	100	15230	79.6	0.185
10.981	8.0506	208	135	9.6	3688	19.3	0.465
11.74	7.532	179	302	21.6	6396	33.4	0.36
14.92	5.933	165	723	51.7	15980	83.5	0.376
15.4	5.7492	179	377	27	6733	35.2	0.303
16.859	5.2547	295	123	8.8	843	4.4	0.117
17.52	5.058	249	316	22.6	12179	63.6	0.655
18.68	4.7463	238	482	34.4	7294	38.1	0.257
19.861	4.4668	240	361	25.8	5072	26.5	0.239

20.98	4.2309	261	547	39.1	11823	61.8	0.368
22.12	4.0153	267	273	19.5	6037	31.5	0.377
22.46	3.9553	280	414	29.6	8893	46.5	0.365
23.28	3.8178	300	546	39	10395	54.3	0.324
23.74	3.7449	254	216	15.5	9220	48.2	0.725
24.38	3.6481	270	256	18.3	2926	15.3	0.194
25.062	3.5503	219	54	3.9	791	4.1	0.249
25.979	3.427	247	212	15.1	3384	17.7	0.272
26.901	3.3116	241	60	4.3	1124	5.9	0.32
27.76	3.2111	213	78	5.6	1985	10.4	0.431
28.839	3.0933	203	170	12.1	2489	13	0.249
29.841	2.9917	205	98	7	1115	5.8	0.194
30.94	2.8879	184	127	9.1	5062	26.4	0.677
31.562	2.8324	184	66	4.7	623	3.3	0.161
32.92	2.7185	181	125	8.9	3846	20.1	0.522
35.14	2.5518	182	147	10.5	4215	22	0.488
35.62	2.5185	173	83	6	5361	28	1.093
36.96	2.4302	178	52	3.7	1724	9	0.559
37.359	2.4051	178	89	6.4	2358	12.3	0.45
38.86	2.3156	173	72	5.2	3599	18.8	0.846
39.279	2.2918	177	77	5.5	2214	11.6	0.486

Esempio 359. *cis*-{1-[(3-metossi-1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetoneitrile}



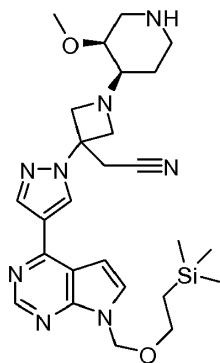
*Stadio 1. tert-butil *cis*-4-[3-(cianometilene)azetidina-1-il]-3-metossipiperidin-1-carbossilato*



Ad una soluzione di *tert*-butil 3-(cianometilene)azetidina-1-carbossilato (3.0 g, 15 mmol) in tetraidrofurano (8 mL) è stata aggiunta una soluzione 4.0 M di idrogeno cloruro in 1,4-diossano (10 mL, 40 mmol). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 2 ore, la miscela di reazione è stata concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato sciolto in tetraidrofurano (20 mL), e sono stati aggiunti *tert*-butil 3-metossi-4-ossopiperidin-1-carbossilato (3.58 g, 15.62 mmol) e trietilammina (3.126 g, 30.89 mmol). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 30 minuti, è stato aggiunto sodio triacetossiboroidruo (8.184 g, 38.61 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte. La soluzione risultante è stata diluita con NaHCO₃ acquoso e EtOAc. Lo strato organico è stato separato e lavato con brine, essiccato su Na₂SO₄ e concentrato. La purificazione con combi-flash (20-100% EtOAc in esani) ha prodotto 2.8 g (60% resa) del prodotto desiderato.

LC/MS trovato: 308.1 (M-56)⁺.

Stadio 2. cis-{1-[3-metossipiperidin-4-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi] metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il} acetoneitrile



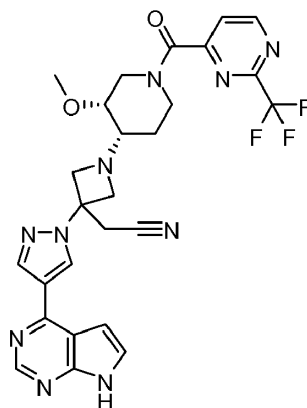
Ad una soluzione di 4-(1H-pirazol-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0.256 g, 0.812 mmol) in acetoneitrile (10 mL) sono stati aggiunti tert-butil cis-4-[3-(cianometilene)azetidina-1-il]-3-metossipiperidina-1-carbossilato (0.20 g, 0.68 mmol) e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.152 mL, 1.02 mmol). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 5 minuti, la miscela di reazione è divenuta una soluzione chiara. L'agitazione è stata proseguita a temperatura ambiente per una notte. LC-MS ha indicato che la reazione era completa. La soluzione è stata concentrata a pressione ridotta ed è stato aggiunto etil acetato. La soluzione risultante è stata lavata con HCl 1 N e brine, essiccata su sodio solfato, filtrata e concentrata. La purificazione mediante cromatografia su gel di silice (20-100% EtOAc/esani) ha portato ad un prodotto oleoso. Il prodotto è stato sciolto in THF (5 mL). A questa soluzione è stato aggiunto HCl 4 N in diossano (5 mL). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 2 ore, la soluzione è stata concentrata a pressione ridotta per dare 0.30 g (86%) del composto del titolo in forma di solido. LCMS: 511.1 (M+1)⁺.

Stadio 3. cis-{1-[(3-metossi-1-[3-fluoro-2-(trifluorometil) isonicotinoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il} acetoneitrile

In una fiala da 20 mL sono stati aggiunti acido 3-fluoro-2-(trifluorometil) isonicotinico (18.67 mg, 0.0893 mmol) in DMF (3 mL), {1-[cis-3-metossipiperidin-4-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il} acetoneitrile (50.17 mg, 0.098 mmol), benzotriazol-1-

ilossitris(dimetilammino)fosfonio esafluorofosfato (59.25 mg, 0.134 mmol) e trietilammina (0.037 mL, 0.268 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte e purificata con prep-LCMS per dare 20 mg dell'intermedio desiderato in forma di un solido bianco. Il solido bianco è stato sciolto in metilene cloruro (1 mL) ed è stato aggiunto acido trifluoroacetico (1 mL). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 1 ora, la soluzione è stata concentrata. Il residuo è stato sciolto in metanolo (2 mL) ed è stata aggiunta etilendiammina (0.1 g, 2 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. La purificazione mediante prep-LCMS (pH=10, Metodo C) ha dato il composto del titolo in forma di una polvere bianca. LCMS: 584.3 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 12.93 (s, 1H), 9.60 (d, J=2 Hz, 1H), 9.48 (d, J=7.2 Hz, 1H), 9.46 (d, J=4.4 Hz, 1H), 9.21 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.40 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.40 (m, 4H), 4.28 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.25 (m, 1H).

Esempio 360. {1-(cis-3-metossi-1-[[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}-acetonitrile

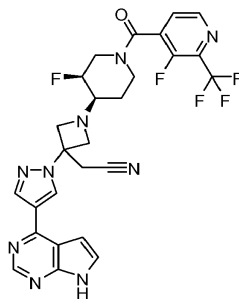


In una fiala da 20 mL sono stati aggiunti {1-[cis-3-metossipiperidin-4-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile (660 mg, 1.3 mmol) in DMF (10 mL), acido 2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbossilico (270 mg, 1.4 mmol), benzotriazol-1-ilossitris(dimetilammino)fosfonio esafluorofosfato (610 mg, 1.4 mmol) e trietilammina (0.48 mL, 3.4 mmol). La

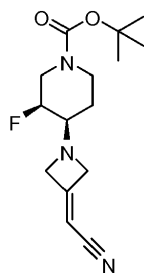
miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte e purificata con combi-flash utilizzando 5% di metanolo (MeOH)/50% di EtOAc/esani per dare 400 mg dell'intermedio desiderato in forma di un solido bianco. LC/MS trovato: 697.2 (M+1)⁺.

Il suddetto residuo è stato sciolto in metilene cloruro (2 mL) ed è stato aggiunto acido trifluoroacetico (2 mL). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 1 ora, la soluzione è stata concentrata. Il residuo è stato sciolto in metanolo (5 mL) ed è stata aggiunta etilendiammina (0.4 g, 7 mmol). La miscela risultante è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. La purificazione mediante prep-LCMS (pH=10, Metodo C) ha dato 210 mg del composto del titolo in forma di una polvere bianca. LCMS trovato: 567.2 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 12.93 (s, 1H), 10.00 (dd, J=5.6 & 5.2 Hz, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.73 (dd, J=5.6 & 5.6 Hz, 1H), 8.40 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.40 (m, 4H), 4.25 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.25 (m, 1H).

Esempio 361. {1-{cis-3-Fluoro-1-[3-fluoro-2-(trifluorometil) isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile

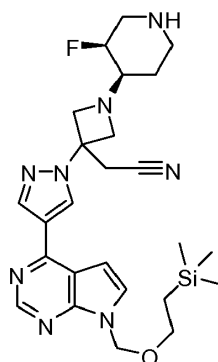


Stadio 1. tert-butyl cis-4-[3-(cianometilen)azetidina-1-il]-3-fluoropiperidina-1-carbossilato



Ad una soluzione di tert-butil 3-(cianometilene)azetidina-1-carbossilato (3.0 g, 15 mmol) in tetraidrofurano (8 mL) è stata aggiunta una soluzione 4.0 M di idrogeno cloruro in 1,4-diossano (10 mL, 40 mmol). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 2 ore, la soluzione è stata concentrata a pressione ridotta. Il residuo è stato sciolto in tetraidrofurano (20 mL). A questo sono stati aggiunti tert-butil 3-fluoro-4-ossopiperidina-1-carbossilato (3.392 g, 15.62 mmol) e trietilammina (3.126 g, 30.89 mmol). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 30 minuti, è stato aggiunto sodio triacetossiboridruo (8.184 g, 38.61 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte e diluita con NaHCO₃ acquoso e EtOAc. Lo strato organico è stato separato e lavato con brine, essiccato su Na₂SO₄ e concentrato a pressione ridotta. La purificazione con combi-flash (20-100% EtOAc in esani) ha portato 0.5 g (66% resa) del prodotto desiderato. LC/MS trovato: 240.1 (M-56)⁺.

Stadio 2. {1-[cis-3-Fluoropiperidina-4-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi] metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il} acetonitrile



Ad una soluzione di tert-butil cis-4-[3-(cianometilene)azetidina-1-il]-3-fluoropiperidina-1-carbossilato (0.24 g, 0.81 mmol) e 4-(1H-pirazol-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0.31 g, 0.98 mmol) in acetonitrile (8 mL) è stato aggiunto 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.15 g, 0.98 mmol) con una siringa. La soluzione risultante è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 6 ore e concentrata. La purificazione con combi-flash utilizzando 40-100% EtOAc/esani come eluente ha dato 0.30 g (61% resa) del composto desiderato in forma di solido. LCMS trovato: 611.1 (M+1)⁺.

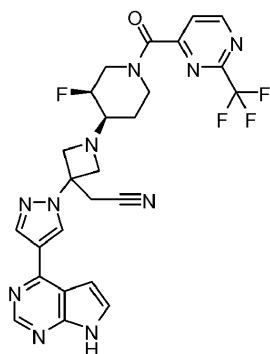
Il suddetto solido è stato sciolto in tetraidrofurano (4 mL). A questo è stata aggiunta una soluzione 4.0 M di HCl in diossano (4 mL). La soluzione è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore e concentrata per dare il composto del titolo: LCMS: 511.1 (M+1)⁺.

Stadio 3. {1-[cis-3-Fluoro-1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil] piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il]acetonitrile

In una fiala da 20 mL sono stati aggiunti {1-[cis-3-fluoropiperidin-4-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il]acetonitrile (200 mg, 0.4 mmol) in DMF (3 mL), acido 3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinico (99 mg, 0.47 mmol), benzotriazol-1-ilossitris(dimetilammino)fosfonio esafluorofosfato (225 mg, 0.509 mmol) e trietilammina (0.14 mL, 1.0 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte e purificata con prep-LCMS per dare 50 mg del composto desiderato in forma di un solido bianco. LC/MS trovato: 702.2 (M+1)⁺.

Il suddetto prodotto è stato sciolto in metilene cloruro (2 mL). A questo è stato aggiunto acido trifluoroacetico (2 mL). La miscela risultante è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per un'ora e concentrata. Il residuo è stato ripreso con metanolo (5 mL) ed è stata aggiunta etilendiammina (0.5 g, 8 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. La purificazione con prep-LCMS (pH=10, Metodo C) ha dato il composto del titolo in forma di polvere bianca. LCMS trovato: 572.2 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 12.93 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.48 (d, J=4.8 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.40 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J=3.2 Hz, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.35 (m, 2H).

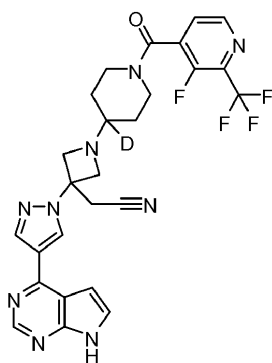
Esempio 362. {1-(cis-3-Fluoro-1-[[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il]acetonitrile



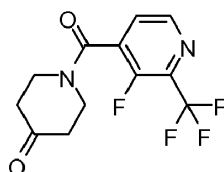
Ad una soluzione di {1-[cis-3-fluoropiperidin-4-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil} -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile (200 mg, 0.4 mmol) e acido 2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbossilico (83 mg, 0.43 mmol) in DMF (10 mL) sono stati aggiunti benzotriazol-1-ilossitris(dimetilammino)fosfonio esafluorofosfato (5.20E2 mg, 1.17 mmol) e trietilammina (0.14 mL, 0.98 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte e purificata con prep-LCMS per dare 100 mg (36% resa) del composto desiderato in forma di un solido bianco.

Il suddetto residuo è stato sciolto in metilene cloruro (2 mL). A questo è stato aggiunto acido trifluoroacetico (2 mL). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 1 ora, la soluzione è stata concentrata. Il residuo è stato sciolto in metanolo (5 mL) ed è stata aggiunta etilendiammina (1 mL). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 2 ore, la miscela è stata purificata con prep-LCMS (pH=10, Method C) per dare 41 mg (51% resa) del composto del titolo in forma di polvere bianca. LCMS trovato: 555.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 12.93 (s, 1H), 10.01 (dd, J=5.2 & 1.2 Hz, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.71 (dd, J=22.4 & 4.8 Hz, 1H), 8.40 (dd, J=3.4 & 2.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=3.6 & 1.2 Hz, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.40 (m, 2H).

Esempio 363. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]-4-deuteropiperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile



Stadio 1. 1-(3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil)piperidin-4-one



Ad una soluzione di acido piperidin-4-one (1 g, 10 mmol) and 3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinico (2.32 g, 11.1 mmol) in DMF (20 mL) sono stati aggiunti benzotriazol-1-ilossitris(dimetilammino)fosfonio esafluorofosfato (5.62 g, 12.7 mmol) e trietilammina (4.43 mL, 31.8 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte e diluita con EtOAc. La soluzione è stata lavata con brine, essiccata con sodio solfato, filtrata e concentrata. La purificazione su gel di silice con 50-100% EtOAc/esani ha dato 2.1 g (70% resa) del composto del titolo. LC/MS trovato: 291.2 (M+1)⁺.

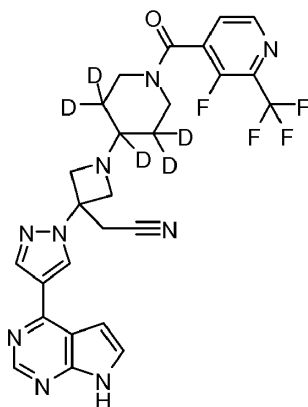
Stadio 2. {1-[1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]-4-deuteropiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il]acetonitrile

Alla soluzione di {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile (50 mg, 0.1 mmol) e 1-(3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil)piperidin-4-one (39 mg, 0.13 mmol) in tetraidrofurano (3 mL, 40 mmol) è stato aggiunto sodio cianoborodeuteruro (0.024 g, 0.37 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte. Il solvente è stato rimosso a pressione ridotta. Il residuo risultante è stato ripreso con EtOAc. La soluzione è stata lavata con NaHCO₃ acquoso e brine, essiccata su Na₂SO₄ e concentrata a pressione ridotta. La purificazione con prep-LCMS ha portato 25 mg (36% resa) del prodotto desiderato in forma di solido. LC/MS trovato: 685.1 (M+1)⁺.

Il suddetto solido è stato sciolto in CH₂Cl₂ (2 mL). A questo è stato aggiunto acido trifluoroacetico (2 mL). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 1 ora, la soluzione è stata concentrata. Il residuo è stato ripreso in metanolo (2 mL). E' stata aggiunta etilendiammina (0.1 g, 2 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. La purificazione diretta con prep-LCMS (Metodo C) ha dato il composto del titolo in forma di polvere bianca. LCMS trovato: 555.1 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 12.93 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.48 (d, J=4.4 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.70 (dd, J=4.8 & 4.8 Hz, 1H), 8.40 (dd, J=3.2 &

2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.38 (m, 4H), 4.21 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.02 (m, 2H).

Esempio 364. {1-[1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]3,3,4,5,5-pentadeuteropiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidind-3-il}acetonitrile

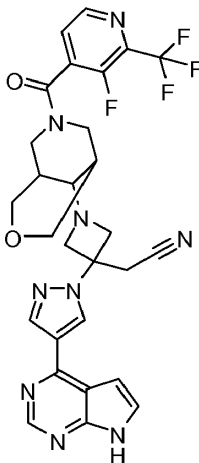


Una soluzione di 1-(3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil)piperidin-4-one (0.66 g, 2.3 mmol) e trietilammina (0.45 g, 4.4 mmol) in metanolo- d_4 è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte. A questa sono stati aggiunti {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidind-3-il}acetonitrile (1.1 g, 2.7 mmol) e sodio cianoborodeuteruro (0.45 g, 6.8 mmol). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 4 ore e concentrata. Il residuo è stato ripreso con EtOAc. La soluzione è stata lavata con NaHCO_3 acquoso e brine, essiccata su Na_2SO_4 e concentrata a pressione ridotta. La purificazione con prep-LCMS ha fornito 80 mg (5% resa) del composto desiderato. LC/MS trovato: 589.1, $(M+1)^+$.

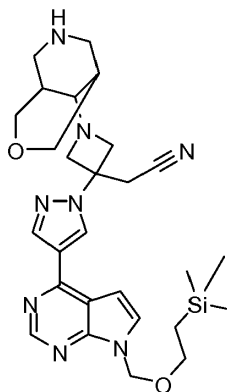
Il suddetto prodotto è stato sciolto in CH_2Cl_2 (2 mL). Ad esso è stato aggiunto acido trifluoroacetico (2 mL). Dopo agitazione per 1 ora, la soluzione è stata concentrata. Il residuo è stato sciolto in metanolo (3 mL). A ciò è stata aggiunta etilendiammina (0.5 g, 8 mmol). Dopo agitazione per 2 ore, la miscela è stata separata mediante prep-HPLC (Metodo C) per dare il composto del titolo. LCMS trovato: 559.1 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): d 12.94 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.46 (d, J=4.4 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.70 (dd, J=4.4 & 4.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.82 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J=7.6 Hz, 2H), 4.39

(m, 4H), 4.20 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.05 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.85 (d, J=13.6 Hz, 1H).

Esempio 365. {1-{7-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinil]-3-ossa-7-azabicyclo[3.3.1]non-9-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrile



Stadio 1. {1-(3-ossa-7-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil) etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}



Ad una miscela di {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrile (0.80 g, 1.95 mmol) e tert-butil 9-osso-3-ossa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-carbossilato (0.518 g, 2.148 mmol) in tetraidrofurano (20.0 mL) sono stati aggiunti trietilammina (1.62 mL, 11.7 mmol) e sodio triacetossiboroidruo (0.828 g, 3.91 mmol). Dopo agitazione a temperatura ambiente per 2 ore, la reazione è stata fermata con 20 mL di acqua e 100 mL di EtOAc. Lo strato organico è stato lavato con brine,

essiccato su Na₂SO₄, filtrato e concentrato a pressione ridotta. La purificazione con combi-flash (5% MeOH/CH₂Cl₂) ha dato 0.8 g (65% resa) dell'intermedio desiderato. LCMS trovato: 635.3 (M+1)⁺.

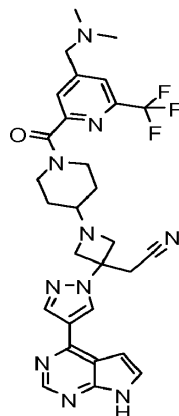
Il suddetto prodotto è stato sciolto in THF (5 mL) ed è stata aggiunta una soluzione 4 M di HCl in diossano (5 mL). Dopo agitazione per 1 ora, la soluzione è stata concentrata a pressione ridotta per dare il composto del titolo. LCMS trovato: 535.2 (M+1)⁺.

Stadio 2. {1-{7-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinil]-3-ossa-7-azabicyclo[3.3.1]non-9-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetoneitrile

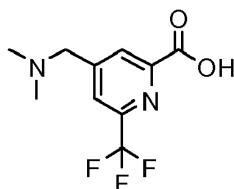
Ad una miscela di acido 3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinico (50.0 mg, 0.239 mmol) and {1-(3-ossa-7-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil} -7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetoneitrile (128 mg, 0.239 mmol) in DMF (2 mL) sono stati aggiunti trietilammina (0.100 mL, 0.717 mmol) e benzotriazol-1-ilossitris(dimetilammino)fosfonio esafluorofosfato (127 mg, 0.287 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. La purificazione diretta con prep-LCMS (pH=10) ha fornito 50 mg (30% resa) del prodotto desiderato. LCMS trovato: 696.3 (M+1)⁺.

Il suddetto prodotto è stato sciolto in metilene cloruro (2 mL). A ciò si è aggiunta TFA (2 mL). Dopo agitazione per 1 ora, la soluzione è stata concentrata. Il residuo è stato ripreso con una soluzione al 20% di etilendiammina in MeOH (2 mL). Dopo agitazione per 2 ore, la miscela è stata separata con prep-HPLC (Metodo C) per dare il composto del titolo. LCMS trovato: 596.1 (M+1)⁺. ¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.10 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.66 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J=6.3 Hz, 1H), 4.79 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J=10.1 Hz, 1H), 4.00-3.80 (m, 2H), 3.77-3.41 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.39-3.18 (m, 4H), 3.01 (m, 1H), 1.60 (m, 2H).

Esempio 366. {1-(1-{[4-[(dimetilammino)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetoneitrile



Stadio A. Acido 4-[(dimetilammino)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-carbossilico



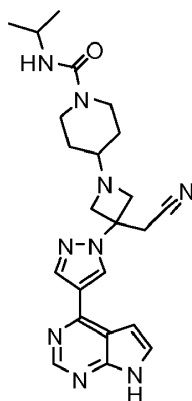
Una miscela di acido 4-bromo-6-(trifluorometil)piridin-2-carbossilico (200 mg, 0.7 mmol, Anichem), cesio carbonato (724 mg, 2.22 mmol), dicicloesil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (42 mg, 0.089 mmol, Aldrich), potassio [(dimetilammino)metil](trifluoro)borato(1-) (147 mg, 0.889 mmol, Aldrich), palladio acetato (10. mg, 0.044 mmol, Sigma-Aldrich) and THF:H₂O (10:1, 4.6 mL) è stata degassata gorgogliando un flusso di azoto attraverso la soluzione per 15 minuti. Il contenitore della reazione è stato sigillato e riscaldato a 80°C per una notte. La miscela grezza è stata purificata mediante HPLC (Waters XBridge C18, dimensioni delle particelle 5µm, 30 x 100 mm; da 5 a 25 % MeCN/H₂O contenente 0.15 % NH₄OH in 5 minuti) e il prodotto è stato rilevato mediante assorbanza UV e raccolto. Le frazioni contenenti il prodotto desiderato sono state rotoevaporate ed azeotropizzate una volta con metanolo per ottenere il prodotto. Resa: 0.029 g (20%); LC-MS: 249.1 (M+H)⁺.

Stadio B. {1-(1-[[4-[(dimetilammino)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetone nitrile

Ad una soluzione di acido 4-[(dimetilammino)metil]-6-(trifluorometil) piridin-2-carbossilico (0.015 g, 0.060 mmol, dallo Stadio A) in N,N-dimetilformammide (1 mL) è stato aggiunto N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-

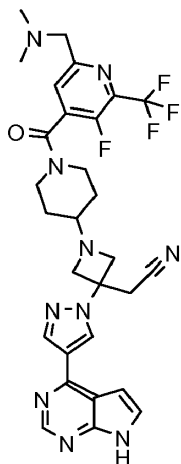
azabenzotriazol-1-il)uronio esafluorofosfato (0.028 g, 0.072 mmol, Aldrich) e N,N-diisopropiletilammina (0.042 mL, 0.24 mmol). La miscela è stata pre-agitata per 15 minuti, seguita dall'aggiunta di {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrile (0.030 g, 0.061 mmol, preparato come descritto nell'Esempio 1, Stadio H, eccetto la lavorazione per fornire la base libera). La miscela di reazione è stata posta sotto agitazione per una notte. Sono stati aggiunti ulteriori N,N-diisopropiletilammina (0.042 mL, 0.24 mmol), acido 4-[(dimetilammino)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-carbossilico (0.014 g, 0.056 mmol) in DMF (1 mL), e N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio esafluorofosfato (0.018 g, 0.048 mmol) e la miscela di reazione è stata mantenuta sotto agitazione per ulteriori 48 ore. La miscela di reazione è stata ripartita tra etil acetato e acqua e gli strati sono stati separati. E' stato aggiunto NaCl solido per saturare lo strato acquoso e questo è stato estratto con due ulteriori porzioni di etil acetato. Gli estratti organici combinati sono stati essiccati su sodio solfato anidro, decantati e concentrati. Il prodotto grezzo è stato deprotetto agitando con una miscela 1:1 di TFA:DCM per 1.5 ore, seguito da evaporazione e poi agitando il residuo risultante con etilendiammina (0.2 mL) in metanolo (4 mL). La miscela è stata filtrata e purificata mediante HPLC-MS preparativa, (C18 eluendo con un gradiente di MeCN/H₂O contenente 0.15 % NH₄OH). Frazioni contenenti il prodotto sono state congelate e liofilizzate. Resa: 0.015 g (42%); LC-MS: 593.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.70 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.32 (ddd, 1H), 3.86-3.70 (m, 5H), 3.64 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.36-3.16 (m, 2H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.51-1.39 (m, 2H). ¹⁹F NMR (400 MHz, CD₃OD): δ -69.82 (s, 3F).

Esempio 367. 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-isopropilpiperidin-1-carbossamide

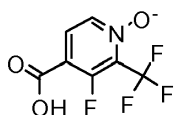


Ad una soluzione di {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile (0.075 g, 0.15 mmol, preparata come descritto nell'Esempio 1, Stadio H, eccetto la lavorazione per fornire la base libera) in metilene cloruro (2 mL) è stata aggiunta N,N-diisopropiletilammina (0.026 mL, 0.15 mmol) seguita da 2-isocianatopropano (20 µL, 0.2 mmol, Aldrich). La reazione è stata continuata per 2 ore. Il prodotto grezzo è stato deprotezionato per aggiunta di 1 mL TFA alla soluzione, che è stata posta sotto agitazione per 1 ora ed evaporata. La deprotezione è stata completata agitando con etilendiammina (0.2 mL) in metanolo per 30 minuti. Il prodotto è stato purificato mediante HPLC-MS preparativa (C18 eluendo con un gradiente di MeCN/H₂O contenente lo 0.15 % NH₄OH). Le frazioni contenenti il prodotto desiderato sono state congelate e liofilizzate. Resa: 0.025 g (37%); LC-MS: 448.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.21 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H), 6.79 (dd, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.04-3.87 (m, 1H), 3.81-3.69 (m, 4H), 3.61 (d, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.00-2.86 (dq, 2H), 2.44-2.31 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.40-1.22 (m, 2H), 1.15 (d, 6H).

Esempio 368. {1-[1-[6-[(dimetilammino)metil]-3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile

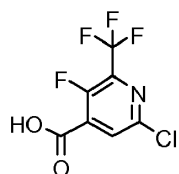


Stadio A. 1-ossido dell'acido 3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinico



Ad una soluzione di acido 3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinico (2.00 g, 9.56 mmol, Oakwood) e composto di addizione tra urea e perossido di idrogeno (5.00 g, 53.2 mmol, Aldrich) in metilene cloruro (50 mL) a 0°C è stata aggiunta anidride trifluoroacetica (7.51 mL, 53.2 mmol). Il bagno è stato rimosso e la miscela di reazione è stata lasciata riscaldarsi fino a temperatura ambiente e sotto agitazione per una notte. Il precipitato è stato filtrate via. Il filtrate è stato diluito con una piccola quantità di acqua ed etil acetato, gli strati sono stati separati e lo strato acquoso è stato estratto con due ulteriori porzioni di etil acetato. Gli estratti combinati sono stati essiccati su sodio solfato, filtrati e concentrati. Il solvente è stato rimosso sotto vuoto per ottenere un solido giallo che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione. LC-MS: 225.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.20 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H).

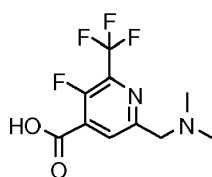
Stadio B. Acido 6-cloro-3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinico



Una soluzione di acido 3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinico 1-ossido (1.0 g, 4.4 mmol dallo Stadio A) in fosforil cloruro (4 mL, 40 mmol) è stato riscaldato a 110°C per 2 ore, quindi è stato lasciato sotto agitazione a

temperatura ambiente per una notte. Il POCl_3 è stato evaporato, il residuo è stato trattato con una soluzione di bicarbonato di sodio, che è stato agitato per 1 ora. A questa miscela è stato aggiunto tetraidrofurano (20 mL) e litio idrossido monoidrato (0.24 g, 5.7 mmol). Questa è stata agitata per 3 ore. Il pH della miscela è stato poi aggiustato nell'intervallo di pH 4-5 per aggiunta di c.HCl. Il prodotto è stato estratto con tre porzioni di etil acetato. Gli estratti combinati sono stati essiccati su sodio solfato, filtrati e concentrati. Resa: 0.54 g (50%); LC-MS: 244.1/245.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.07 (d, 1H).

Stadio C. Acido 6-[(dimetilammino)metil]-3-fluoro-2-(trifluorometil) isonicotinico



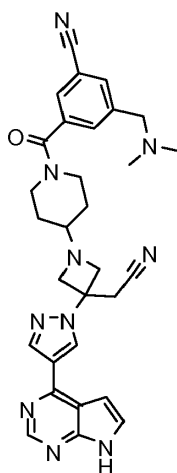
In una fiala sigillabile sono stati aggiunti acido 6-cloro-3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinico (0.200 g, 0.821 mmol, dallo Stadio B), Palladio acetato (0.13 g, 0.57 mmol, Aldrich), dicioesil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.55 g, 1.1 mmol, Aldrich), Cesio carbonato (0.803 g, 2.46 mmol) e potassio [(dimetilammino)metil](trifluoro)borato(1-) (0.163 g, 0.985 mmol, Aldrich) e THF:H₂O (10:1, 15 mL). La miscela di reazione è stata degassata alternando vuoto e N₂ in tre cicli. La fiala è stata sigillata e riscaldata a 80°C per una notte. La miscela è stata filtrata e il solvente è stato rimosso sotto vuoto. Il prodotto è stato purificato mediante HPLC-MS preparativa (C18 eluendo con un gradiente di MeCN/H₂O contenente lo 0.1 % TFA). Le frazioni contenenti il prodotto sono state rotoevaporate per ottenere un residuo comprendente il prodotto e DMF. Il peso percentuale di ciascun componente è stato determinato mediante NMR e il prodotto utilizzato senza ulteriore purificazione. Resa: 0.077 g (35%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.26 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.98 (s, 6H).

Stadio D. {1-[1-[6-[(dimetilammino)metil]-3-fluoro-2-(trifluorometil) isonicotinoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile

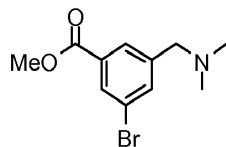
Una soluzione di acido 6-[(dimetilammino)metil]-3-fluoro-2-(trifluorometil) isonicotinico (0.0776 g, 0.291 mmol, dallo Stadio C) in N,N-dimetilformammide (1 mL) è stata trattata con N,N-diisopropilettilammina (0.3

mL, 2 mmol) e benzotriazol-1-ilossitris(dimetilammino)fosfonio esafluorofosfato (0.15 g, 0.35 mmol). Questa miscela è stata pre-agitata per 1 ora, seguita dall'aggiunta di {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il} acetonitrile (0.158 g, 0.320 mmol, preparato come descritto nell'Esempio 1, Stadio H, eccetto per la lavorazione per fornire la base libera). Dopo 3 ore, sono stati aggiunti ulteriori N,N-diisopropiletilammina (0.507 mL, 2.91 mmol) e benzotriazol-1-ilossitris(dimetilammino)fosfonio esafluorofosfato (0.26 g, 0.58 mmol) e la miscela è stata posta sotto agitazione per 48 ore. Il prodotto SEM-protetto è stato purificato mediante HPLC-MS preparativa (C18 eluendo con un gradiente di MeCN/H₂O contenente lo 0.15% di NH₄OH). Il solvente è stato rimosso dalle frazioni contenenti il prodotto desiderato mediante evaporazione rotante. Il prodotto è stato deprotetto sotto agitazione con una miscela 1:1 di TFA:DCM per 1 ora, seguita da evaporazione, e agitazione con etilendiammina (0.2 mL) in metanolo per 30 minuti. Il prodotto è stato purificato mediante HPLC-MS preparativa (C18 eluendo con un gradiente di MeCN/H₂O contenente lo 0.15% NH₄OH). Le frazioni contenenti il prodotto desiderato sono state congelate e liofilizzate. Resa: 0.006 g (3%); LC-MS: 611.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.33-4.21 (m, 1H), 3.87-3.71 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.59-3.45 (m, 3H), 3.44-3.10 (m, 2H), 2.71-2.58 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.56-1.24 (m, 2H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): δ -67.26 (d, 3F), -132.8 (m, 1F).

Esempio 369. 3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-5-[(dimetilammino) metil]benzonitrile

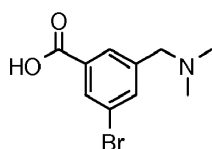


Stadio A. Metil 3-bromo-5-[(dimetilammino)metil]benzoato



Ad una soluzione di metil 3-bromo-5-formilbenzoato (1.8 g, 7.4 mmol, preparato come descritto in WO 2003048111 da dimetil 5-bromoisoftalato, Alfa Aesar) in metilene cloruro (20 mL) è stata aggiunta una soluzione di dimetilammina 2.0 M in tetraidrofurano (7.4 mL, 15 mmol). Questa miscela è stata posta sotto agitazione per 15 minuti, seguita dall'aggiunta di sodio triacetossiboroidruo (4.7 g, 22 mmol). La miscela risultante è stata posta sotto agitazione per una notte. Una soluzione satura di sodio bicarbonato è stata aggiunta e il prodotto è stato estratto con etil acetato. Gli estratto organici combinati sono stati lavati due volte con acqua, una volta con brine, essiccati su sodio solfato, filtrati e concentrati per ottenere un olio giallo chiaro. Resa: 1.87 g (93%); LC-MS: 272.0, 274.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (dd, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.24 (s, 6H).

Stadio B. Acido 3-bromo-5-[(dimetilammino)metil]benzoico

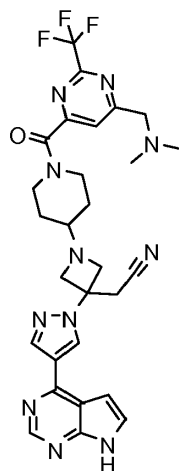


Metil 3-bromo-5-[(dimetilammino)metil]benzoato (0.30 g, 1.1 mmol, dallo Stadio A) è stato sciolto in tetraidrofurano (20 mL) ed è stato aggiunto litio idrossido monoidrato (0.555 g, 13.2 mmol) in acqua (6 mL). Dopo agitazione per 3 ore, la miscela è stata rotoevaporata per rimuovere THF e ridurre il volume di acqua. La miscela è stata diluita con un volume equivalente di acetonitrile e filtrata. Il prodotto è stato purificato attraverso HPLC-MS preparativa (C18 eluendo con un gradiente di MeCN/H₂O contenente lo 0.15% di NH₄OH). Il solvente è stato rimosso dalle frazioni contenenti il prodotto desiderato mediante evaporazione rotante per ottenere un solido bianco. Resa: 0.26 g (91%); LC-MS: 258.0, 260.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.86 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.14 (s, 6H).

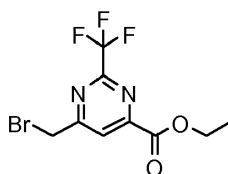
Stadio C. 3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-5-[(dimetilammino)metil] benzonitrile

Ad una soluzione di acido 3-bromo-5-[(dimetilammino)metil]benzoico (31.4 mg, 0.122 mmol, dallo Stadio B) in tetraidrofurano (1.0 mL) è stata aggiunta trietilammina (0.045 mL, 0.32 mmol) e N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio esafluorofosfato (43.2 mg, 0.114 mmol). La miscela è stata pre-agitata per 15 minuti, seguita dall'aggiunta di {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrile (40. mg, 0.081 mmol, preparato come descritto nell'Esempio 1, Stadio H, eccetto per la lavorazione per ottenere la base libera). Dopo agitazione per 2 ore, la miscela di reazione è stata ripartita tra etil acetato e acqua. Lo strato organico è stato lavato a sua volta con acqua, NaOH 0.1N e NaCl sat., essiccato su sodio solfato e concentrato. Il residuo è stato sciolto in N,N-dimetilformamide (1.50 mL) ed è stato aggiunto zinco cianuro (57 mg, 0.49 mmol). La soluzione è stata degassata con un flusso di azoto attraverso la miscela per 10 minuti. E' stato aggiunto tetrakis(trifenilfosfina) palladio(0) (19 mg, 0.016 mmol), e la miscela di reazione è stata riscaldata a 120°C nel microonde per 30 minuti. La miscela di reazione è stata processata fino alla ripartizione tra acqua ed etil acetato. Lo strato di etil acetate è stato lavato per due volte con acqua, una volta con brine, essiccato su sodio solfato e concentrato. Il residuo è stato posto sotto agitazione in una miscela 1:1 di DCM:TFA per 1 ora, poi concentrato. Il residuo è stato ridisciolti in metanolo (1 mL), ed è stata aggiunta etilendiammina (0.2 mL). Una volta completata la deprotezione, il prodotto è stato isolato mediante HPLC-MS preparativa (C18 eluendo con un gradiente di MeCN/H₂O contenente lo 0.15% di NH₄OH). Resa: 11.7 mg (26%); LC-MS: 549.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.15 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 4.14-4.03 (m, 1H), 3.80-3.28 (m, 9H), 3.22-3.02 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.35-1.15 (m, 2H).

Esempio 370. {1-(1-{[6-[(dimetilammino)metil]-2-(trifluorometil) pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrile



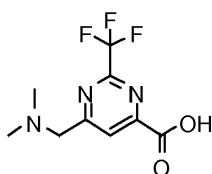
Stadio A. Etil 6-(bromometil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbossilato



Una miscela di etil 6-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbossilato (1.1 g, 4.5 mmol, preparato come descritto in WO 2007/090748), N-bromosuccinimmide (2.86 g, 16.1 mmol) e benzoil perossido (0.21 g, 0.9 mmol) in tetracloruro di carbonio (9 mL) è stata riscaldata in un contenitore sigillato a 100°C per una notte. La miscela è stata diluita con diclorometano (DCM), filtrata e il solvente è stato rimosso sotto vuoto. La purificazione mediante HPLC-MS preparativa (C18 eluendo con un gradiente di MeCN/H₂O contenente lo 0.15% di NH₄OH) ha portato al prodotto, che dopo rimozione del solvente, era un olio.

resa: 0.34 g (24%); LC-MS: 313.0, 315.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.48 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.44 (q, 2H), 1.36 (t, 3H).

Stadio B. Acido 6-[(dimetilammino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbossilico



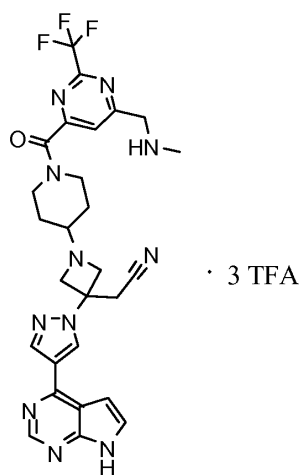
Ad una soluzione di 2.0 M dimetilammina in THF (5.27 mL, 10.5 mmol) è stata aggiunta una soluzione di etil 6-(bromometil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbossilato (0.33 g, 1.0 mmol, dallo Stadio A) in metilene cloruro (5.0 mL). La miscela di reazione è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore, poi concentrata. Il residuo è stato sciolto in tetraidrofurano (20 mL), è stata aggiunta acqua (6 mL), seguita da litio idrossido monoidrato (0.4 g, 10 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione per 1 ora, poi è stata rotoevaporata per rimuovere la maggior parte del THF. Il pH è stato aggiustato a 7 per aggiunta di HCl conc. E' stato aggiunto acetonitrile (10 mL), la miscela è stata filtrata e poi purificata attraverso HPLC-MS preparativa (C18 eluendo con un gradiente di MeCN/H₂O contenente lo 0.15% di NH₄OH) per ottenere il prodotto in forma di un solido giallo chiaro. Resa: 0.153 g (58%); LC-MS: 250.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.02 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.27 (s, 6H).

Stadio C. {1-(1-[[6-[(dimetilammino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrile

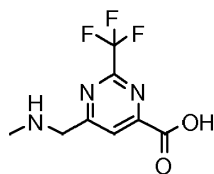
Acido 6-[(Dimetilammino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbossilico (22.8 mg, 0.0913 mmol, dallo Stadio B) è stato sciolto in tetraidrofurano (0.67 mL), e sono stati aggiunti trietilammina (33.9 µL, 0.244 mmol) e N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio esafluorofosfato (32.4 mg, 0.0852 mmol). La miscela è stata posta sotto agitazione per 15 minuti, seguita dall'aggiunta di {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrile (30.0 mg, 0.0609 mmol, preparato come descritto nell'Esempio 1, Stadio H, eccetto la lavorazione per fornire la base libera). Dopo 2 ore, la miscela di reazione è stata ripartita tra etil acetato e acqua. Lo strato organico è stato lavato con acqua, NaOH 0.1N e NaCl sat., essiccato su sodio solfato e concentrato. Il residuo è stato posto sotto agitazione in una miscela 1:1 di DCM:TFA per 1 ora, concentrato, e agitato in metanolo (1 mL) contenente etilendiammina (0.2 mL) finché la deprotezione non è stata completa. La purificazione attraverso HPLC-MS preparativa (C18 eluendo con un gradiente di MeCN/H₂O contenente lo 0.15% di NH₄OH), ha portato al

composto desiderato in forma di una polvere bianca. Resa: 0.014 g (39%); LC-MS: 594.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.14 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 4.07 (ddd, 1H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.63-3.48 (m, 5H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.37-1.18 (m, 2H). ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -69.45 (s, 3F).

Esempio 371. {1-(1-[[6-[(metilammino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile trifluoroacetato



Stadio A. Acido 6-[(metilammino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbossilico



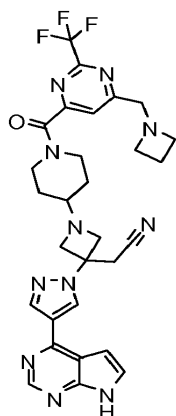
Una soluzione di metilammina (33% peso in etanolo, 1.12 mmol, Aldrich) è stata aggiunta a piccole porzioni ad una soluzione di etil 6-(bromometil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbossilato (0.150 g, 0.321 mmol, Esempio 5, Stadio A) in metilene cloruro (3.0 mL), finché la reazione non è stata completa. Il solvente è stato rimosso sotto

vuoto. Il residuo è stato sciolto in tetraidrofurano (7.0 mL) e sono stati aggiunti acqua (2.0 mL), e litio idrossido monoidrato (0.135 g, 3.21 mmol). Dopo un tempo di reazione di 5 minuti, la miscela è stata trattata con HCl 1N per aggiustare il pH a 7, poi è stata purificata utilizzando HPLC-MS preparativa (C18 eluendo con un gradiente di MeCN/H₂O contenente lo 0.15% di NH₄OH). LC-MS: 236.1 (M+H)⁺.

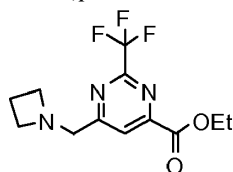
Stadio B. {1-(1-[[6-[(metilammino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrile

N,N,N',N'-Tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uranio esafluorofosfato (32.4 mg, 0.0852 mmol) è stato aggiunto ad una miscela di acido 6-[(metilammino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbossilico (21.5 mg, 0.0913 mmol, dallo Stadio A), {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrile (30.0 mg, 0.0609 mmol, preparato come descritto nell'Esempio 1, Stadio H, eccetto per la lavorazione per fornire la base libera) e trietilammina (33.9 µL, 0.244 mmol) in acetoneitrile (0.30 mL) e THF (0.67 mL) e la miscela di reazione è stata posta sotto agitazione per una notte. La miscela di reazione è stata ripartita tra etil acetato e acqua. Lo strato organico è stato separato ed è stato lavato in successione con acqua, NaOH 0.1N e NaCl sat., essiccato su sodio solfato, filtrato e concentrato. Il residuo è stato poi posto sotto agitazione in una miscela 1:1 di DCM:TFA per 1 ora, concentrato, e successivamente agitato con etilendiammina (0.2 mL) in metanolo (1 mL) finché la deprotezione non è stata completa. La purificazione prima attraverso HPLC-MS preparativa (C18 eluendo con un gradiente di MeCN/H₂O contenente lo 0.15% di NH₄OH) poi ancora eluendo con MeCN/H₂O contenente lo 0.1% di TFA ha portato al prodotto desiderato nella forma di un sale trifluoroacetato. Resa: 0.0015 g (3%); LC-MS: 580.4 (M+H)⁺.

Esempio 372. {1-(1-[[6-(azetidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrile

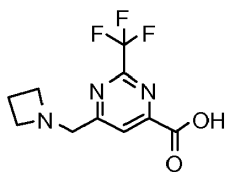


Stadio A. Etil 6-(azetidina-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbossilato



Azetidina (0.110 mL, 1.6 mmol, Aldrich) è stata aggiunta ad una soluzione di etil 6-(bromometil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbossilato (0.78 g, 1.1 mmol, preparato come nell'Esempio 376, Stadio A) in DCM (11 mL). Dopo agitazione per 20 minuti, è stata aggiunta ulteriore azetidina (0.10 mL, 1 mmol). Dopo 10 minuti, i reagenti e i solventi in eccesso sono stati rimossi sotto vuoto. La cromatografia flash, eluendo con un gradiente di 0-5% di MeOH in DCM ha portato al prodotto purificato. Resa: 0.29 g (87%); LC-MS: 290.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (s, 1H), 4.52 (q, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.39 (t, 4H), 2.19 (quin, 2H), 1.45 (t, 3H).

Stadio B. Acido 6-(azetidina-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbossilico sale dell'acido cloridrico



· HCl

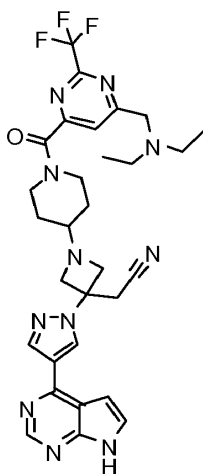
Etil 6-(azetidina-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbossilato (0.34 g, 1.2 mmol, dallo Stadio A) è stato sciolto in THF (6.0 mL) e sono stati aggiunti acqua (1.5 mL) e litio idrossido monoidrato (0.108 g, 2.57 mmol).

Dopo 15 minuti, THF è stato rimosso sotto vuoto e la miscela è stata trattata con una soluzione di HCl 1 N (5.3 mL) e acetonitrile (7.0 mL). La miscela è stata poi filtrata e concentrata per ottenere un solido giallo, resa teorica assunta. LC-MS: 262.1 (M+H)⁺.

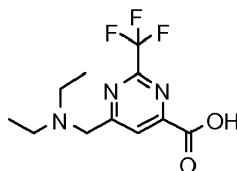
Stadio C. {1-(1-[[6-(azetidina-1-ylmetil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile

{1-Piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile (0.150 g, 0.30 mmol, preparato come descritto nell'Esempio 1, Stadio H, eccetto per la lavorazione per fornire la base libera) è stato aggiunto ad una miscela di acido 6-(azetidina-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbossilico (0.20 g, 0.46 mmol, in forma di sale cloridrato dallo Stadio B), trietilammina (0.255 mL, 1.83 mmol) e N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio esafluorofosfato (0.150 g, 0.396 mmol) in tetraidrofurano (3.0 mL) e DCM (3.0 mL) che era stato pre-agitato per 30 minuti. Dopo agitazione per 2 ore, la miscela di reazione è stata diluita con etil acetato e lavata in successione con acqua, NaOH 0.1 N, e brine. La fase organica è stata essiccata su sodio solfato, filtrata e concentrata. Il residuo è stato sciolto in una miscela 1:1 di DCM:TFA, è stata posta sotto agitazione per 1 ora, concentrata ancora, poi è stata posta sotto agitazione con metanolo (3 mL) contenente etilendiammina (0.2 mL). Dopo che la deprotezione è stata completata, il prodotto è stato purificato mediante HPLC-MS preparativa (C18 eluendo con un gradiente di MeCN/H₂O contenente lo 0.1% di TFA) poi eluendo ancora con MeCN/H₂O contenente lo 0.15% di NH₄OH per ottenere il prodotto desiderato. Resa: 0.043 g (23%); LC-MS: 606.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.15 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.75 (dd, 2H), 3.62-3.44 (m, 5H), 3.31-3.21 (m, 5H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.04 (quin, 2H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.37-1.18 (m, 2H). ¹⁹F NMR (400 MHz, CD₃OD): δ -72.38 (s, 3F).

Esempio 373. {1-(1-[[6-[(dietilammino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}-acetonitrile



Stadio A. Acido 6-[(diethylamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbossilico



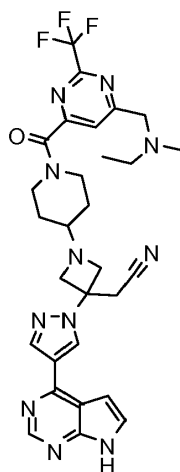
Ad una soluzione di etil 6-(bromometil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbossilato (0.15 g, 0.32 mmol, preparato come in Esempio 5, Stadio A) in metilene cloruro (3.0 mL) è stata aggiunta N-eteletanamina (0.13 mL, 1.3 mmol). Dopo 30 minuti, il solvente è stato rimosso sotto vuoto. L'estere è stato idrolizzato sotto agitazione con litio idrossido monoidrato (0.12 g, 3.0 mmol) in una miscela di tetraidrofurano (5 mL) e acqua (2 mL). Dopo 1 ora, è stato aggiunto goccia a goccia HCl 1N per neutralizzare. La purificazione attraverso HPLC-MS preparativa (C18 eluendo con un gradiente di MeCN/H₂O contenente lo 0.15% di NH₄OH) ha portato il prodotto in forma di un solido giallo chiaro. Resa: 0.050 g (60%); LC-MS: 278.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.97 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.52 (q, 4H), 0.99 (t, 6H).

Stadio B. {1-(1-[[6-[(diethylamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il] carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetoneitrile

{1-Piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetoneitrile (30.0 mg, 0.0609 mmol, preparato come descritto nell'Esempio 1, Stadio H, eccetto

la lavorazione per fornire la base libera) è stato aggiunto ad una miscela di acido 6-[(diethylammino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbossilico (22.8 mg, 0.0822 mmol, dallo Stadio A), trietilammina (33.9 μ L, 0.244 mmol) e N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio esafluorofosfato (28.9 mg, 0.0761 mmol) in tetraidrofurano (0.67 mL), che era stato pre-agitato per 30 minuti. Dopo agitazione per una notte, la miscela di reazione è stata ripartita tra etil acetato e acqua. Lo strato organico è stato lavato in successione con acqua, NaOH 0.1N e NaCl sat., essiccato su sodio solfato, filtrato e concentrato. Il residuo è stato posto sotto agitazione in una miscela 1:1 di DCM:TFA per 1 ora, e i solventi sono stati rimossi sotto vuoto. Il residuo è stato poi posto sotto agitazione con etilendiammina (0.2 mL) in metanolo (1 mL) finché la deprotezione non è stata completa. La purificazione attraverso HPLC-MS preparativa (MeCN/H₂O contenente lo 0.15% di NH₄OH) ha portato al prodotto. Resa: 0.0156 g (41%); LC-MS: 622.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.14 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.06 (ddd, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.75 (d, 2H), 3.62-3.46 (m, 5H), 3.31-3.21 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.55 (q, 4H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.37-1.18 (m, 2H), 0.98 (t, 6H). ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -69.46 (s, 3F).

Esempio 374. {1-(1-[[6-[[etil(metil)ammino]metil]-2-(trifluorometil) pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile



Stadio A. Acido 6-[[etil(metil)ammino]metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbossilico



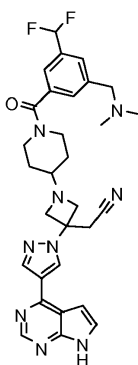
N-metiletanamina (96 μL , 1.1 mmol) è stata aggiunta ad una soluzione di etil 6-(bromometil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbossilato (0.13 g, 0.28 mmol, preparato come nell'Esempio 5, Stadio A) in metilene cloruro (2.6 mL). Dopo agitazione per 30 minuti, il solvente è stato rimosso sotto vuoto. L'estere è stato idrolizzato sotto agitazione con litio idrossido monoidrato (0.12 g, 2.8 mmol) in tetraidrofurano (4 mL) e acqua (2 mL) per 1 ora. E' stato aggiunto goccia a goccia HCl 1N per aggiustare il pH a 7. La purificazione attraverso HPLC-MS preparativa (C18 eluendo con un gradiente di MeCN/H₂O contenente lo 0.15% di NH₄OH) ha portato al prodotto. Resa: 0.043 g (58%); LC-MS: 264.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.03 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.51 (q, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.05 (t, 3H).

Stadio B. {1-(1-{{6-{{etil(metil)ammino}metil}-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrile

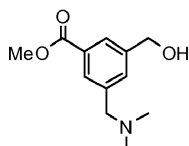
Dopo pre-agitazione una miscela di acido 6-{{etil(metil)ammino}metil}-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbossilico (40.1 mg, 0.152 mmol, dallo Stadio A), trietilammina (56.6 μL , 0.406 mmol) e N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio esafluorofosfato (54.0 mg, 0.142 mmol) in tetraidrofurano (1.1 mL) per 30 minuti, è stato aggiunto {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{{2-(trimetilsilil)etossi}metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrile (50.0 mg, 0.101 mmol, preparato come descritto nell'Esempio 1, Stadio H, eccetto per la lavorazione per fornire la base libera) e la miscela di reazione è stata posta sotto agitazione per una notte. La miscela di reazione è stata ripartita tra etil acetato e acqua. Lo strato organico è stato lavato in successione con acqua, NaOH 0.1N e NaCl sat., essiccato su sodio solfato, filtrato e concentrato. Il prodotto è stato deproteetto agitando prima in una miscela 1:1 di DCM:TFA per 1 ora, seguita da evaporazione e agitazione con etilendiammina (0.2 mL) in metanolo (1 mL) finché la deprotezione non è stata completa. La purificazione attraverso HPLC-MS preparativa (C18 eluendo con un gradiente di MeCN/H₂O contenente lo 0.15% di NH₄OH)

ha portato il prodotto. Resa: 0.025 g (41%); LC-MS: 608.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.14 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 4H), 3.63-3.48 (m, 5H), 3.32-3.21 (m, 1H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.48 (q, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.37-1.18 (m, 2H), 1.03 (t, 3H). ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -69.45 (s, 3F).

Esempio 375. {1-(1-{3-(difluorometil)-5-[(dimetilammino)metil] benzoil}piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile



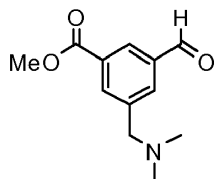
Stadio A. Metil 3-[(dimetilammino)metil]-5-(idrossimetil)benzoato



Ad un contenitore di reazione è stato aggiunto metil 3-bromo-5-(idrossimetil)benzoato (1.2 g, 4.9 mmol, preparato come descritto in WO 2003048111 da dimetil 5-bromoisoftalato, Alfa Aesar), cesio carbonato (4.79 g, 14.7 mmol), dicicloesil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (280 mg, 0.59 mmol, Aldrich), potassio [(dimetilammino)metil] (trifluoro)borato(1-) (0.970 g, 5.88 mmol, Aldrich), palladio acetato (66 mg, 0.29 mmol) e THF:H₂O (10:1, 30 mL). La miscela di reazione è stata degassata con un flusso di azoto per 10 minuti. Il contenitore è stato sigillato e riscaldato a 80°C per 17 ore. La miscela di reazione è stata ripartita tra acqua ed etil acetato. Lo strato organico è stato lavato due volte con acqua. Le porzioni acquose combinate sono state poi

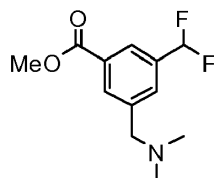
saturate con NaCl, e il prodotto è stato estratto con otto porzioni di DCM. Gli estratti sono stati essiccati su sodio solfato, filtrati e concentrati per ottenere il prodotto in forma di un olio incolore. Resa: 0.37 g (34%); LC-MS: 224.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.24 (s, 6H).

Stadio B. Metil 3-[(dimetilammino)metil]-5-formilbenzoato



Ossido di Manganese(IV) (0.72 g, 8.3 mmol) è stato aggiunto a metil 3-[(dimetilammino)metil]-5-(idrossimetil)benzoato (0.37 g, 1.6 mmol, dallo Stadio A) in toluene (15 mL). La miscela è stata riscaldata a 105°C per 2 ore, quindi raffreddata a temperatura ambiente e filtrata. Il solvente è stato rimosso dal filtrato sotto vuoto per ottenere il prodotto in forma di un olio incolore. Resa: 0.30 g (82%); LC-MS: 222.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.07 (s, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.26 (s, 6H).

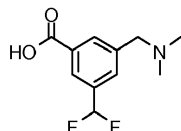
Stadio C. metil 3-(difluorometil)-5-[(dimetilammino)metil]benzoato



Metil 3-[(dimetilammino)metil]-5-formilbenzoato (99 mg, 0.45 mmol, from Stadio B), è stato posto sotto agitazione in DeoxoFluor® (495 µL, 2.69 mmol) contenente etanolo (5 µL, 0.09 mmol) per 24 ore. La reazione è stata fermata per aggiunta goccia a goccia in una soluzione satura ghiacciata di NaHCO₃. Il prodotto è stato isolato mediante estrazione utilizzando DCM. L'estratto organico è stato lavato per due volte con acqua, una volta con brine, è stato essiccato su sodio solfato, filtrato e concentrato per ottenere il prodotto in forma di un olio giallo chiaro che è stato utilizzato senza ulteriore purificazione. Resa: 0.046 g (30%); LC-MS: 244.1

(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 6.68 (t, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 2.25 (s, 6H).

Stadio D. Acido 3-(difluorometil)-5-[(dimetilammino)metil]benzoico



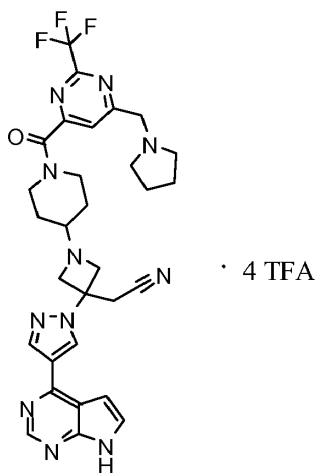
Litio idrossido monoidrato (65.2 mg, 1.55 mmol) in water (0.7 mL) è stato aggiunto ad una soluzione di metil 3-(difluorometil)-5-[(dimetilammino) metil]benzoato (45 mg, 0.13 mmol, dallo Stadio C) in tetraidrofurano (2 mL). Per agitazione per 3.5 ore, la miscela è stata trattata con HCl 1N per aggiustare il pH a 7, poi THF è stato rimosso mediante evaporazione rotante. Acetonitrile è stato aggiunto per fare una miscela 1:1 ACN:acqua, la miscela è stata filtrata, e il filtrato è stato purificato attraverso HPLC-MS preparativa (C18 eluendo con un gradiente di MeCN/H₂O contenente lo 0.15% di NH₄OH) per ottenere il prodotto in forma di un solido bianco. Resa: 0.030 g (100%); LC-MS: 230.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.95 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.15 (s, 6H).

Stadio E. {1-(1-{3-(difluorometil)-5-[(dimetilammino)metil] benzoil} piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]} azetidina-3-il} acetone nitrile

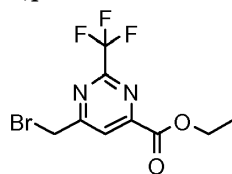
Una miscela di acido 3-(difluorometil)-5-[(dimetilammino)metil]benzoico (14.0 mg, 0.0609 mmol, dallo Stadio D), trietilammina (28.3 μL, 0.203 mmol) e N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio esafluorofosfato (21.2 mg, 0.0558 mmol) in tetraidrofurano (0.56 mL) è stata posta sotto agitazione per 15 minuti. E' stato aggiunto {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]}azetidina-3-il} acetone nitrile (25.0 mg, 0.0507 mmol, preparato come descritto nell'Esempio 1, Stadio H, eccetto per la lavorazione per fornire la base libera) e la miscela di reazione è stata posta sotto agitazione per 2 ore. La miscela di reazione è stata ripartita tra etil acetato e acqua. La porzione organica è stata lavata con acqua, NaOH 0.1N e NaCl sat., essiccata su sodio solfato, filtrata e concentrata. Il residuo è stato posto sotto agitazione in 1:1 DCM:TFA per 1 ora, i solventi sono stati rimossi sotto vuoto, e il residuo risultante

è stato posto sotto agitazione in metanolo (1 mL) contenente etilendiammina (0.2 mL) finché la deprotezione non è stata completa. La purificazione attraverso HPLC-MS preparativa (C18 eluendo con un gradiente di MeCN/H₂O contenente lo 0.15% di NH₄OH) ha portato al prodotto in forma di una polvere bianca. Resa: 0.012 g (40%); LC-MS: 574.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.09 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.17-4.03 (m, 1H), 3.75 (d, 2H), 3.62-3.25 (m, 7H), 3.22-3.03 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 1.85-1.55 (m, 2H), 1.33-1.12 (m, 2H).

Esempio 376. {1-(1-[[6-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il] carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrile (sale trifluoroacetato: 4 TFA)



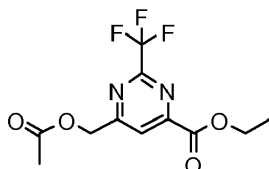
Stadio A. Etil 6-(bromometil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbossilato



Una soluzione di etil 6-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbossilato (2.00 g, 8.54 mmol, preparato come descritto in WO2007/090748) in acido acetico (12 mL) è stata trattata con bromo (1.36 g, 8.54 mmol) e la miscela di reazione è stata riscaldata a 80°C in un contenitore sigillato per 30 minuti, al termine dei quali si era decolorata. La miscela contenete materiale di partenza non reagito, il prodotto desiderato e prodotto ultra

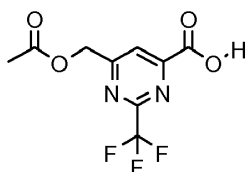
bromurato, è stata rotoevaporata e azeotropizzata per una volta con toluene. La percentuale in peso del componente desiderato è stata determinata mediante NMR e la miscela utilizzata senza ulteriore purificazione. Resa: 1.62 g (61%); LC-MS: 313.0, 315.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.54 (q, 2H), 1.46 (t, 3H).

Stadio B. Etil 6-[(acetilossi)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbossilato



Etil 6-(bromometil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbossilato (1.62 g, 5.17 mmol, dallo Stadio A) è stato sciolto in acetonitrile (15 mL) ed è stato aggiunto sodio acetato (2.8 g, 34 mmol). La miscela è stata riscaldata a 80°C per 4 ore, poi lasciata a temperatura ambiente per una notte. L'acetonitrile è stato rimosso sotto vuoto. Il residuo è stato ripartito tra acqua ed etil acetato e lo strato acquoso è stato estratto con due ulteriori porzioni di etil acetato. Gli estratti combinati sono stati lavati con acqua, poi con brine, essiccati su sodio solfato, filtrati e concentrati. La cromatografia flash, eluendo con un gradiente 0-60% etil acetato/esano ha portato al prodotto purificato. Resa: 0.95 g (63%); LC-MS: 293.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.53 (q, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.46 (t, 3H).

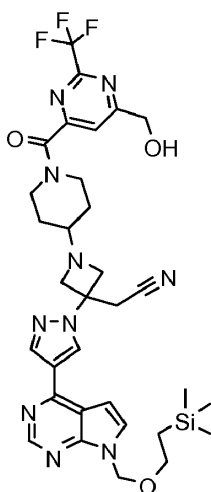
Stadio C. Acido 6-[(acetilossi)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbossilico



Una soluzione di etil 6-[(acetilossi)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-carbossilato (0.95 g, 3.2 mmol, dallo Stadio B) in tetraidrofurano (8.7 mL) a 0°C è stata trattata con litio idrossido monoidrato (140 mg, 3.2 mmol) in acqua (1.3 mL). La miscela di reazione è stata posta sotto agitazione per 15 minuti, poi è stata trattata con HCl 1N a pH~4 mentre era ancora nel bagno di ghiaccio. THF è stato rimosso dalla miscela sotto vuoto. Il prodotto è stato estratto prima con etil acetato, poi con diverse porzioni di isopropanolo al 10% in CHCl₃, incluso

3.87-3.72 (m, 3H), 3.64 (dd, 2H), 3.55 (dd, 2H), 3.48-3.35 (m, 3H), 3.29 (ddd, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.92-1.73 (m, 2H), 1.61-1.43 (m, 2H), 0.92 (dd, 2H), -0.06 (s, 9H).

Stadio E. {1-(1-[[6-(idrossimetil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etossi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il]acetonitrile

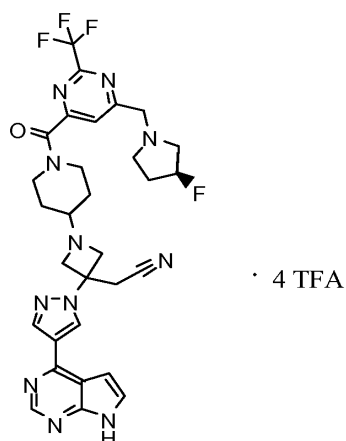


Ad una soluzione di [6-[[4-(3-(cianometil)-3-[4-(7-[[2-trimetilsilil) etossi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il]carbonil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]metil acetato (0.85 g, 1.15 mmol, dallo Stadio D) in THF (16 mL) a temperatura ambiente è stata aggiunta una soluzione di litio idrossido monoidrato (0.072 g, 1.7 mmol) in acqua (4 mL). La miscela di reazione è stata posta sotto agitazione per 45 minuti, poi è stata neutralizzata per aggiunta di HCl 1N e il prodotto è stato estratto con etil acetato. Gli estratti sono stati combinati ed essiccati su sodio solfato, decantati e concentrati per ottenere una schiuma gialla, che è stata utilizzata senza ulteriore purificazione. Resa: 0.72 g (90%); LC-MS: 697.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.86 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.28-4.17 (m, 1H), 3.89-3.71 (m, 3H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.55 (dd, 2H), 3.47-3.34 (m, 3H), 3.33-3.21 (m, 1H), 2.68-2.53 (m, 1H), 1.93-1.68 (m, 2H), 1.60-1.41 (m, 2H), 0.92 (dd, 2H), -0.06 (s, 9H).

Stadio F. {1-(1-[[6-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il]acetonitrile (sale trifluoroacetato: 4 TFA)

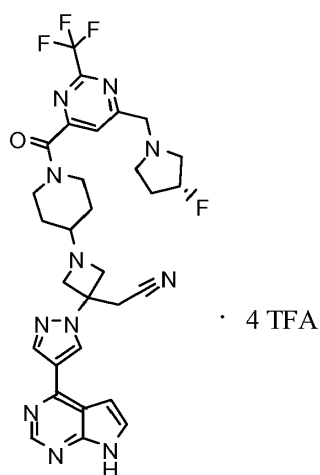
Ad una soluzione di {1-(1-{{6-(idrossimetil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)-3-[4-(7-{{2-(trimetilsilil)etossi}metil}}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile (0.030 g, 0.043 mmol, dallo Stadio E) e trietilammina (0.015 mL, 0.11 mmol) in metilene cloruro (1 mL) a 0°C è stato aggiunto metansolfonil cloruro (0.006 mL, 0.08 mmol). La miscela di reazione è stata lasciata intiepidirsi a temperatura ambiente immediatamente dopo l'aggiunta di mesil cloruro (MsCl). Quando la formazione del mesilato è stata confermata essersi completata, la soluzione di mesilato è stata aggiunta ad una miscela di pirrolidina (0.017 mL, 0.20 mmol, Aldrich) e poche gocce di trietilammina in DCM (0.2 mL). La miscela della reazione di sostituzione è stata riscaldata a 40°C per 30 minuti. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente ed è stato aggiunto acido trifluoroacetico (1 mL). Dopo agitazione per 1 ora, i solventi sono stati rimossi sotto vuoto e sostituiti con metanolo (1 mL) ed etilendiammina (0.2 mL). Dopo agitazione per 30 minuti, il prodotto è stato purificato mediante HPLC-MS preparativa (Waters SunFire C18, dimensioni delle particelle 5 µm, 30 x 100 mm, eluendo con un gradiente 5-23% di MeCN in H₂O contenente lo 0.1% di TFA in 12 minuti). Resa: 0.012 g (25%); LC-MS: 620.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.10 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.95 (d, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.77-4.66 (m, 3H), 4.02 (d, 1H), 3.95-3.15 (m, 8H), 3.12-2.99 (m, 1H), 2.31-2.03 (m, 6H), 1.77-1.51 (m, 2H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): δ -72.21 (s, 3F), -77.61 (s, 12F).

Esempio 377. {1-(1-{{6-{{[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil}}-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile (sale trifluoroacetato: 4 TFA)



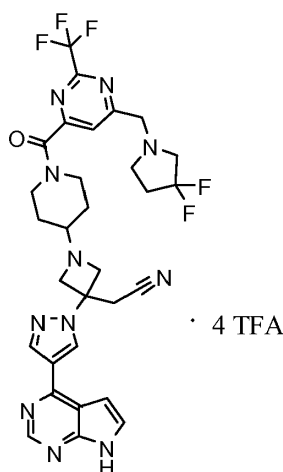
Preparato alla maniera dell'Esempio 376, utilizzando (3S)-3-fluoropirrolidina cloridrato (0.050 g, 0.40 mmol, Aldrich) e trietilammina in eccesso nello Stadio F, e si è riscaldato per 24 ore a 40°C. Resa: 0.012 g (26%); LC-MS: 638.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.05 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 5.50 (d, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.85 (d, 2H), 4.74-4.57 (m, 3H), 4.06-3.65 (m, 7H), 3.60-3.45 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 1H), 3.15-3.02 (m, 1H), 2.58-2.36 (m, 2H), 2.22 (d, 1H), 2.10 (d, 1H), 1.75-1.49 (m, 2H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): δ -72.24 (s, 3F), -77.59 (s, 12F), -175.45 (br, 1F).

Esempio 378. 1-(1-([6-([[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrile (sale trifluoroacetato: 4 TFA)



Preparato nella maniera dell'Esempio 376, utilizzando (3R)-3-fluoropirrolidina cloridrato (0.025 g, 0.20 mmol, Oakwood). Resa: 0.012 g (26%); LC-MS: 638.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.04 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 5.50 (d, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.84 (d, 2H), 4.74-4.54 (m, 3H), 4.07-3.62 (m, 7H), 3.59-3.44 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.15-3.03 (m, 1H), 2.58-2.37 (m, 2H), 2.21 (d, 1H), 2.09 (d, 1H), 1.75-1.49 (m, 2H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): δ -72.24 (s, 3F), -77.55 (s, 12F), -175.47 (br, 1F).

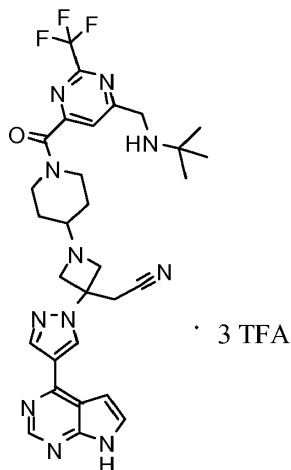
Esempio 379. {1-(1-[[6-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetoneitrile (sale trifluoroacetato: 4 TFA)



Preparato nella maniera dell'Esempio 376, utilizzando 3,3-difluoropirrolidina cloridrato (0.050 g, 0.40 mmol, Matrix) e trietilammina in eccesso nello Stadio F, e si è riscaldato per 24 ore a 40°C. Resa: 0.012 g (25%); LC-MS: 656.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.07 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.95-4.87 (m, 2H), 4.76-4.62 (m, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.65-3.50 (m, 1H), 3.40-3.14 (m, 5H), 3.12-2.99 (m, 1H), 2.44 (tt, 2H), 2.10 (d, 1H), 1.62 (dddd, 2H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): δ -72.33 (s, 3F), -77.64 (s, 12F), -95.48 (tt, 2F).

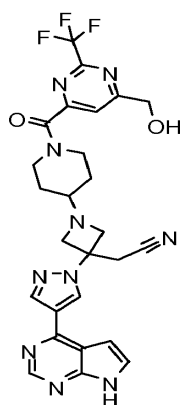
Esempio 380. {1-(1-[[6-[(tert-butilammino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il] carbonil]piperidin-4-il)-

3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetoneitrile (sale trifluoroacetato: 3 TFA)



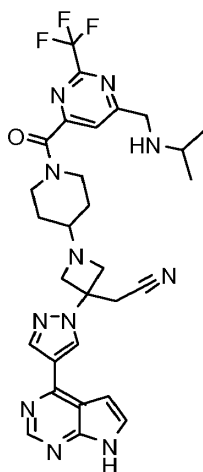
Preparato nella maniera dell'Esempio 376, utilizzando tert-butilammina (0.050 mL, 0.48 mmol, Aldrich) e trietilammina in eccesso nello Stadio F, e si è riscaldato per 24 ore a 40°C. Resa: 0.012 g (28%); LC-MS: 622.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.01 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.77 (d, 2H), 4.71-4.61 (m, 3H), 4.56 (d, 2H), 3.95 (br d, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.56-3.39 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.17-3.04 (m, 1H), 2.19 (br d, 1H), 2.07 (br d, 1H), 1.73-1.52 (m, 2H), 1.49 (s, 9H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): δ -72.02 (s, 3F), -77.47 (s, 9F).

Esempio 381. {1-(1-[[6-(idrossimetil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il] carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidina-3-il]acetoneitrile



Litio idrossido monoidrato (3.6 mg, 0.085 mmol) in water (0.10 mL) è stato aggiunto ad una soluzione di [6-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidini-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]metil acetate (21 mg, 0.028 mmol, dall'Esempio 376, Stadio D) in tetraidrofurano (0.40 mL). La miscela è stata posta sotto agitazione per 15 minuti ed è stata poi trattata con HCl 1N per neutralizzare. Il solvente è stato poi rimosso sotto vuoto. Il residuo è stato posto sotto agitazione in una soluzione 1:1 di TFA/DCM per 1 ora, poi i solventi sono stati rimossi sotto vuoto ancora una volta. Il residuo è stato ridisciolti in MeOH (1 mL) ed è stata aggiunta etilendiammina (0.2 mL). Quando la deprotezione è stata completata, il prodotto è stato purificato attraverso HPLC-MS preparativa (C18 eluendo con un gradiente di MeCN/H₂O contenente lo 0.15% di NH₄OH). Resa: 0.004 g (25%); LC-MS: 567.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.14 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 5.94 (br s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.75 (dd, 2H), 3.63-3.46 (m, 5H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.17-3.07 (m, 1h), 2.61-2.53 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.37-1.18 (m, 2H). ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -69.46 (s, 3F).

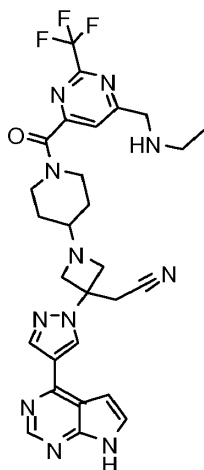
Esempio 382. {1-(1-[[6-[(isopropilammino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il] carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidini-3-il}acetonitrile



Metansolfonil cloruro (2.8 μL, 0.036 mmol) in metilene cloruro (0.20 mL) è stato aggiunto ad una miscela di {1-(1-[[6-(idrossimetil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7-{[2-

(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile (21 mg, 0.030 mmol, preparato come nell'Esempio 376, Stadio E) e trietilammina (8.4 μ L, 0.060 mmol) in metilene cloruro (1.0 mL) a 0°C. Dopo 15 minuti, è stata aggiunta 2-propanammina (20 μ L, 0.3 mmol). La miscela è stata poi riscaldata a 40°C. Dopo 1.5 ore, è stata aggiunta ulteriore 2-propanammina (20 μ L, 0.3 mmol, Aldrich) e la miscela di reazione è stata riscaldata per un tempo totale di 3 ore a questa temperatura. La miscela è stata concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato posto sotto agitazione per 1 ora in una miscela 1:1 di TFA/DCM, poi concentrato ancora. Il residuo è stato ridisciolti in MeOH (1.0 mL) ed è stata aggiunta etilendiammina (0.2 mL). Il prodotto è stato purificato attraverso HPLC-MS preparativa (C18 eluendo con un gradiente di MeCN/H₂O contenente lo 0.15% di NH₄OH). Resa: 11.6 mg (63%); LC-MS: 608.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.15 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.75 (dd, 2H), 3.63-3.45 (m, 5H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.75 (septet, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.36-1.19 (m, 2H), 1.01 (d, 6H). ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -69.46 (s, 3F).

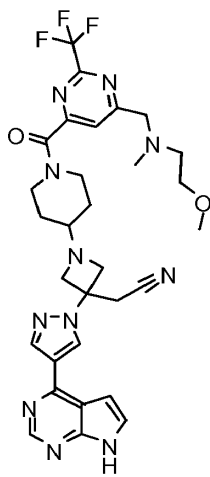
Esempio 383. {1-(1-[[6-[(etilammino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il] carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidin-3-il}acetonitrile



Preparato con il metodo dell'Esempio 382, utilizzando etilammina (0.10 mL, 1.8 mmol, Aldrich) e conducendo la reazione di sostituzione a temperatura ambiente per 1 ora. Resa: 8.4 mg (47%); LC-MS: 594.2 (M+H)⁺. ¹H

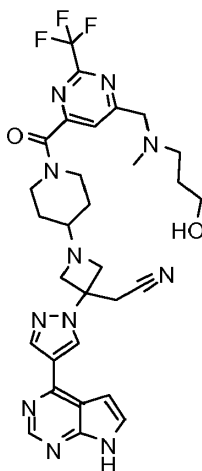
NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.13 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.13-4.02 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.75 (dd, 2H), 3.62-3.46 (m, 5H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 3H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.37-1.18 (m, 2H), 1.04 (t, 3H). ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -69.45 (s, 3F).

Esempio 384. {1-(1-{{6-[[2-(2-metossietil)(metil)ammino]metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile



Preparato nella maniera dell'Esempio 382, utilizzando 2-metossi-N-metiletaneammina (0.077 g, 0.86 mmol, Oakwood) e la sostituzione condotta in un reattore sigillato a 60°C per 7 ore. Resa: 0.007 g (26%); LC-MS: 638.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.32-4.23 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.85-3.73 (m, 4H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.54 (t, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.27-3.17 (m, 1H), 2.71 (t, 2H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.52-1.38 (m, 2H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): δ -72.34 (s, 3F).

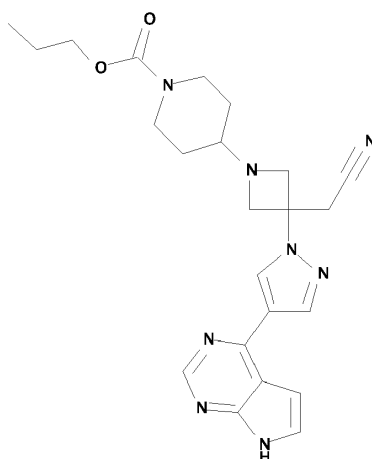
Esempio 385. {1-(1-{{6-[[3-idrossipropil)(metil)ammino]metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile



Preparato alla maniera dell'Esempio 382, utilizzando 3-(metilammino)propanolo (0.038 g, 0.43 mmol, TCI America) e la sostituzione condotta a 40°C per 1 ora.

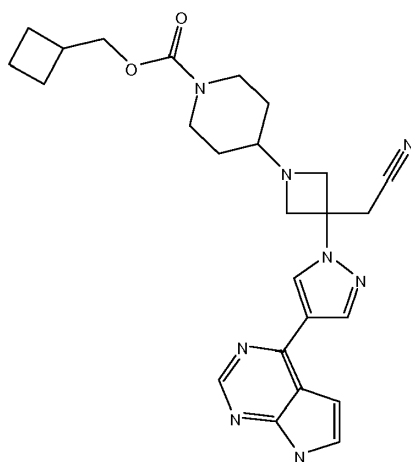
resa: 0.007 g (26%); LC-MS: 638.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.33-4.23 (m, 1H), 3.86-3.74 (m, 6H), 3.74-3.66 (m, 1H), 3.63 (t, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.38-3.18 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.59 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.75 (tt, 2H), 1.52-1.39 (m, 2H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): δ -71.88 (s, 3F).

Esempio 386. propil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-carbossilato



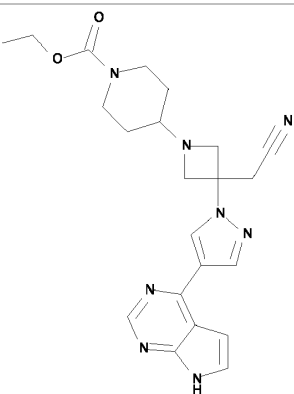
Una soluzione di {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrile (0.010 g, 0.020 mmol) e propil cloroformiato (3.0 μ L, 0.026 mmol) in metilene cloruro (1 mL, 20 mmol) è stata posta sotto agitazione per 1.5 ore. E' stato aggiunto TFA, 1 mL. Dopo 1 ora, il solvente è stato rimosso per evaporazione rotante per dare un olio. L'olio è stato sciolto in 1mL di MeOH e sono stati aggiunti 50 microL di etilendiammina. Dopo 1 ora, la reazione è stata purificata mediante prep-HPLC (pH10) utilizzando una colonna Waters XBridge C18, dimensioni delle particelle 5 μ m, 19x100mm; sistema fase mobile: acquoso (0.1 % NH_4OH)/acetonitrile; portata: 30 mL/min; gradiente di separazione: 40-60% B in 5 min per dare 5.3 mg di un solido bianco (58%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.13 (1H, br); 8.83 (1H, s); 8.7 (1H, s); 8.42 (1H, s); 7.61 (1H, m); 7.05 (1H, m); 3.95 (2H, t); 3.75 (4H, m); 3.55 (4H, m); 3.0 (2H, br); 2.43 (1H, m); 1.65 (2H, m); 1.58 (2H, m); 1.15 (2H, m); 0.95 (3H, t). LCMS (M+1): 449.

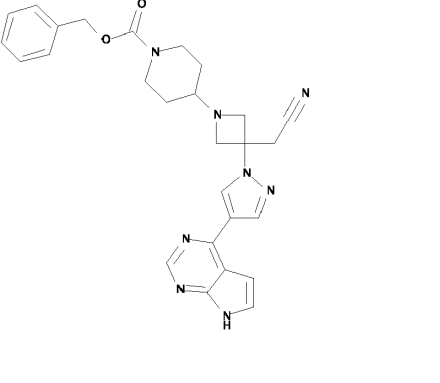
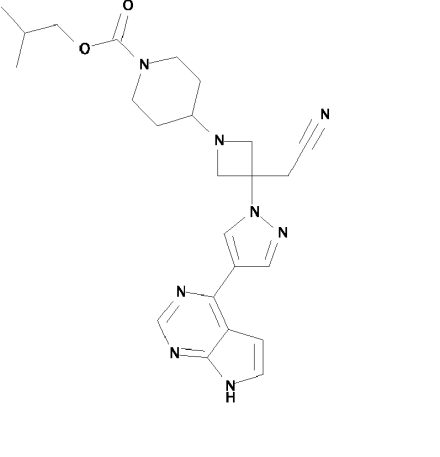
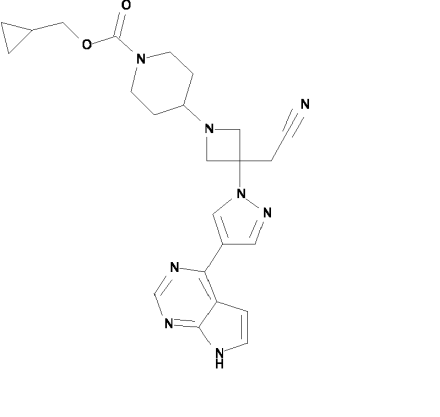
Esempio 387. ciclobutilmetil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-carbossilato

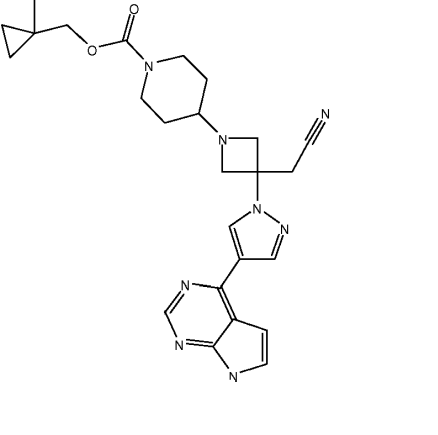
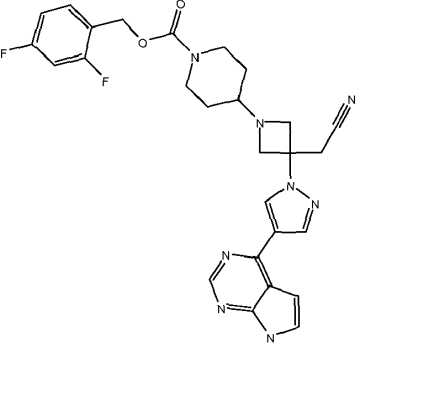
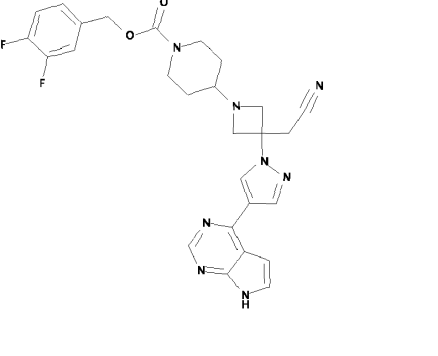


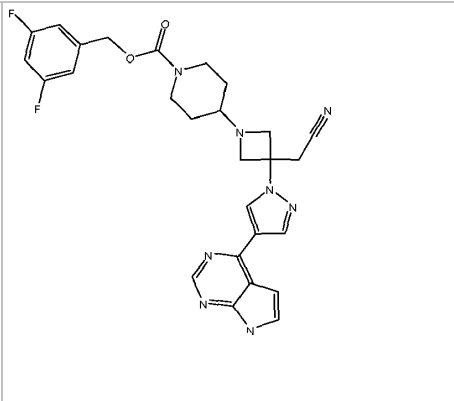
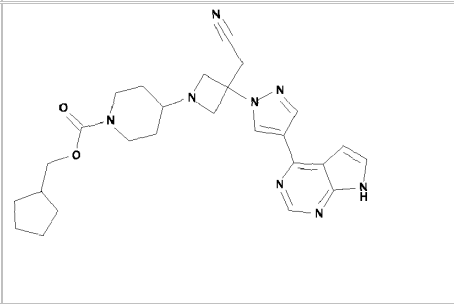
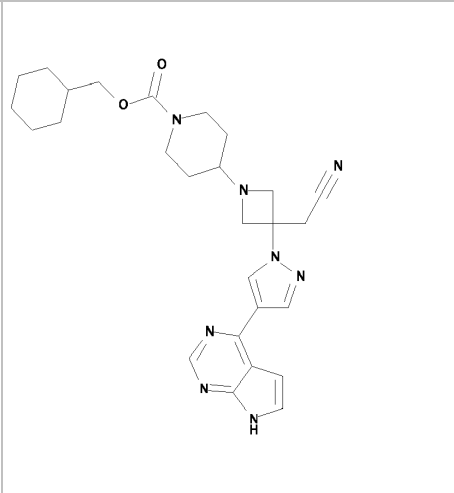
Ad una soluzione di ciclobutilmetanolo (11 μ L, 0.12 mmol) in metilene cloruro (1 mL, 20 mmol) è stato aggiunto fosgene 2.02 M in toluene (0.045 mL, 0.091 mmol). Dopo agitazione per 2 ore, sono stati aggiunti {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etossi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidini-3-il}acetonitrile (0.020 g, 0.040 mmol) e N,N-diisopropiletilammina (0.040 mL, 0.23 mmol) e l'agitazione è stata proseguita per una notte. Il solvente è stato rimosso mediante evaporazione rotante per dare un olio. L'olio è stato poi sciolto in 1 mL di metanolo e sono stati aggiunti 100 μ L di etilendiammina. Dopo 1 ora, la miscela di reazione è stata purificata mediante prep-HPLC (pH10) utilizzando una colonna Waters XBridge C18, dimensioni delle particelle 5 μ m, 19x100mm; sistema fase mobile: acquoso (0.1 % NH_4OH)/acetonitrile; portata: 30 mL/min; gradiente di separazione: 40-60% B in 5 min per dare 15 mg di un solido bianco (78%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.08 (1H, br); 8.75 (1H, s); 8.62 (1H, s); 8.35 (1H, s); 7.55 (1H, m); 7.0 (1H, m); 3.9 (2H, d); 3.65 (4H, m); 3.5 (4H, m); 2.9 (2H, br); 2.38 (1H, m); 1.91 (2H, m); 1.77 (2H, m); 1.61 (5H, m); 1.03 (2H, m). LCMS (M+1): 475.

I seguenti composti sono stati preparati con metodi analoghi a quelli negli Esempi 386-387.

Es.	Struttura	Nome	MS (M+H)
388		etil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidini-1-il}piperidin-1-carbossilato	435

<p>389</p>		<p>benzil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-carbossilato</p>	<p>497</p>
<p>390</p>		<p>isobutil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-carbossilato</p>	<p>463</p>
<p>391</p>		<p>ciclopropilmetil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-carbossilato</p>	<p>461</p>

<p>392</p>		<p>(1-metilciclopropil)metil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-carbossilato</p>	<p>475</p>
<p>393</p>		<p>2,4-difluorobenzil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-carbossilato</p>	<p>533</p>
<p>394</p>		<p>3,4-difluorobenzil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-carbossilato</p>	<p>533</p>

395		3,5-difluorobenzil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il} piperidin-1-carbossilato	533
396		cicloptilmetil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-carbossilato	547
397		cicloesilmetil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-carbossilato	561

Es. N.	¹ H NMR
388	(DMSO): δ 8.8 (1H, s); 8.68 (1H, s); 8.4 (1H, s); 7.6 (1H, d); 7.02 (1H, d); 4.0 (2H, q); 3.75 (4H, m); 3.55 (4H, m); 2.95 (2H, m); 2.4 (1H, m); 1.62 (2H, m); 1.18 (3H, t); 1.1 (2H, m)

389	(DMSO): δ 12.08 (1H, br); 8.8 (1H, s); 8.68 (1H, s); 8.40 (1H, s); 7.6 (1H, d); 7.35 (5H, m); 7.02 (1H, d); 5.03 (2H, s); 3.75 (4H, m); 3.57 (4H, m); 3.0 (1H, m); 2.42 (2H, m); 1.6 (2H, m); 1.14 (2H, m)
394	(DMSO): δ 12.08 (1H, br); 8.78 (1H, s); 8.62 (1H, s); 8.37 (1H, s); 7.56 (1H, d); 7.39 (2H, m); 7.16 (1H, m); 7.0 (1H, d); 4.99 (2H, s); 3.7 (4H, m); 3.48 (4H, m); 2.98 (2H, br); 2.38 (1H, m); 1.6 (2H, m); 1.05 (2H, m)
395	(DMSO): δ 12.08 (1H, br); 8.78 (1H, s); 8.62 (1H, s); 8.38 (1H, s); 7.58 (1H, d); 7.13 (1H, m); 7.02 (2H, m); 7.0 (1H, d); 5.0 (2H, s); 3.7 (4H, m); 3.5 (4H, m); 2.98 (2H, br); 2.38 (1H, m); 1.6 (2H, m); 1.1 (2H, m)
396	(DMSO): δ 12.08 (1H, br); 8.77 (1H, s); 8.62 (1H, s); 8.37 (1H, s); 7.55 (1H, m); 7.0 (1H, m); 3.75 (2H, d); 3.65 (4H, m); 3.5 (4H, m); 2.95 (2H, br); 2.38 (1H, m); 2.05 (1H, m); 1.6 (4H, m); 1.46 (4H, m); 1.15 (2H, m); 1.03 (2H, m)
397	(DMSO): δ 12.08 (1H, br); 8.77 (1H, s); 8.62 (1H, s); 8.37 (1H, s); 7.55 (1H, m); 7.0 (1H, m); 3.75 (6H, m); 3.55 (4H, m); 2.95 (2H, br); 2.38 (1H, m); 1.67 (8H, m); 1.15 (5H, m); 0.95 (2H, m)

Esempio 398. Sali cristallini di {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrile

A. *Sale glutarato*: Un pallone è stato caricato con {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrile base libera (37.85 mg, 0.068 mmol, 1 eq) e 2-propanolo (0.6 mL). La miscela di reazione è stata posta sotto agitazione per 15 minuti per dare una soluzione trasparente seguita dall'aggiunta di acido glutarico (12.1 mg, 0.092 mmol, 1.34 eq, Aldrich, Cat G3407). La miscela di reazione è stata posta sotto agitazione per circa 8 minuti per dare un impasto spesso, e continuamente agitata per 5 ore. Il solido è stato raccolto per filtrazione, lavato con eptano ed essiccato per fornire il sale glutarato in forma di cristallo bianco sporco (39.9 mg, 85%, 1796-108).

Il rapporto stechiometrico tra base libera e acido glutarico è stato determinato mediante ^1H NMR come essere 1:1. La cristallinità del sale glutarato è stata confermata mediante XRPD. Il termogramma DSC mostrava

endoterme di fusione, con una T_{inizio} a 206.26°C e una T_{picco} a 207.63°C. Il TGA mostrava una perdita di peso dello 0.037% fino a circa 100°C. L'immagine SEM indicava che il sale glutarato aveva una forma cristallina a bastoncino.

B. Sale citrato: Un reattore è stato caricato con {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile base libera (30.97 mg, 0.056 mmol, 1 eq) ed etanolo (0.5 mL). Alla soluzione trasparente è stato aggiunto acido citrico (11.92 mg, 0.062 mmol, 1.1 equiv.). Dopo che la miscela di reazione è stata posta sotto agitazione per 60 minuti per dare un impasto, l'impasto è stato riscaldato a circa 75°C per 80 minuti e posto sotto agitazione a temperatura ambiente per 4 ore. Il precipitato è stato raccolto per filtrazione, lavato con eptano ed essiccato sotto vuoto per una notte per fornire il sale citrato (38.6 mg, 91.9%) in forma di un solido bianco sporco.

Il rapporto stechiometrico del sale tra base libera e acido citrico è stato determinato mediante $^1\text{H NMR}$ come 1:1. La cristallinità del sale è stata confermata mediante XRPD ed ulteriormente supportata da DSC. Il TGA ha mostrato circa lo 0.57% di perdita di peso fino a circa 100°C. L'immagine SEM indicava che il sale aveva una forma cristallina planare.

C. Sale benzoato: Alla soluzione di {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil) isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrile base libera (31.41 mg, 0.057 mmol, 1 eq) in 2-propanolo (0.5 mL) è stato aggiunto acido benzoico (16.54 mg, 0.135 mmol, 2.39 eq). La soluzione incolore diventa un impasto dopo agitazione per 20 minuti. La miscela è stata posta sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte. Il solido è stato raccolto mediante filtrazione, lavato con eptano (1.5 mL) ed essiccato per una notte sotto vuoto per ottenere il sale benzoato (35 mg, 91.3%) in forma di un solido bianco sporco.

Il rapporto stechiometrico tra base libera e acido benzoico è stato determinato mediante $^1\text{H NMR}$ come essere 1:1. La cristallinità del sale benzoato è stata confermata mediante XRPD. Il termogramma DSC esibiva endoterme di fusione. Il TGA mostrava una perdita di peso dello 0.080% fino a circa 100°C. L'immagine SEM mostrava che il sale benzoato era un cristallo planare.

Utilizzando procedure simili a quelle sopra descritte, si è inoltre trovato che i Sali maleato, salicilato, saccarinato, camsilato, e nicotinato di {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile erano buoni sali cristallini.

Esempio 399. Composizioni farmaceutiche di {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile sale dell'acido adipico

Prototipi di capsule sono stati realizzati utilizzando un processo convenzionale di miscelazione a secco. Le capsule prototipo iniziali sono state preparate con una miscela di 200 mg di peso, sia per capsule da 10 mg sia per capsule da 50 mg. La formulazione della cellulosa microcristallina silicificata è stata scelta in base ai dati di producibilità, dissoluzione e uniformità del contenuto ottenuti su lotti di sviluppo. Il sale dell'acido adipico di 1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrile ("sale dell'acido adipico") potrebbe formarsi come mostrato nell'Esempio 358. La composizione della capsula prototipo con cellulosa microcristallina silicificata è elencata nelle Tabelle A e B sotto.

Tabella A. Componenti e Composizione di capsula da 10 mg

Componenti	Composizione in mg/capsula
Sale dell'acido adipico	12.64*
Cellulosa microcristallina silicificata**	187.36
Capsula dimensione 2 (bianco opaco)	--
Totale	200.0
*Il fattore di conversione del sale è	0.7911
**Comprendente il 98% di cellulosa microcristallina NF e il 2% di biossido di silicio colloidale NF	

Tabella B Componenti e Composizione di capsula da 50 mg

Componente	Composizione in mg/capsula
Sale dell'acido adipico	63.20*

Cellulosa microcristallina silicificata**	136.80
Capsula dimensione 2 (bianco opaco)	--
Totale	200.0

*Il fattore di conversione del sale è 0.7911

**Comprendente il 98% di cellulosa microcristallina NF e il 2% di biossido di silicio colloidale NF

Formula batch per capsule da 10 mg e 50 mg sono mostrate nelle Tabelle C e D. Le capsule sono fatte mediante gli stadi sotto:

1. La quantità richiesta di sale dell'acido adipico e una quantità approssimativamente uguale di cellulosa microcristallina silicificata (SMCC) sono pre-miscelati.
2. La miscela proveniente dallo stadio 1 è fatta passare attraverso un appropriato setaccio (ad esempio da 40 mesh).
3. La rimanente SMCC è sfatta passare attraverso lo stesso setaccio utilizzato nello stadio 2.
4. La SMCC setacciata proveniente dallo stadio 3 è miscelata con la miscela proveniente dallo stadio 2 in un adatto miscelatore (ad esempio un miscelatore Turbula) per circa 5 minuti.
5. Le capsule sono riempite con la miscela fino al peso di riempimento desiderato.

Tabella C. Formula batch per 225 g di miscela per capsule da 10 mg

Componente	g/batch
Sale dell'acido adipico	15.80
Cellulosa microcristallina silicificata**	209.20
Capsula dimensione 2 (bianco opaco)	--
Totale	225.0

Tabella D. Formula batch per 936 g di miscela per capsule da 50 mg

Componente	g/batch
Sale dell'acido adipico	328.66
Cellulosa microcristallina silicificata**	607.34
Capsula dimensione 2 (bianco opaco)	--
Totale	963.0

Esempio A: Saggio *in vitro* su JAK chinasi

I presenti composti sono stati testati per la loro attività inibitoria di obiettivi JAK secondo il seguente saggio *in vitro* descritto in Park et al., *Analytical Biochemistry* 1999, 269, 94-104. I domini catalitici di JAK1 umana (a.a. 837-1142), Jak2 (a.a. 828-1132) e Jak3 (a.a. 781-1124) con una His tag N-terminale sono stati espressi utilizzando baculovirus in cellule di insetto e purificati. L'attività catalitica di JAK1, JAK2 o JAK3 è stata saggiata misurando la fosforilazione di un peptide biotinilato. Il peptide fosforilato è stato rivelato mediante fluorescenza tempo risolta in fase omogenea (HTRF). Le IC₅₀ dei composti sono state misurate per ciascuna chinasi nelle reazioni con 40 microL che contengono l'enzima, ATP e 500 nM di peptide in 50 mM tampone Tris (pH 7.8) con 100 mM NaCl, 5 mM DTT, e 0.1 mg/mL (0.01%) BSA. Per misure di IC₅₀ 1 mM, la concentrazione di ATP nelle reazioni era 1 mM. Le reazioni sono state condotte a temperatura ambiente per 1 ora e poi fermate con 20 µL di EDTA 45 mM, SA-APC 300 nM, Eu-Py20 6 nM in tampone da saggio (Perkin Elmer, Boston, MA). Il legame all'anticorpo marcato con Europio è avvenuto per 40 minuti e il segnale HTRF è stato misurato su un lettore con piastra Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA). Si veda la Tabella 1 per i dati relativi ai composti dell'invenzione.

Tabella 1. Dati IC₅₀ per JAK saggio enzimatico (misurato a 1 mM ATP)

Esempio	JAK1 IC₅₀ (nM)¹	JAK2 IC₅₀ (nM)²	IC₅₀ Rapporto JAK2/JAK1
1	+	++++	24.5
2	+	+++	12.3

3	+	++	11.0
4	++	+++	10.2
5	+	++	12.0
6	+	++	14.3
7	+	+	10.8
8	++	+++	11.0
9	+	++	3.2
10	++	++	4.4
11	++	++	7.2
12	+++	++++	5.2
13	+	++	5.3
14	++	++	3.2
15	++	++	5.3
16	++	++	2.5
17	+++	+++	2.6
18	++	+++	8.8
19	+	+	3.8
20	+	+	4.2
21	++	++	3.2
22	++	++	3.2
23	+	++	6.7

24	+	+	6.6
25	+	++	5.8
26	+	+	3.3
27	++	+++	5.1
28	+	+	8.5
29	+	+	7.2
30	+	+	2.8
31	+	+	1.9
32	+	++	4.4
33	+	+	0.5
34	++	++	6.0
35	+	++	6.9
36	+	+	2.3
37	+	+	2.1
38	+	+	5.7
39	+	+	3.2
40	+	+	4.8
41	+	+	4.9
42	+	+	6.7
43	+	++	5.0
44	+	+	2.9

45	+	++	3.1
46	+	++	6.3
47	+	+	3.7
48	+	++	6.5
49	+	+	6.5
50	+	+	6.9
51	+	+	6.3
52	++	+++	4.4
53	+	++	9.4
54	++	+++	9.1
55	+	++	7.5
56	+	+	8.8
57	++++	++++	3.3
58	+	++	5.0
59	+	+	4.6
60	+	+	1.8
61	++	++	4.2
62	++	+++	6.6
63	+	++	6.1
64	+	+	2.7
65	+	++	4.3

66	++	+++	6.2
67	+	+	4.7
68	++	++	5.3
69	++	++	5.3
70	+	+	3.8
71	+++	+++	4.4
72	+	+	6.6
73	+	+	4.2
74	+	++	3.8
75	+	+	3.4
76	+	+	5.5
77	+	+	5.5
78	+	++	5.4
79	+	+	3.9
80	+	+	4.1
81	+	+	4.2
82	+	+	5.3
83	+	++	5.8
84	+	++	6.5
85	++	++++	15.9
86	+	+++	19.4

87	+	+	0.3
88	++	+	0.9
89	+	+	2.6
90	+	+	1.5
91	+	+	1.7
92	+	+	2.8
93	+	+	1.5
94	++	++	1.0
95	+	+	2.7
96	+	+	0.5
97	++	++	2.2
98	++	+++	3.7
99	++	++	5.6
100	++	+++	6.6
101	++	++++	8.3
102	++	++	4.2
103	++	++	2.5
104	++	++	6.3
105	++	++++	7.2
106	++	++	4.2
107	++	+++	4.1

108	++	++	1.4
109	+++	++	1.1
110	++	++	1.6
111	++	++	2.6
112	++	+++	8.2
113	+++	+++	4.2
114	++	++	1.5
115	+	++	15.7
116	+	++	10.6
117	+	++	10.0
118	+	++	21.5
119	+	++	14.0
120	+	+	2.1
121	+	+	3.8
122	++	++	2.5
123	+	+	3.8
124	+	+	8.4
125	+	++	8.1
126	+	++	6.3
127	++	++	4.3
128	+	++	3.5

129	+	+	7.9
130	+	+	7.1
131	+	++	8.1
132	+	+	5.8
133	+	++	7.9
134	+	++	6.7
135	+	++	7.1
136	++	++++	5.6
137	+++	++++	6.0
138	+	+	13.9
139	+	+	4.4
140	++	++	5.4
141	+	+	6.2
142	+	+	7.4
143	++	++	3.5
144	++	++	3.9
145	++	++	3.6
146	++	++	5.8
147	+	+	6.1
148	+	+	5.7
149	+	++	5.0

150	+	+	7.0
151	++	+++	5.8
152	++	++	4.0
153	+++	++	1.2
154	+	++	22.0
155	++	+++	12.2
156	+	++	11.2
157	+	+++	14.8
158	+	++	12.0
159	+	++	15.0
160	+	++	12.1
161	+	++	12.1
162	+	++	13.6
163	+	++	12.0
164	+	++	13.3
165	++	+++	10.4
166	+	+	5.5
167	+	+	2.0
168	+	+	2.6
169	+	++	5.5
170	+	++	6.9

171	+	++	7.5
172	++	++	4.2
173	++	++	5.7
174	+	+	7.1
175	+	+	3.6
176	+	+	5.1
177	+	+	8.5
178	+	+	6.5
179	++	+++	3.8
180	+	++	4.0
181	+	++	4.9
182	++	++	3.7
183	+	+	3.8
184	+	+	3.9
185	+	++	9.5
186	+	++	5.5
187	+	++	8.8
188	++	++	2.3
189	++	++	3.5
190	+++	+++	2.1
191	+++	++	1.4

192	++	++	3.0
193	+	+	0.5
194	+	+	2.2
195	+++	+++	3.2
196	++	+++	9.9
197	++	++	3.2
198	+	++	4.4
199	+	++	10.0
200	+	++	6.7
201	++	++	3.6
202	+	++	6.4
203	++	+++	8.6
204	+	++	4.0
205	++	++	4.4
206	+	+	1.6
207	+	+	2.5
208	+	++	4.8
209	+	++	19.0
210	+	+	4.3
211	++	++	5.0
212	++	+++	7.8

213	+	++	9.7
214	++	++	2.5
215	+	++	5.7
216	++	++	4.0
217	++	++	5.8
218	+++	+++	2.6
219	++	++	2.4
220	++	+++	4.4
221	++	++	1.3
222	++	++	2.4
223	++	++	5.9
224	+++	+++	2.4
225	+	++	3.8
226	++	++	1.9
227	+	+	7.9
228	+	+	3.9
229	++	+++	6.4
230	++	++++	9.3
231	++	+++	5.1
232	++	+	0.7
233	+++	+++	2.2

234	+	++	4.2
235	++	++	2.5
236	+	+	5.5
237	++	++	2.3
238	+	++	6.8
239	++	++	2.3
240	+	++	8.7
241	+	+	3.8
242	+	++	8.3
243	+++	++++	6.4
244	++	++	1.8
245	++	++	1.5
246	+	++	7.5
247	+	+	5.1
248	+++	++++	5.2
249	++	++	2.1
250	+	++	4.7
251	+	+	4.9
252	++	++	2.3
253	+	+	5.8
254	+	++	3.8

255	++	++	3.2
256	+	++	8.2
257	++	++	4.4
258	+	+	5.0
259	+	+	4.6
260	+	++	7.1
261	++	++++	20.8
262	++	+++	7.4
263	+	+++	12.2
264	++	+++	9.5
265	++	+++	6.6
266	++	+++	6.6
267	++	+++	6.6
268	++	++	3.1
269	+	++	5.0
270	+	+	6.1
271	+	++	7.8
272	++	++	6.5
273	+	+	4.4
274	+	++	9.0
275	++	++	3.1

276	+	+	4.0
277	+	++	9.8
278	+	+	5.6
279	+	+	4.1
280	+	+	7.5
281	+	++	10.0
282	++	++	3.4
283	+	+++	35.6
284	+	++	5.8
285	++	++	5.7
286	+	++	13.1
287	++	+++	6.7
288	+	+	9.0
289	+	++	14.0
290	+++	++++	3.9
291	+	+++	20.3
292	+	++	9.1
293	+	++	3.4
294	++	++++	21.4
295	++	++	5.1
296	+	++	4.6

297	+	+	10.0
298	+++	+++	2.8
299	+++	++++	6.6
300	++	++++	11.7
301	+++	+++	3.3
302	+++	++++	6.5
303	+	+++	19.7
304	+	++	10.3
305	+	+++	16.0
306	++	++	3.5
307	++	+++	8.8
308	+	+++	10.4
309	++	++	5.3
310	+	++	9.0
311	++	++++	11.1
312	++	+++	5.3
313	+	++	14.3
314	+	++	11.0
315	++	+++	16.2
316	+	++	9.5
317	+	++	4.5

318	++	++	4.7
319	+	++	4.0
320	+	++	2.8
321	+	++	3.0
322	+	+	4.7
323	+	+	5.0
324	+	++	5.6
325	++	+++	4.3
326	++	++	1.7
327	++	+++	4.1
328	+	++	12.9
329	++	+++	4.5
330	+	++	6.7
331	+	++	10.8
332	+	+++	19.3
333	++	+++	8.8
334	+++	++++	4.3
335	+	+	2.4
336	+	+	2.9
337	++	++	6.0
338	++	+++	7.4

339	++	++	4.1
340	+++	++	1.4
341	++	+++	3.2
342	+	++	5.7
343	++	+++	5.5
344	+	+++	18.9
345	++	+++	11.9
346	+	++	5.9
347	++	++	2.7
348	+	++	3.2
349	+++	+++	3.3
350	++	++++	15.0
351	+	++	3.8
352	+	++	18.8
353	++	++	5.0
354	++	++	2.1
355	+	+	3.1
356	++	+++	5.8
357	+	++	3.8
358	+	+++	49.2
359	+	++++	59.2

360	+	++++	56.4
361	+	+++	20.9
362	+	+++	22.4
363	+	+++	32.9
364	+	+++	37.8
365	+	++	15.5
366	+	++	68.4
367	+	++	33.8
368	+	++	54.2
369	+	++++	43.8
370	+	+++	55
371	+	+++	65.3
372	+	++	67.3
373	+	++	36.8
374	+	++	50
375	+	++	12.7
376	+	++	69.2
377	+	++	35.7
378	+	++	32.7
379	+	+++	36.9
380	+	++	15.9

381	+	++	20
382	+	++	26.7
383	+	++	30.5
384	+	+++	29.6
385	+	+++	28.9
386	+	++	7.7
387	+	++	9.7
388	++	++	7.6
389	+	++	6.5
390	+	++	8.3
391	++	+++	10.6
392	++	++	5.6
393	+	++	7.1
394	++	+++	11.1
395	+	+++	24.4
396	+	++	7.1
397	+	++	21.7

¹Per JAK1: 5 nM o meno (+); > 5 nM a 20 nM (++); > 20 nM a 30 nM (+++); e > 30 nM (++++)

²Per JAK2: 10 nM o meno (+); > 10 nM a 50 nM (++); > 50 nM a 100 nM (+++); e > 100 nM (++++)

Esempio B: Saggi cellulari

Linee di cellule tumorali dipendenti da citochine e quindi dal segnale di trasduzione JAK/STAT, per la crescita, possono essere piastrate a 6000 cellule per pozzetto (formato di piastra a 96 pozzetti) in RPMI 1640, 10% FBS, e

1 nG/mL dell'appropriata citochina. I composti possono essere aggiunti alle cellule in DMSO/mezzi (concentrazione finale 0.2% di DMSO) e incubati per 72 ore a 37°C, 5% di CO₂. L'effetto del composto sulla vitalità cellulare è stata valutata utilizzando il saggio luminescente per vitalità cellulare CellTiter-Glo (Promega) seguito da quantificazione con TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA). Potenziali effetti off-target dei composti sono misurati in parallelo utilizzando una linea cellulare non-JAK driven con lo stesso readout del saggio. Tutti gli esperimenti sono tipicamente eseguiti in duplicato.

Le suddette linee cellulari possono anche essere utilizzate per esaminare gli effetti dei composti sulla fosforilazione di JAK chinasi o di potenziali substrati downstream come proteine STAT, Akt, Shp2, o Erk. Questi esperimenti possono essere eseguiti a seguito di starvation di citochine per una notte, seguita da una breve pre-incubazione con il composto (2 ore o meno) e stimolazione con citochine di circa 1 ora o meno. Le proteine sono poi estratte dalle cellule ed analizzate con tecniche familiari a coloro che sono esperti nel settore incluse le tecniche Western blotting o ELISA utilizzando anticorpi che possono differenziare tra proteina fosforilata e totale. Questi esperimenti possono far uso di cellule normali o tumorali per investigare l'attività dei composti sulla biologia di sopravvivenza della cellula tumorale o su mediatori della malattia infiammatoria. Ad esempio, riguardo a questi ultimi, citochine come IL-6, IL-12, IL-23, o IFN possono essere utilizzate per stimolare l'attivazione di JAK che risulta nella fosforilazione di proteina(e) STAT e potenzialmente in profili trascrizionali (valutati con array o tecnologia qPCR) oppure nella produzione e/o secrezione di proteine, come IL-17. La capacità dei composti di inibire questi effetti mediati da citochine può essere misurata utilizzando tecniche comuni per coloro che sono esperti del settore.

I presenti composti possono anche essere testati in modelli cellulari progettati per valutare la loro potenza ed attività contro mutanti di JAK, ad esempio, la mutazione JAK2V617F trovata nelle malattie mieloidi proliferative. Questi esperimenti utilizzano spesso cellule citochine dipendenti di linee cellulari ematologiche (ad esempio BaF/3) nelle quali le JAK chinasi wild-type o mutanti sono espresse ectopicamente (James, C., et al. Nature 434:1144-1148; Staerk, J., et al. JBC 280:41893-41899). Risultati includono gli effetti dei composti sulla sopravvivenza cellulare, proliferazione, di proteine fosforilate JAK, STAT, Akt, o Erk.

Certi composti possono essere valutati per la loro attività di inibizione della proliferazione delle cellule T. Tale saggio può essere considerato un secondo saggio di proliferazione guidata da citochine (*i.e.* JAK) ed anche un saggio semplicistico di soppressione immunitaria o di inibizione dell'attivazione immunitaria. Il seguente è un breve riassunto di come possono essere condotti tali esperimenti.

Cellule mononucleari di sangue periferico (PBMCs) sono preparate da campioni di sangue intero umano utilizzando il metodo di separazione di Ficoll Hypaque e cellule T (frazione 2000) possono essere ottenute da PBMCs mediante elutriazione. Cellule T umane isolate di fresco possono essere mantenute nel mezzo di coltura (RPMI 1640 addizionate con 10% di siero fetale bovino, 100 U/ml di penicillina, 100 µg/ml di streptomina) ad una densità di 2×10^6 cellule/ml a 37°C per un periodo fino a 2 giorni. Per l'analisi di proliferazione cellulare stimolata da IL-2, cellule T sono state prima trattate con fitoemagglutina (PHA) ad una concentrazione finale di 10 µg/mL per 72 ore. Dopo aver lavato una volta con PBS, 6000 cellule/pozzetto sono state piastrate in piastre da 96 pozzetti e trattate con i composti testati con diverse concentrazioni nel mezzo di coltura in presenza di 100 U/mL di IL-2 umano (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Israel). Le piastre sono state incubate a 37°C per 72 ore e l'indice di proliferazione è stato valutato utilizzando reagenti luminescenti CellTiter-Glo secondo il protocollo suggerito dai produttori (Promega; Madison, WI).

Esempio C: Efficacia anti-tumorale *in vivo*

I presenti composti possono essere valutati in modelli di tumori umani xenotraplantati in topi immunocompromessi. Ad esempio, una variante tumorigenica della linea cellulare di plasmacitoma INA-6 può essere utilizzata per inoculare topi SCID per via subcutanea (Burger, R., et al. Hematol J. 2:42-53, 2001). Gli animali che portano il tumore possono poi essere randomizzati in gruppi di trattamento con farmaco o di trattamento con veicolante e diverse dosi dei composti possono essere somministrate da qualsiasi numero delle usuali vie incluse la via orale, i.p., o di infusione continua utilizzando pompe impiantabili. La crescita tumorale viene seguita nel tempo utilizzando calibri. Inoltre, campioni di tumore possono essere raccolti in qualsiasi momento dopo l'inizio del trattamento per essere analizzati come descritto sopra (Esempio B) per valutare gli effetti del composto sull'attività di JAK e sulle vie di segnalazione downstream. Inoltre, la selettività del

composto(i) può essere valutata utilizzando modelli di tumore xenotrapiantato che sono guidati da altre chinasi note (ad esempio Bcr-Abl) come il modello di tumore K562.

Esempio D: Test murino di risposta con ipersensibilità ritardata al contatto cutaneo

I presenti composti possono anche essere testati per la loro efficacia (di inibire target JAK) in modelli murini di test di ipersensibilità ritardata guidati da cellule T. La risposta murina con ipersensibilità ritardata al contatto cutaneo (delayed-type hypersensitivity, DTH) è considerato un valido modello clinico di dermatite da contatto, e di altre malattie immunitarie della pelle mediate da linfociti T, come la psoriasi (Immunol Today. 1998 Jan;19(1):37-44). La DTH murina ha in comune diverse caratteristiche con la psoriasi, incluso l'infiltrato immunitario, l'aumento che l'accompagna di citochine infiammatorie, e l'iperproliferazione dei cheratinociti. Inoltre, molte classi di agenti che sono efficaci nel trattamento della psoriasi in studi clinici sono anche efficaci inibitori della risposta DTH nei topi (Agents Actions. 1993 Jan;38(1-2):116-21).

Il Giorno 0 e 1, topi Balb/c sono stati sensibilizzati con un'applicazione topica, sul loro addome rasato con l'antigene 2,4-dinitro-fluorobenzene (DNFB). Il Giorno 5, le orecchie sono state misurate in spessore utilizzando un micrometro da ingegnere. Questa misura è stata registrata ed utilizzata come base. Entrambe le orecchie degli animali sono poi state stimolate mediante una applicazione topica di DNFB per un totale di 20 µL (10 µL sulla pinna interna e 10 µL sulla pinna esterna) ad una concentrazione dello 0.2%. Da 24 a 72 ore dopo la stimolazione, le orecchie sono state misurate ancora. Il trattamento con i composti testati è stato dato nelle fasi di sensibilizzazione e stimolazione (dal giorno -1 al giorno 7) oppure prima di e durante la fase di stimolazione (generalmente dal pomeriggio del giorno 4 al giorno 7). Il trattamento con i composti testati (in diverse concentrazioni) è stato somministrato o per via sistemica o per via topica (applicazione topica del trattamento alle orecchie). L'efficacia dei composti testati è indicata da una riduzione del gonfiore alle orecchie rispetto all'asituazione senza il trattamento. Composti che causano una riduzione del 20% o più sono stati considerati efficaci. In alcuni esperimenti, i topi sono stati stimolati ma non sensibilizzati (controllo negativo).

L'effetto inibitorio (attivazione inibitoria delle vie JAK-STAT) dei composti testati può essere confermato dall'analisi immunostochimica. L'attivazione della via(e) JAK-STAT risulta nella formazione e traslocazione dei

fattori funzionali trascrizionali. Inoltre, l'influsso delle cellule immunitarie e l'aumentata proliferazione dei cheratinociti dovrebbe anche fornire cambiamenti del profilo di espressione unico nell'orecchio che possono essere investigati e quantificati. Sezioni di orecchio fissate in formalina e incorporate nella paraffina (raccolte dopo la fase di stimolazione nel modello DTH) sono state sottoposte ad analisi immunostochimica utilizzando un anticorpo che interagisce specificamente con STAT3 fosforilata (clone 58E12, Cell Signaling Technologies). Le orecchie del topo sono state trattate con composti testati, veicolante, o dexametasone (un trattamento clinicamente efficace per la psoriasi), o senza alcun trattamento, nel modello DTH per confronto. I composti testati e il dexametasone possono produrre cambiamenti trascrizionali simili sia dal punto di vista quantitativo che qualitativo, e sia i composti testati sia il dexametasone possono ridurre il numero di cellule infiltranti. La somministrazione sia sistemica sia topica dei composti testati può produrre effetti inibitori, *i.e.*, la riduzione nel numero di cellule infiltranti e l'inibizione dei cambiamenti trascrizionali.

Esempio E: Attività anti-infiammatoria *in vivo*

I presenti composti possono essere valutati in modelli di roditori e non-roditori progettati per replicare una singola o una complessa risposta infiammatoria. Ad esempio, modelli di roditori di artrite possono essere utilizzati per valutare il potenziale terapeutico dei composti somministrati preventivamente o per terapia. Questi modelli includono, ma non sono limitati, a artrite collagene-indotta in topi o ratti, artrite adiuvante-indotta nel ratto, e artrite indotta da anticorpi anti-collagene. Malattie autoimmuni includono, ma non sono limitate a, sclerosi multipla, diabete di tipo I mellito, uveoretinite, tiroidite, miastenia gravis, nefropatie da immunoglobuline, miocardite, sensibilizzazione delle vie respiratorie (asma), lupus, o colite possono anche essere utilizzati per valutare il potenziale terapeutico dei presenti composti. Questi modelli sono ben stabiliti nella comunità scientifica e sono familiari per coloro che sono esperti del settore (Current Protocols in Immunology, Vol 3., Coligan, J.E. et al, Wiley Press.; Methods in Molecular Biology: Vol. 225, Inflammation Protocols., Winyard, P.G. and Willoughby, D.A., Humana Press, 2003.).

Esempio F: Modelli animali per il trattamento di Occhio Secco, Uveite, e Congiuntivite

Agenti possono essere valutati in uno o più modelli preclinici di occhio secco noti a coloro che sono esperti del

settore inclusi, ma non limitati a, modello di coniglio della ghiandola lacrimale con concanavalina A (ConA), modello di topo con scopolamina (sottocutanea o transdermica), il modello di ghiandola lacrimale di topo con Botulinum, o uno qualsiasi degli svariati modelli spontanei di roditore autoimmune che risulta in disfunzioni della ghiandola lacrimale (ad esempio NOD-SCID, MRL/lpr, o NZB/NZW) (Barabino et al., *Experimental Eye Research* 2004, 79, 613-621 e Schrader et al., *Developmental Ophthalmology*, Karger 2008, 41, 298-312). Risultato finale in questi modelli può includere istopatologia delle ghiandole lacrimali e dell'occhio (cornea, ecc.) ed eventualmente il classico test di Schirmer o le sue versioni modificate (Barabino et al.) che misurano la produzione di lacrime. L'attività può essere valutata mediante dosaggio per multiple vie di somministrazione (ad esempio sistemica o topica) che può iniziare prima di o dopo che si manifesta la malattia misurabile.

Agenti possono essere valutati in uno o più modelli preclinici di uveite noti a coloro che sono esperti del settore. Questi includono, ma non sono limitati a, modelli di uveite autoimmune sperimentale (EAU) e uveite indotta da endotossine (EIU). Gli esperimenti EAU possono essere condotti nel coniglio, nel ratto, o nel topo e possono prevedere immunizzazione passiva o attivare l'immunizzazione. Ad esempio, uno qualsiasi di un numero di antigeni della retina possono essere utilizzati per sensibilizzare gli animali ad un immunogeno rilevante dopodiché l'animale può essere stimolato ocularmente con lo stesso antigene. Il modello EIU è più acuto e prevede la somministrazione locale o sistemica di lipopolisaccaridi in dosi subletali. Obiettivi finali sia per i modelli EIU sia per i modelli EAU possono includere esame fundoscopico, e istopatologia tra gli altri. Questi modelli sono stati descritti da Smith et al. (*Immunology and Cell Biology* 1998, 76, 497-512). L'attività è valutata mediante dosaggio attraverso multiple vie di somministrazione (ad esempio sistemica o topica) che può iniziare prima o dopo il manifestarsi della malattia misurabile. Alcuni modelli elencati sopra possono anche sviluppare sclerite/episclerite, coriodite, ciclite, o irite e sono perciò utili nell'investigare l'attività potenziale dei composti per il trattamento terapeutico di queste malattie.

Agenti possono anche essere valutati in uno o più modelli preclinici di congiuntivite noti a coloro che sono esperti del settore. Questi includono, ma non sono limitati a, modelli di roditore che utilizzano cavie, ratti o topi. I modelli di cavia includono quelli che utilizzano immunizzazione attiva o passiva e/o protocolli di stimolazione

immunitaria con antigeni come ovalbumina o ambrosia (descritti in Groneberg, D.A., et al., *Allergy* 2003, 58, 1101-1113). Modelli di ratto e topo sono simili nel disegno generale a quelli di cavia (descritti anche questi da Groneberg). L'attività può essere valutata mediante dosaggio attraverso multiple vie di somministrazione (ad esempio sistemica o topica) che può iniziare prima o dopo il manifestarsi dell'amalattia misurabile. Punti finali di tali studi possono includere, ad esempio, analisi istologica, immunologica, biochimica, o molecolare dei tessuti oculari come la congiuntiva.

Esempio G: Protezione ossea *in vivo*

I composti possono essere valutati in vari modelli preclinici di osteopenia, osteoporosi, o risorbimento osseo noti a coloro che sono esperti del settore. Ad esempio, roditori ovariectomizzati possono essere utilizzati per valutare la capacità dei composti di influenzare segni e marcatori di rimodellamento e/o densità ossea (W.S.S. Jee and W. Yao, *J Musculoskel. Nueron. Interact.*, 2001, 1(3), 193-207). In alternativa, la densità e architettura ossea possono essere valutate in roditori trattati con il controllo o con il composto in modelli di osteopenia indotta da terapia (ad esempio glucocorticoide) (Yao, et al. *Arthritis and Rheumatism*, 2008, 58(6), 3485-3497; e *id.* 58(11), 1674-1686). Inoltre, gli effetti dei composti su risorbimento e densità ossea possono essere valutati in modelli di roditori dell'artrite discussi sopra (Esempio E). I punti finali per tutti questi modelli possono variare ma spesso includono valutazioni istologiche e radiologiche così come di immunoistologia e con marcatori biochimici appropriati di rimodellamento osseo.

RIVENDICAZIONI

1. Un composto che è {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil) isonicotinil] piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidina-3-il} acetone nitrile, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattamento di una malattia associata a JAK scelta tra;

- (a) colite ulcerosa;
- (b) malattia polmonare ostruttiva cronica (COPD);
- (c) pemfigo volgare;
- (d) asma;
- (e) lupus eritematoso sistemico;
- (f) scleroderma;
- (g) spondilite anchilosante;
- (h) leucemia linfoblastica acuta (ALL);
- (i) leucemia mielogenica acuta (AML);
- (j) linfoma cutaneo a cellule T (CTCL);
- (k) micosi fungoide;
- (l) cancro del colon;
- (m) cancro colon rettale;
- (n) mielofibrosi post-trombocitemia essenziale (Post-ET MF);
- (o) mielofibrosi post-policitemia vera (Post-PV MF);
- (p) rash acneiforme;
- (q) sarcoidosi;
- (r) rinite;
- (s) sinusite;
- (t) blefarite;
- (u) congiuntivite;

(v) uveite;

(w) sclerite;

(x) irite;

(y) cachessia;

(z) sindrome della risposta infiammatoria sistemica (SIRS); e

(aa) shock settico.

2. Il composto o sale per l'uso secondo la rivendicazione 1, in cui il sale è un sale dell'acido adipico di {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil] piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidina-3-il} acetoneitrile.

3. Il composto o sale per l'uso secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui la malattia associata a JAK è colite ulcerosa.

4. Il composto o sale per l'uso secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui la malattia associata a JAK è malattia polmonare ostruttiva cronica (COPD).

5. Il composto o sale per l'uso secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui la malattia associata a JAK è pemfigo volgare.

6. Il composto o sale per l'uso secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui la malattia associata a JAK è asma.

7. Il composto o sale per l'uso secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui la malattia associata a JAK è lupus eritematoso sistemico.

8. Il composto o sale per l'uso secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui la malattia associata a JAK è scleroderma.

9. Il composto o sale per l'uso secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui la malattia associata a JAK è spondilite anchilosante.

10. Il composto o sale per l'uso secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui la malattia associata a JAK è leucemia linfoblastica acuta (ALL).

11. Il composto o sale per l'uso secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui la malattia associata a JAK è leucemia mielogenica acuta (AML).

12. Il composto o sale per l'uso secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui la malattia associata a JAK è linfoma cutaneo a cellule T (CTCL).

13. Il composto o sale per l'uso secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui la malattia associata a JAK è micosi fungoide.

14. Il composto o sale per l'uso secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui la malattia associata a JAK è cancro del colon.

15. Il composto o sale per l'uso secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui la malattia associata a JAK è cancro colon rettale.

FIG. 1

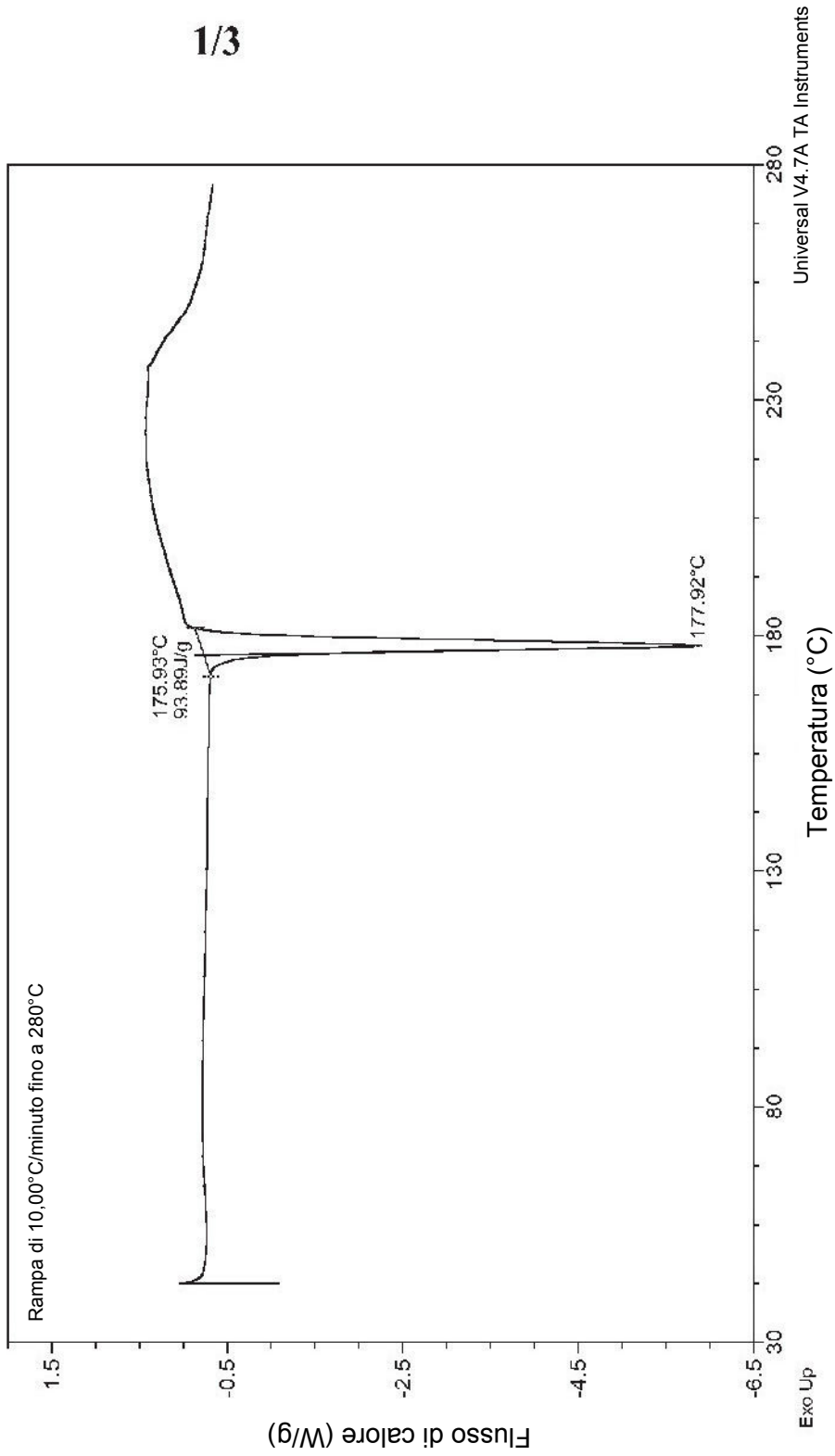


FIG. 2

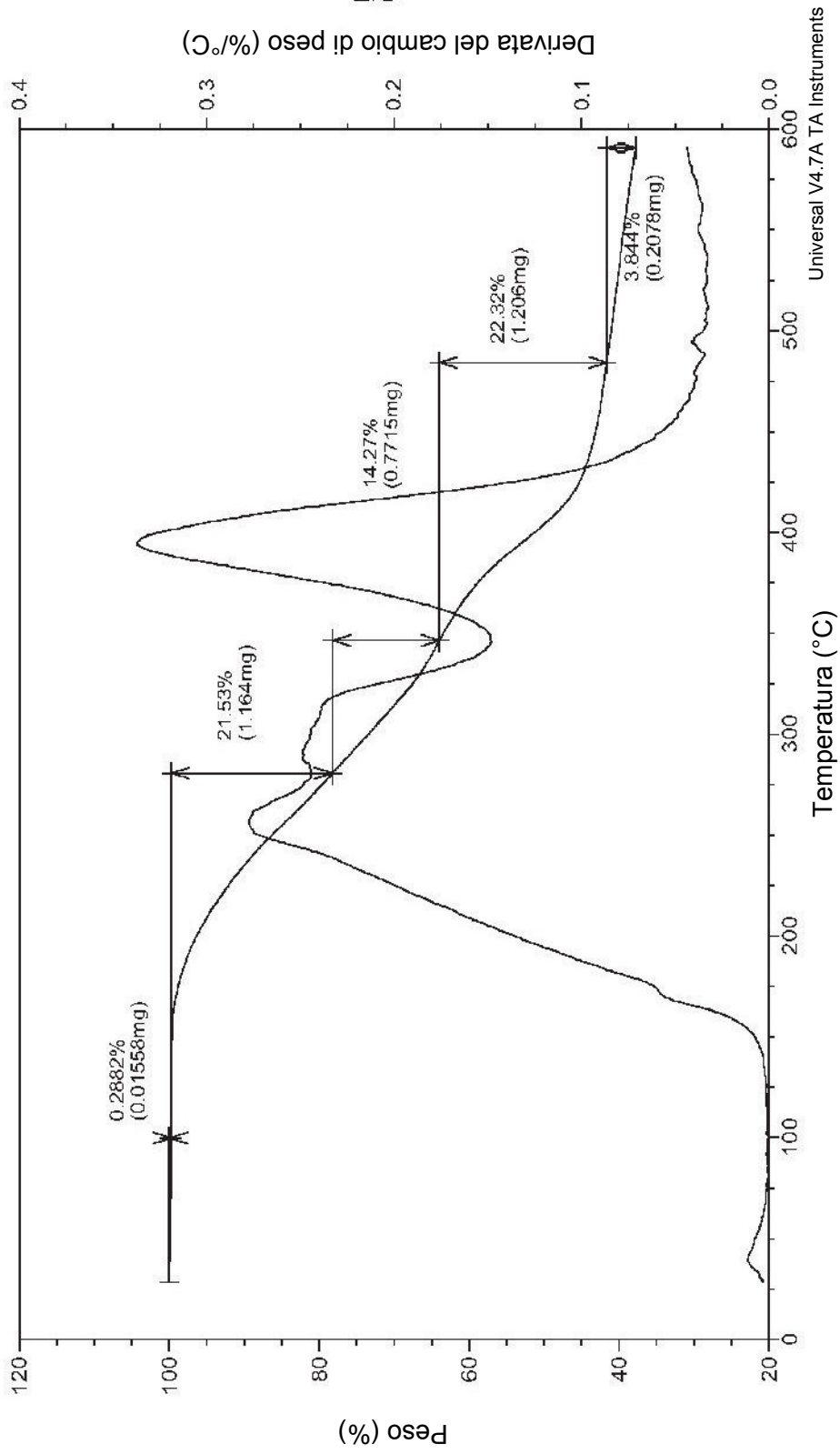


FIG. 3

