

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2006.12.12	(73) Titular(es): INCYTE CORPORATION 1801 AUGUSTINE CUT-OFF WILMINGTON, DE 19803 US
(30) Prioridade(s): 2005.12.13 US 749905 P 2006.06.02 US 810231 P 2006.10.10 US 850625 P 2006.11.03 US 856872 P 2006.11.16 US 859404 P	(72) Inventor(es): THOMAS P. MADUSKUIE, JR. US HAISHENG WANG US NIKOO FALAHATPISHEH US MARIA RAFALSKI US LOUIS STORACE US
(43) Data de publicação do pedido: 2011.07.27	(74) Mandatário: LUÍSA MARIA FERREIRA GUERREIRO RUA RAUL PROENÇA, 3 2820-478 CHARNECA DA CAPARICA PT
(45) Data e BPI da concessão: 2015.05.06 180/2015	

(54) Epígrafe: **PIRROLO[2,3-B] PIRIMIDINAS E PIRROLO[2,3-B]PIRIDINAS SUBSTITUÍDAS COM HETEROARILO COMO INIBIDORES DE JANUS QUINASE**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA PIRROLO[2,3-B]PIRIDINAS (I) SUBSTITUÍDAS COM HETEROARILO E PIRROLO[2,3-B]PIRIMIDINAS SUBSTITUÍDAS COM HETEROARILO QUE MODULAM A ACTIVIDADE DE JANUS QUINASES E SÃO ÚTEIS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS RELACIONADAS COM A ACTIVIDADE DE JANUS QUINASES INCLUINDO, POR EXEMPLO, DOENÇAS RELACIONADAS COM O SISTEMA IMUNE, DISTÚRBIOS DA PELE, DISTÚRBIOS MIELÓIDES PROLIFERATIVOS, CANCRO, E OUTRAS DOENÇAS.

RESUMO

PIRROLO[2,3-B] PIRIMIDINAS E PIRROLO[2,3-B]PIRIDINAS SUBSTITUÍDAS COM HETEROARILO COMO INIBIDORES DE JANUS QUINASE

A presente invenção proporciona pirrolo[2,3-b]piridinas (I) substituídas com heteroarilo e pirrolo[2,3-b]pirimidinas substituídas com heteroarilo que modulam a actividade de Janus quinases e são úteis no tratamento de doenças relacionadas com a actividade de Janus quinases incluindo, por exemplo, doenças relacionadas com o sistema imune, distúrbios da pele, distúrbios mielóides proliferativos, cancro, e outras doenças.

DESCRIÇÃO

PIRROLO[2,3-B] PIRIMIDINAS E PIRROLO[2,3-B]PIRIDINAS SUBSTITUÍDAS COM HETEROARILO COMO INIBIDORES DE JANUS QUINASE

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona pirrolo[2,3-b]piridinas substituídas com heteroarilo e pirrolo [2,3-b]pirimidinas substituídas com heteroarilo que modulam a actividade de Janus quinases e que são úteis no tratamento de doenças relacionadas com a actividade de Janus quinases incluindo, por exemplo, doenças relacionadas com o sistema imune, distúrbios da pele, distúrbios mieloides proliferativos, cancro, e outras doenças.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

As proteínas quinases (PKs) são um grupo de enzimas que regulam diversos processos biológicos importantes incluindo crescimento, sobrevivência e diferenciação celular, formação de órgãos e morfogénese, neovascularização, reparação e regeneração de tecidos, entre outros. As proteínas quinases exercem suas funções fisiológicas através de catalisação da fosforilação de proteínas (ou substratos) e deste modo modulam as atividades celulares dos substratos em vários contextos biológicos. Além das funções em tecidos/órgãos normais, muitas proteínas quinases também desempenham papéis mais especializados numa variedade de doenças humanas, incluindo cancro. Um subconjunto de proteínas quinases (também referidas como proteínas quinases oncogénicas), quando estão desreguladas, pode causar formação e crescimento de tumor, e contribui adicionalmente para a manutenção e progressão do tumor (Blume-Jensen P *et al*, Nature 2001,

411(6835):355-365). Até agora, as proteínas quinases oncogénicas representam um dos maiores e mais atrativos grupos de proteína alvo para intervenção em cancro e desenvolvimento de fármacos.

As proteínas quinases podem ser categorizadas como do tipo recetoras e do tipo não recetoras. As tirosina quinases recetoras (RTKs) têm uma porção extracelular, um domínio transmembranar, e uma porção intracelular, enquanto as tirosina quinases não recetoras são inteiramente intracelulares. A transdução de sinal mediado por RTK é tipicamente iniciada por interação extracelular com um facto de crescimento específico (ligando), tipicamente seguida por dimerização de recetor, estimulação da atividade da proteína tirosina quinase intrínseca, e transfosforilação de recetor. Os locais de ligação são deste modo criados para moléculas de transdução de sinal intracelular e levam à formação de complexos com um espectro de moléculas de sinalização citoplasmática que facilitam a resposta celular apropriada tal como divisão celular, diferenciação, efeitos metabólicos, e mudanças no microambiente extracelular

No presente, pelo menos dezanove (19) subfamílias de RTK distintas foram identificadas. Uma subfamília de RTK, designada a subfamília HER, inclui EGFR, HER2, HER3 e HER4, e ligam-se aos ligandos como facto de crescimento epitelial (EGF), TGF- α , anfirregulina, HB-EGF, betacelulina e herregulina. Uma segunda família de RTKs, designada por subfamília insulina, inclui a INS-R, a IGF-IR e a IR-R. Uma terceira família, a "subfamília PDGF", inclui os recetores PDGF alfa e beta, CSFIR, c-kit e FLK-ii. Outra subfamília de RTKs, referida como a subfamília FLK, abrange o Recetor de

Domínio de Inseto de Quinase quinase de fígado fetal -1 (KDR/FLK-1), a quinase de fígado fetal 4 (FLK-4) e a tirosina quinase similar a fms 1 (flt-1). Duas outras subfamílias de RTKs têm sido designadas como a família de receptor FGF (FGFR1, FGFR2, FGFR3 e FGFR4) e a subfamília Met (c-Met, Ron e Sea). Para uma discussão detalhada das proteínas quinases, veja-se, por exemplo, Blume-Jensen, P. *et al.*, *Nature*. 2001, 411(6835):355-365, e Manning, G. *et al.*, *Science*. 2002, 298(5600): 1912-1934.

O tipo não recetor de tirosina quinases é também composto por numerosas subfamílias, incluindo Src, Btk, Abl, Fak, e Jak. Cada uma destas subfamílias pode ser ainda subdividida em múltiplos membros que têm sido com frequência ligados a oncogénese. A família Src, por exemplo, é a maior e inclui Src, Fyn, Lck e Fgr entre outros. Para uma discussão detalhada destas quinases, veja-se Bolen JB. Nonreceptor tyrosine protein kinases. *Oncogene*. 1993, 8(8): 2025-31.

Um número significativo de tirosina quinases (tanto recetoras como não recetoras) estão associados a cancro (veja-se Madhusudan S, Ganesan TS. Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Clin Biochem*. 2004, 37(7):618-35.). Estudos clínicos sugerem que a sobre-expressão ou desregulação de tirosina quinases podem também ser de valor prognóstico. Por exemplo, membros da família HER de RTKs têm sido associados a mau prognóstico em cancro da mama, colorrectal, cabeça e pescoço e pulmão. A mutação de c-Kit tirosina quinase é associada a sobrevivência diminuída em tumores do estroma gastrointestinal. Em leucemia mielógena aguda, a mutação Flt-3 prevê sobrevivência livre de doença mais curta. A expressão de VEGFR, que é importante para angiogénese tumoral, é

associada a uma menor taxa de sobrevivência em cancro de pulmão. A expressão de Tie-1 quinase correlaciona-se inversamente com sobrevivência em cancro gástrico. A expressão de BCR-Abl é um prognosticador importante de resposta em leucemia mielógena crónica e a tirosina quinase Src é um indicador de mau prognóstico em todos os estágios de cancro colorrectal.

O sistema imune responde a lesão e ameaças de patogénios. As citocinas são polipéptidos ou glicoproteínas de baixo peso molecular que estimulam respostas biológicas em praticamente todos os tipos de células. Por exemplo, as citocinas regulam muitas das vias envolvidas na resposta inflamatória do hospedeiro a septicemia. As citocinas influenciam a diferenciação, proliferação e ativação celular, e podem modular tanto as respostas pró-inflamatória como anti-inflamatória para permitir que o hospedeiro reaja apropriadamente a patogénios.

A ligação de uma citocina ao seu recetor de superfície celular inicia uma cascata de sinalização intracelular que transduz o sinal extracelular ao núcleo, em última instância levando a mudanças na expressão génica. A via que envolve a família Janus quinase de proteínas tirosina quinases (JAKs) e Transdutores de Sinal e Ativadores de Transcrição (STATs) está envolvida na sinalização de uma grande diversidade de citocinas. Geralmente, os recetores de citocina não têm atividade de tirosina quinase intrínseca, e assim necessitam de quinases associadas a recetor para propagar uma cascata de fosforilação. As JAKs cumprem esta função. As citocinas ligam-se a seus recetores, causando a dimerização do recetor, e isto possibilita que as JAKs fosforilem entre si bem como

motivos de tirosina específicos dentro dos recetores de citoquina. Os STATs que reconhecem estes motivos de fosfotirosina são recrutados para o recetor, e são então ativadas por um evento de fosforilação de tirosina dependente de JAK. Após a ativação, os STATs dissociam-se dos recetores, dimerizam, e translocam-se para o núcleo para se ligar a locais de ADN específicos e alterar a transcrição (Scott, M. J., C. J. Godshall, *et al.* (2002). "Jaks, STATs, Cytokines, and Sepsis." *Clin Diagn Lab Immunol* 9(6): 1153-9).

A família JAK desempenha um papel na regulação dependente de citoquinas da proliferação e função de células envolvidas na resposta imune. Atualmente, existem quatro membros da família JAK de mamíferos conhecidos: JAK1 (também conhecida como Janus quinase-1), JAK2 (também conhecida como Janus quinase-2), JAK3 (também conhecida como Janus quinase, leucócito; JAKL; L-JAK e Janus quinase-3) e TYK2 (também conhecidos como proteína-tirosina quinase 2). As proteínas JAK variam em tamanho desde 120 até 140 kDa e compreendem sete domínios de homologia JAK conservados (JH); um destes é um domínio quinase catalítico funcional, e o outro é um domínio dpseudoquinase que serve potencialmente uma função reguladora e/ou serve como um local de acoplamento para STATs (Scott, Godshall *et al.* 2002, *supra*).

Enquanto as JAK1, JAK2 e TYK2 são expressas de forma ubíqua, a JAK3 é notificada que é preferentemente expressa em células assassinas naturais (NK) e células T não em repouso, que sugere um papel na ativação linfoide (Kawamura, M., D. W. McVicar, *et al.* (1994). " "Molecular cloning of L-JAK, a Janus family protein-tyrosine kinase expressed in natural

killer cells and activated leukocytes." *Proc Natl Acad Sci U S A* 91(14): 6374-8).

Não somente as respostas imunes estimuladas por citocina e inflamatórias contribuem para a defesa normal do hospedeiro, também desempenham papéis na patogênese de doenças: patologias tais como imunodeficiência combinada grave (SCID) surgem da hipoatividade e supressão do sistema imune, e uma resposta imune / inflamatória hiperativa ou inapropriada contribui para a patologia das doenças autoimunes tais como artrite reumatoide e psoriática, asma e lúpus eritematoso sistêmico, doença inflamatória intestinal, esclerose múltipla, diabetes mellitus tipo I, miastenia grave, tiroidite, neuropatias de imunoglobulina, miocardite bem como doenças tais como escleroderma e osteoartrite (Ortmann, R. A., T. Cheng, *et al.* (2000). "Janus kinases and signal transducers and activators of transcription: their roles in cytokine signaling, development and immunoregulation." *Arthritis Res* 2(1): 16-32). Além disso, síndromes com uma apresentação mista de doença auto-imune e imunodeficiência são bastante comuns (Candotti, F., L. Notarangelo, *et al.* (2002). "Molecular aspects of primary immunodeficiencies: lessons from cytokine and other signaling pathways." *J Clin Invest* 109(10): 1261-9). Assim, os agentes terapêuticos são tipicamente dirigidos para o aumento ou supressão das vias imune e inflamatória, conseqüentemente.

Deficiências na expressão de membros da família JAK são associadas a estados patológicos. Ratinhos *Jak1*^{-/-} são raquíticos no nascimento, não conseguem mamar, e morrem perinatamente (Rodig, S. J., M. A. Meraz, *et al.* (1998). "Disruption of the *Jak1* gene demonstrates obligatory and

nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biologic responses." *Cell* 93(3): 373-83). Os embriões de ratinhos Jak2^{-/-} são anêmicos e morrem ao redor do dia 12,5 após o coito devido à ausência de eritropoiese definitiva. Os fibroblastos deficientes em JAK2 não respondem a IFN gama, embora a resposta a IFN alfa/beta e IL-6 não seja afetada. AJAK2 funciona na transdução de sinal de um grupo de recetores específicos de citoquinas requeridos em eritropoiese definitiva (Neubauer, H., A. Cumano, *et al.* (1998). *Cell* 93(3): 397-409; Parganas, E., D. Wang, *et al.* (1998). *Célula* 93(3): 385-95.). JAK3 parece desempenhar um papel no desenvolvimento normal e função de linfócitos B e T. Mutações de JAK3 têm sido identificadas como responsáveis por imunodeficiência combinada grave (SCID) recessiva autossômica em seres humanos (Candotti, F., S. A. Oakes, *et al.* (1997). "Structural and functional basis for JAK3-deficient severe combined immunodeficiency." *Blood* 90(10): 3996-4003).

Acredita-se que a via JAK/STAT, e em particular todos os quatro membros da família JAK, desempenhe um papel na patogénese da resposta asmática, doença pulmonar obstrutiva crónica, bronquite, e outras doenças inflamatórias relacionadas com o trato respiratório inferior. Por exemplo, as respostas imunes inapropriadas que caracterizam asma são orquestradas por um subconjunto de células T auxiliares CD4⁺ denominadas células T auxiliares 2 (Th2). A sinalização através do recetor de citoquina IL-4 estimula JAK1 e JAK3 para ativar STAT6, e a sinalização através de IL-12 estimula a ativação de JAK2 e TYK2, e a subsequente fosforilação de STAT4. STAT4 e STAT6 controlam múltiplos aspetos de diferenciação de células T auxiliares CD4⁺ (Pernis, A. B. e P. B. Rothman (2002). " JAK-STAT signaling in asthma." *J Clin*

Invest 109(10): 1279-83). Além disso, descobriu-se que ratinhos deficientes em TYK2 apresentam inflamação alérgica das vias aéreas mediada por células Th2 (Seto, Y., H. Nakajima, et al. (2003). "Enhanced Th2 cell-mediated allergic inflammation in Tyk2-deficient mice." *J Immunol* 170(2):1077-83). Além disso, múltiplas citocinas que sinalizam através de JAK quinases foram associadas a doenças inflamatórias ou condições do trato respiratório superior tal como aquelas que afetam o nariz e os seios nasais (por exemplo, rinite, sinusite) ou em reações alérgicas clássicas ou não.

Também se pensa que a via JAK/STAT desempenha um papel em doenças inflamatórias/condições patológicas do olho incluindo, mas não limitados a, irite, uveíte, esclerite, conjuntivite, bem como respostas alérgicas crônicas. Portanto, a inibição de JAK quinases pode ter um papel benéfico no tratamento terapêutico destas doenças.

A via de JAK/STAT, e em particular, JAK3, também desempenha um papel em cânceres do sistema imune. Em leucemia de células T /linfoma em adultos (ATLL), células T CD4+ humanas adquirem um fenótipo transformado, um evento que está correlacionado com a aquisição de fosforilação constitutiva de JAKs e STATs. Além disso, uma associação entre a ativação de JAK3 e STAT-1, STAT-3, e STAT-5 e progressão do ciclo celular foi demonstrada tanto por coloração com iodeto de propídio como por incorporação de bromodeoxiuridina em células de quatro pacientes de ATLL testados. Estes resultados implicam que a ativação de JAK/STAT está associada a replicação de células leucêmicas e que abordagens terapêuticas dirigidas a inibição de JAK/STAT poderão parar o crescimento neoplásico (Takemoto,

S., J. C. Mulloy, *et al.* (1997). "Proliferation of adult T cell leukemia/ lymphoma cells is associated with the constitutive activation of JAK/STAT proteins." *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(25): 13897-902).

O bloqueio da transdução de sinal ao nível das JAK quinases oferece esperanças para o desenvolvimento de tratamentos para cânceros humanos. As citocinas da família da interleucina 6 (IL-6), que ativam o transdutor de sinal gp130, são os principais fatores de sobrevivência e crescimento para células de mieloma múltiplo humano (MM). Acredita-se que a transdução de sinal de gp130 envolve JAK1, JAK2 e Tyk2 e os efetores a jusante STAT3 e as vias da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK). Em linhas celulares de MM dependente de IL-6 tratadas com o inibidor de JAK2 tirfostina AG490, a atividade de JAK2 quinase e a fosforilação de ERK2 e STAT3 foram inibidas. Além disso, a proliferação celular foi suprimida e a apoptose foi induzida (De Vos, J., M. Jourdan, *et al.* (2000). "JAK2 tyrosine kinase inhibitor tyrphostin AG490 downregulates the mitogen-activated protein kinase (MAPK) and signal transducer and activator of transcription (STAT) pathways and induces apoptosis in myeloma cells." *Br J Haematol* 109(4): 823-8). No entanto, em alguns casos, AG490 pode induzir a dormência de células tumorais e efetivamente então protegê-las da morte.

A ativação de JAK/STAT em cânceros pode ocorrer por múltiplos mecanismos incluindo estimulação de citocina (por exemplo, IL-6 ou GM-CSF) ou por uma redução nos supressores endógenos de sinalização via JAK tal como SOCS (sinalização de supressor ou citocina) ou PIAS (inibidor de proteína de STAT ativada) (Boudny, V., e Kovarik, J., *Neoplasma*. 49:349-355,

2002). De maneira importante, a ativação de sinalização de STAT, bem como outras vias a jusante de JAKs (por exemplo, Akt), tem sido correlacionada com mau prognóstico em muitos tipos de cancro (Bowman, T., *et al.* Oncogene 19:2474-2488, 2000). Além disso, níveis elevados de citocinas circulantes que sinalizam através de JAK/STAT podem ter um impacto adverso na saúde do paciente já que se pensa que desempenham um papel causal em caquexia e/ou fadiga crónica. Como tal, a inibição de JAK pode ser terapêutica para o tratamento de pacientes com cancro por razões que se estendem além da atividade anti-tumor potencial. A indicação de caquexia pode ganhar ainda suporte mecanicista com compreensão de que o facto de saciedade leptina sinaliza através de JAKs.

Fármacos que têm como alvo a Janus quinase 3 (JAK3) têm sido utilizados de maneira bem sucedida para controlar rejeição a aloenxerto e doença do enxerto versus hospedeiro (GVHD). Além de seu envolvimento na sinalização de recetores de citoquina, a JAK3 está também envolvida na via de sinalização de CD40 de monócitos sanguíneos periféricos. Durante a maturação induzida por CD40 de células dendríticas mieloides (DCs), a atividade de JAK3 é induzida, e aumentos na expressão de molécula co-estimuladora, produção de IL-12, e capacidade estimuladora alogénica são observados. Um inibidor de JAK3 racionalmente desenhado WHI-P-154 preveniu estes efeitos controlando as DCs num nível imaturo, o que sugere que terapêuticas imunossupressoras dirigidas à tirosina quinase JAK3 podem também afectar a função de células mieloides (Saemann, M. D., C. Diakos, *et al.* (2003). "Prevention of CD40-triggered dendritic cell maturation and induction of T-cell hyporeactivity by targeting of Janus kinase 3." *Am J Transplant* 3(11): 1341-9). No sistema de modelo de rato,

também se mostrou que JAK3 é um importante alvo molecular para o tratamento de diabetes mellitus dependente de insulina autoimune (tipo 1). O inibidor de JAK3 racionalmente desenhado JANEX-1 exibiu potente atividade imunomoduladora e atrasou o surgimento de diabetes no modelo de ratinho NOD de diabetes autoimune tipo 1 (Cetkovic-Cvrlje, M., A. L. Dragt, et al. (2003). "Targeting JAK3 with JANEX-1 for prevention of autoimmune type 1 diabetes in NOD mice. "Clin Immunol 106(3): 213-25).

Foi sugerido que a inibição de JAK2 tirosina quinase pode ser benéfica para os pacientes com distúrbio mieloproliferativo. (Levin, et al., Cancer Cell, vol. 7, 2005: 387-397) O distúrbio mieloproliferativo (MPD) inclui policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (ET), metaplasia mieloide com mielofibrose (MMM), leucemia mielógena crônica (CML), leucemia mielomonocítica crônica (CMML), síndrome hipereosinofílica (HES) e doença de mastócitos sistêmica (SMCD). Embora se pense que o distúrbio mieloproliferativo (tal como PV, ET e MMM) seja causado por mutação somática adquirida em progenitores hematopoiéticos, a base genética para estas doenças não é conhecida. No entanto, foi observado que células hematopoiéticas de uma maioria de pacientes com PV e de um significativo número de pacientes com ET e MMM possuem uma mutação de ativação somática recorrente na JAK2 tirosina quinase. Foi também relatado que a inibição da JAK2V617F quinase com uma molécula inibidora de baixo peso molecular leva a inibição de proliferação de células hematopoiéticas, o que sugere que a JAK2 tirosina quinase é um alvo potencial para inibição farmacológica em pacientes com PV, ET e MMM.

Também se pensa que a inibição das JAK quinases tem benefícios terapêuticos em pacientes que sofrem de distúrbios imunes da pele tais como psoríase, e sensibilização da pele. Em psoríase vulgaris, a forma mais comum de psoríase, tem sido geralmente aceite que linfócitos T activados são importantes para a manutenção da doença e sua placas psoriáticas associadas (Gottlieb, A.B., *et al*, Nat Rev Drug Disc., 4:19-34). As placas psoriáticas contêm um infiltrado imune significativo, incluindo leucócitos e monócitos, bem como múltiplas camadas epidérmicas com proliferação de queratinócitos aumentada. Enquanto a activação inicial de células imunes em psoríase ocorre por um mecanismo mal definido, acredita-se que a manutenção é dependente de um número de citocinas inflamatórias, além de várias quimocinas e factores de crescimento (JCI, 113:1664-1675). Muitos destes, incluindo interleucinas -2, -4, -6, -7, -12, -15, -18, e -23 bem como GM-CSF e IFN γ , sinalizam através das Janus (JAK) quinases (Adv Pharmacol. 2000;47:113-74). Como tal, o bloqueio da transdução de sinal ao nível das JAK quinases podem resultar em benefícios terapêuticos em pacientes que sofram de psoríase ou outros distúrbios imunes da pele.

Sabe-se que certos agentes terapêuticos podem causar reacções imunes tais como erupção da pele ou diarreia em alguns pacientes. Por exemplo, a administração de alguns dos novos agentes anti-cancro direccionados tais como Iressa, Erbitux, e Tarceva tem induzido erupção acneiforme em alguns pacientes. Outro exemplo é que alguns agentes terapêuticos utilizados topicamente induzem irritação da pele, erupção da pele, dermatite de contacto ou sensibilização alérgica de contacto. Para alguns pacientes, estas reacções imunes podem ser incómodas, mas para outros, as reacções imunes tais como

erupção ou diarreia podem resultar em incapacidade de continuar o tratamento. Embora a força motriz atrás destas reações imunes não tenham sido elucidadas completamente no presente momento, estas reações imunes estão provavelmente associadas a infiltrado imune.

Inibidores de Janus quinases ou quinases relacionadas são amplamente investigados e diversas publicações observam classes eficazes dos compostos. Por exemplo, certos inibidores são descritos no documento WO 99/65909, documento US 2004/0198737; documento WO 2004/099204; documento WO 2004/099205; e documento WO 01/42246. Pirrolos substituídos com heteroarilo e outros compostos são referidos em WO 2004/72063 e WO 99/62908.

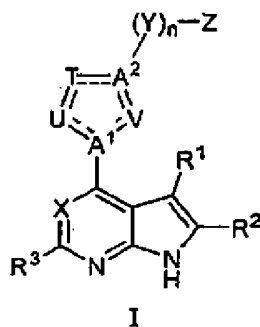
O documento WO2006/127587 revela pirrolopiridinas úteis como inibidores de proteína quinase. O documento WO2006/096270 revela pirrolopirimidinas úteis como inibidores de proteína quinase. O documento WO2005/013986 revela derivados de piridilpirrolo activos como inibidores de quinase. O documento US2005/153989 revela derivados de pirrolopirimidina e sua utilização no tratamento e prevenção de doenças. O documento WO02/00661 revela compostos de pirrolo[2,3-d]pirimidina como agentes imunossupressores.

Assim, são continuamente necessários agentes novos ou melhorados que inibam quinases tais como Janus quinases e que atuem como agentes imunossupressores para transplantes de órgãos, bem como agentes para a prevenção e tratamento de doenças autoimunes (por exemplo, esclerose múltipla, artrite reumatoide, asma, tipo I diabetes, doença inflamatória intestinal, doença de Crohn, distúrbio autoimune da tiroide,

doença de Alzheimer), doenças que envolvem uma resposta inflamatória hiperativa (por exemplo, eczema), alergias, cancro (por exemplo, próstata, leucemia, mieloma múltiplo), e algumas reações imunes (por exemplo, erupção da pele ou dermatite de contacto ou diarreia) causadas por outras agentes terapêuticos, para nome alguns. Os compostos, as composições e métodos descritos no presente documento são dirigidos para estas necessidades e outras finalidades.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona compostos de Fórmula I:



ou formas de sal farmacologicamente aceitável, em que os membros constituintes são como aqui definidos, e um transportador farmacologicamente aceitável, em que a dita composição é adequada para administração oral e para proporcionar uma libertação sustentada do dito composto ou sal.

A presente invenção proporciona ainda composições compreendendo compostos de Fórmula I, ou sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, para utilização na modulação de uma atividade de JAK.

A presente invenção proporciona ainda composições compreendendo compostos de Fórmula I, ou sais

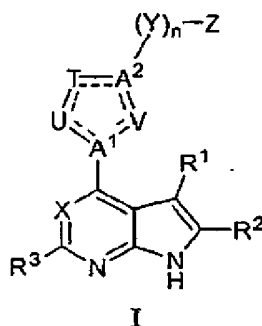
farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, para utilização no tratamento de uma doença num paciente, em que a doença é associada a atividade de JAK.

A presente invenção proporciona ainda compostos de Fórmula I para utilização em terapêutica.

A presente invenção proporciona ainda compostos de Fórmula I para a preparação de um medicamento para utilização em terapêutica.

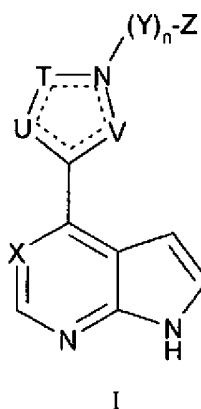
DESCRIÇÃO DETALHADA

A presente invenção proporciona, entre outros, os compostos que modulam a atividade de um ou mais JAKs e são úteis, por exemplo, no tratamento de doenças associadas a expressão ou atividade de JAK. Os compostos da invenção têm Fórmula I:



incluindo formas de sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que os compostos são definidos como exposto nas reivindicações.

Nos compostos reivindicados A¹ é C, A² é N e R¹, R² e R³ são cada um H. Conseqüentemente, os compostos de Fórmula I correspondem a compostos de fórmula:



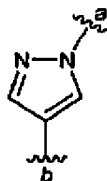
Em algumas formas de realização, quando X é N, o anel de 5 membros formado por A¹, A², U, T, e V é diferente de pirrolilo.

Em algumas formas de realização, X é N.

Em algumas formas de realização, X é CR⁴.

Em algumas formas de realização, o anel de 5 membros formado por A¹, A², U, T, e V é pirrolilo, pirazolilo, ou imidazolilo.

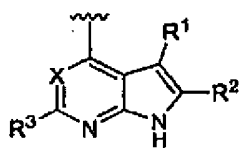
Em algumas formas de realização, o anel de 5 membros formado por A¹, A², U, T, e V é selecionado de:



em que:

a designa o local de união de fração $-(Y)_n-Z$;

b designa o local de união à fração núcleo:



Em algumas formas de realização, n é 0.

Em algumas formas de realização, n é 1.

Em algumas formas de realização, n é 1 e Y é alquileno C₁₋₈, (CR¹¹R¹²)_pC(O) (CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pC(O)NR^c (CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pC(O)O(CR¹¹R¹²)_q, em que o dito alquileno C₁₋₈ é opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 halo, OH, CN, amino, C₁₋₄, alquilamino, ou dialquilamino C₂₋₈.

Em algumas formas de realização, n é 1 e Y é alquileno C₁₋₈ opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 halo, OH, CN, amino, alquilamino C₁₋₄, ou dialquilamino C₂₋₈.

Em algumas formas de realização, n é 1 e Y é etileno opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 halo, OH, CN, amino, alquilamino C₁₋₄, ou dialquilamino C₂₋₈.

Em algumas formas de realização, n é 1 e Y é (CR¹¹R¹²)_pC(O) (CR¹¹R¹²)_q (CR¹¹R¹²)_pC(O)NR^c-(CR¹¹R¹²)_q, ou (CR¹¹R¹²)_pC(O)O(CR¹¹R¹²)_q.

Em algumas formas de realização, p é 0.

Em algumas formas de realização, p é 1.

Em algumas formas de realização, p é 2.

Em algumas formas de realização, q é 0.

Em algumas formas de realização, q é 1.

Em algumas formas de realização, q é 2.

Em algumas formas de realização, um de p e q é 0 e o outro de p e q é 1, 2, ou 3.

Em algumas formas de realização, Z é arilo, cicloalquilo, heteroarilo, ou heterocicloalquilo, cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 substituintes selecionados de halo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, C₂₋₄ alquinilo, haloalquilo C₁₋₄, C₁₋₄ hidroxialquilo, cianoalquilo C₁₋₄, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)ORⁿ, OC(O)^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^e, C(=NR')NR^cR^d, NR^cC(=NR')NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, e S(O)₂NR^cR^d.

Em algumas formas de realização, Z é arilo ou heteroarilo, cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 substituintes independentemente selecionados de halo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, C₂₋₄ alquinilo, haloalquilo C₁₋₄, halosulfanilo, C₁₋₄ hidroxialquilo, cianoalquilo C₁₋₄, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(Q)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^c=C(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, e S(O)₂NR^cR^d.

Em algumas formas de realização, Z é arilo ou heteroarilo, cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 substituintes independentemente selecionados de halo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, C₂₋₄ alquinilo, haloalquilo C₁₋₄, C₁₋₄ hidroxialquilo, cianoalquilo C₁₋₄, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^c=C(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, e S(O)₂NR^cR^d.

$OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b,$
 $S(O)NR^cR^d, S(O)_2R^b, NR^cS(O)_2R^b, e S(O)_2NR^cR^d.$

Em algumas formas de realização, Z é fenilo ou heteroarilo de 5 ou 6 membros, cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 substituintes independentemente selecionados de halo, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , C_{2-4} alquinilo, haloalquilo C_{1-4} , C_{1-4} hidroxialquilo, cianoalquilo C_{1-4} , Cy^1 , CN, NO_2 , 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^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, e $S(O)_2NR^cR^d$.

Em algumas formas de realização, Z é fenilo opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 substituintes independentemente selecionados de halo, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , C_{2-4} alquinilo, haloalquilo C_{1-4} , C_{1-4} hidroxialquilo, cianoalquilo C_{1-4} , Cy^1 , CN, NO_2 , 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^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $MR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, e $S(O)_2NR^cR^d$.

Em algumas formas de realização, Z é cicloalquilo ou heterocicloalquilo, cada um opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 substituintes independentemente selecionados de halo, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , cianoalquilo C_{1-4} , Cy^1 , CN, NO_2 , 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^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, e $S(O)_2NR^cR^d$.

Em algumas formas de realização, Z é substituído com pelo menos um substituinte que compreende pelo menos um grupo CN.

Em algumas formas de realização, Cy^1 é independentemente selecionado de cicloalquilo e heterocicloalquilo, cada um opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , C_{2-4} alquino, haloalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, e $S(O)_2NR^cR^d$.

Em algumas formas de realização, Cy^1 é independentemente selecionado de cicloalquilo opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , C_{2-4} alquino, haloalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^d$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, e $S(O)_2NR^cR^d$.

Em algumas formas de realização, R^5 é H, halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , halosulfanilo, CN, ou NR^9R^{10} .

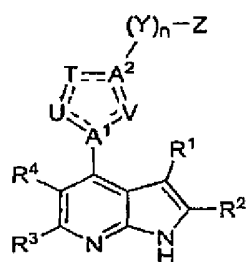
Em algumas formas de realização, R^5 é H, halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , CN, ou NR^9R^{10} .

Em algumas formas de realização, R^5 é H.

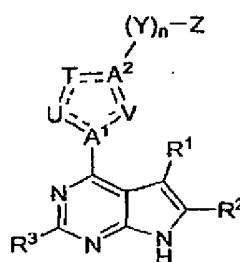
Em algumas formas de realização, R^6 é H ou alquilo C_{1-4} .

Em algumas formas de realização, R^6 é H.

Em algumas formas de realização, o composto tem a Fórmula Ia ou Ib:

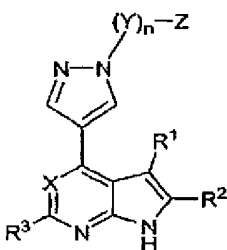


Ia



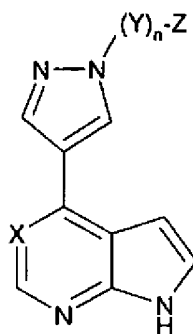
Ib.

Em algumas formas de realização, o composto tem a Fórmula II:



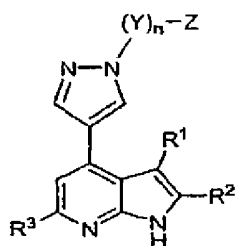
II.

Nos compostos reivindicados R^1 , R^2 e R^3 são cada um H. Consequentemente, os compostos de Fórmula II correspondem a compostos de fórmula:

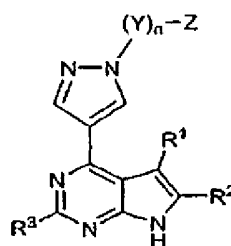


II

Em algumas formas de realização, o composto tem a Fórmula IIIa ou IIIb:

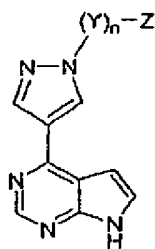


IIIa



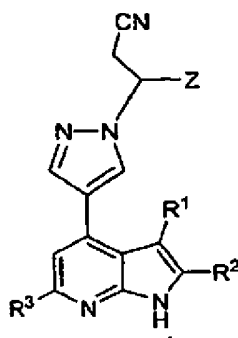
IIIb.

Em algumas formas de realização, o composto tem a Fórmula IV:



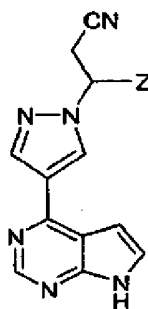
IV.

Em algumas formas de realização, o composto tem a Fórmula Va:



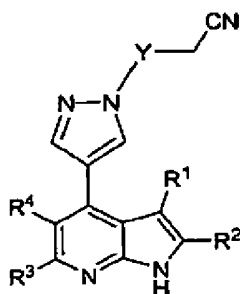
Va.

Em algumas formas de realização, o composto tem a Fórmula Vb:



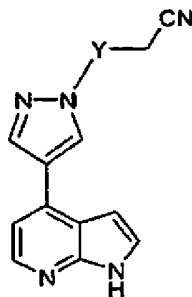
Vb.

Em algumas formas de realização, o composto tem a Fórmula VIa:



VIa.

Em algumas formas de realização, o composto tem a Fórmula VIb:



VIb.

Em vários lugares na presente memória descritiva, os substituintes dos compostos da invenção são revelados em grupos ou em intervalos. É especificamente pretendido que a invenção inclua toda e qualquer subcombinação individual dos membros de tais grupos e intervalos. Por exemplo, o termo "alquil C₁₋₆" é especificamente pretendido que individualmente revele metilo, etilo, C₃ alquilo, C₄ alquilo, C₅ alquilo, e C₆ alquilo.

É ainda apreciado que certas características da invenção, que são, para clareza, descritas no contexto de formas de realização separadas, também podem ser proporcionadas em combinação numa única forma de realização. Ao contrário, várias características da invenção que são, por brevidade,

descritas no contexto de uma única forma de realização, também podem ser proporcionadas separadamente ou em qualquer subcombinação adequada.

Em vários lugares na presente memória descritiva, são descritos substituintes de ligação. É especificamente pretendido que cada substituinte de ligação inclua tanto a forma indireta como direta do substituinte de ligação. Por exemplo, $-NR (CR'R")_n-$ inclui tanto $NR(CR'R")_n$ como $-(CR'R")_nNR-$. Onde a estrutura claramente requer um grupo de ligação, as variáveis de Markush listadas para esse grupo são entendidas que são grupos de ligação. Por exemplo, se a estrutura requer um grupo de ligação e a definição grupo do Markush para aquela variável lista "alquil" ou "aril" então entende-se que o "alquil" ou "aril" representa um grupo alquilenos ou grupo arileno de ligação, respetivamente.

O termo "n membros" onde n é um número inteiro tipicamente descreve o número de átomos que formam anel numa fração onde o número de átomos que formam anel é n. Por exemplo, piperidinilo é um exemplo de um anel heterocicloalquilo de 6 membros e 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno é um exemplo de um grupo cicloalquilo de 10 membros.

Como é utilizado no presente documento, o termo "alquil" significa que se refere a um grupo hidrocarboneto saturado que é de cadeia reta ou ramificado. Exemplos de grupos alquilo incluem metilo (Me), etilo (Et), propilo (por exemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por exemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por exemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), e similares. Um grupo alquilo pode conter desde 1 até aproximadamente 20, desde 2

até aproximadamente 20, desde 1 até aproximadamente 10, desde 1 até aproximadamente 8, desde 1 até aproximadamente 6, desde 1 até aproximadamente 4, ou desde 1 até aproximadamente 3 átomos de carbono. Um grupo de ligação alquilo é referido no presente documento como "alquilenos."

Como é utilizado no presente documento, "alqueno" refere-se a um grupo alquilo que tem uma ou mais ligações carbono-carbono duplas. Exemplos de grupos alqueno incluem eteno, propeno, ciclohexeno, e similares. Um grupo de ligação alqueno é referido no presente documento como "alqueno."

Como é utilizado no presente documento, "alquino" refere-se a um grupo alquilo que tem uma ou mais ligações carbono-carbono triplas. Exemplos de grupos alquino incluem etino, propino, e similares. Um grupo de ligação alquino é referido no presente documento como "alquino."

Como é utilizado no presente documento, "haloalquil" refere-se a um grupo alquilo que tem um ou mais substituintes halogênio. Exemplos de grupos haloalquilo incluem CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , CHCl_2 , C_2Cl_5 , e similares.

Como é utilizado no presente documento, "halosulfânio" refere-se a um grupo de enxofre que tem um ou mais substituintes halogênio. Exemplos de grupos halosulfânio incluem grupos pentahalosulfânio tais como SF_5 .

Como é utilizado no presente documento, "aril" refere-se a hidrocarbonetos aromáticos monocíclicos ou policíclicos (por

exemplo, que tem 2, 3 ou 4 anéis fusionados) tais como, por exemplo, fenilo, naftilo, antraceno, fenanthrenilo, indanilo, indenilo, e similares. Em algumas formas de realização, os grupos arilo têm desde 6 até aproximadamente 20 átomos de carbono. Um grupo de ligação arilo é referido no presente documento como "arileno."

Como é utilizado no presente documento, "cicloalquilo" refere-se a hidrocarbonetos cíclicos não aromáticos incluindo grupos alquilo, alqueno, e alquino ciclizados. Os grupos cicloalquilo podem incluir grupos mono- ou policíclico (por exemplo, que tem 2, 3 ou 4 anéis fusionados) e espirociclos. Os átomos que formam anel de carbono de um grupo cicloalquilo podem ser opcionalmente substituídos por oxo ou sulfido. Os grupos cicloalquilo também incluem cicloalquilidenos. Exemplos de grupos cicloalquilo incluem ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo, e similares. Também incluídos na definição de cicloalquilo estão fracções que têm um ou mais anéis aromáticos fusionados (isto é, que tem uma ligação em comum com) às fracções anel cicloalquilo, por exemplo, derivados benzo ou tienilo de pentano, penteno, hexano, e similares. Um grupo cicloalquilo que contém um anel aromático fusionado pode ser unido através de qualquer átomo que forma anel incluindo um átomo que forma anel do anel aromático fusionado. Um grupo cicloalquilo de ligação é referido no presente documento como "cicloalquileno."

Como é utilizado no presente documento, "heteroarilo" refere-se a um heterociclo aromático que tem pelo menos um membro de

anel heteroátomo tal como enxofre, oxigênio, ou azoto. Os grupos heteroarilo incluem sistemas monocíclicos e policíclicos (por exemplo, que tem 2, 3 ou 4 anéis fusionados). Os exemplos de grupos heteroarilo incluem sem limitação, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, benzimidazolilo, indolinilo, e similares. Em algumas formas de realização, o grupo heteroarilo tem desde 1 até aproximadamente 20 átomos de carbono, e em formas de realização adicionais desde aproximadamente 3 até aproximadamente 20 átomos de carbono. Em algumas formas de realização, o grupo heteroarilo contém de 3 a aproximadamente 14, de 4 a aproximadamente 14, de 3 a aproximadamente 7, ou 5 a 6 átomos que formam anel. Em algumas formas de realização, o grupo heteroarilo tem de 1 a aproximadamente 4, de 1 a aproximadamente 3, ou 1 a 2 heteroátomos. Um grupo heteroarilo de ligação é referido no presente documento como "heteroarileno."

Como é utilizado no presente documento, "heterocicloalquilo" refere-se a heterociclos não aromáticos incluindo grupos alquilo, alquenilo, e alquinilo ciclizado onde um ou mais dos átomos que formam anel de carbono é substituído por um heteroátomo tal como um O, N, ou S átomo. Grupos heterocicloalquilo incluem sistemas monocíclicos e policíclicos (por exemplo, que tem 2, 3 ou 4 anéis fusionados) bem como espirociclos. Exemplos de grupos "heterocicloalquil" incluem morfolino, tiomorfolino,

piperazinilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxole, benzo-1,4-Dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, e similares. Átomos que formam anel de carbono e heteroátomos de um grupo heterocicloalquilo pode ser opcionalmente substituído por oxo ou sulfido. Também incluídos na definição de heterocicloalquilo estão frações que têm um ou mais anéis aromáticos fusionados (isto é, que tem um ligação em comum com) ao anel heterocíclico não aromático, por exemplo, ftalimidilo, naftalimidilo, e benzo derivados de heterociclos. O grupo heterocicloalquilo pode ser unido através de um átomo que forma anel de carbono ou um heteroátomo que forma anel. O grupo heterocicloalquilo que contém um anel aromático fusionado pode ser unido através de qualquer átomo que forma anel incluindo um átomo que forma anel do anel aromático fusionado. Em algumas formas de realização, o grupo heterocicloalquilo tem desde 1 até aproximadamente 20 átomos de carbono, e em formas de realização adicionais desde aproximadamente 3 até aproximadamente 20 átomos de carbono. Em algumas formas de realização, o grupo heterocicloalquilo contém de 3 a aproximadamente 14, de 4 a aproximadamente 14, de 3 a aproximadamente 7, ou 5 a 6 átomos que formam anel. Em algumas formas de realização, o grupo heterocicloalquilo tem de 1 a aproximadamente 4, de 1 a aproximadamente 3, ou 1 a 2 heteroátomos. Em algumas formas de realização, o grupo heterocicloalquilo contém de 0 a 3 ligações duplas ou triplas. Em algumas formas de realização, o grupo heterocicloalquilo contém de 0 a 2 ligações duplas ou triplas. Um grupo heterocicloalquilo de ligação é referido no presente documento como "heterocicloalquileno."

Como é utilizado no presente documento, "halo" ou "halogéneo" inclui flúor, cloro, bromo, e iodo.

Como é utilizado no presente documento, "arilalquil" refere-se a alquilo substituído por arilo e "cicloalquilalquil" refere-se a alquilo substituído por cicloalquilo. Um exemplo grupo arilalquilo é benzilo.

Como é utilizado no presente documento, "heteroarilalquil" refere-se a alquilo substituído por heteroarilo e "heterocicloalquilalquil" refere-se a alquilo substituído por heterocicloalquilo.

Como é utilizado no presente documento, "amino" refere-se a NH_2 .

Como é utilizado no presente documento, "alquilamino" refere-se a um grupo amino substituído por um grupo alquilo.

Como é utilizado no presente documento, "dialquilamino" refere-se a um grupo amino substituído por dois grupos alquilo.

Como é utilizado no presente documento, "hidroxilalquil" refere-se a um grupo alquilo substituído por hidroxilo.

Como é utilizado no presente documento, "cianoalquil" refere-se a um grupo alquilo substituído por ciano. O carbono do grupo ciano é tipicamente não contado se uma contagem de carbono precede o termo. Por exemplo, cianometilo é considerado no presente documento como sendo um grupo cianoalquilo C_1 .

Os compostos descritos no presente documento podem ser assimétrico (por exemplo, que tem um ou mais estereocentros). Todos os estereoisómeros, tais como enantiómeros e diastereómeros, são pretendidos a não ser que de outro modo indicados. Compostos da presente invenção que contêm átomos de carbono assimetricamente substituídos podem ser isolados em formas opticamente ativas ou racémicas. Métodos sobre como preparar formas opticamente ativas de materiais de partida opticamente ativos são conhecidos no estado da técnica, tal como por meio de resolução de mistura racémicas ou por meio de síntese estereosseletiva. Muitos isómeros geométricos de olefinas, duplas ligações C = N, e similares também podem estar presentes nos compostos descritos no presente documento, e todos tais isómeros estáveis são contemplados na presente invenção. Os isómeros geométricos cis e trans dos compostos da presente invenção são descritos e podem ser isolados como uma mistura de isómeros ou como forma isoméricas separadas.

A resolução de mistura racémicas dos compostos pode ser levada a cabo por meio de qualquer de numerosos métodos conhecidos no estado da técnica. Um exemplo de método inclui recristalização fraccional utilizando um ácido de resolução quiral que é um opticamente ativo, ácido orgânico de formação de sal. Os agentes de resolução adequados para métodos recristalização fraccional são, por exemplo, ácidos opticamente ativos, tais como as formas D e L do ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico ou os vários ácidos canforsulfónico opticamente ativos tais como ácido β -canforsulfónico. Outros agentes de resolução adequados para métodos cristalização fracionada incluem formas

estereoisomericamente puras de α -metilbenzilamina (por exemplo, formas S e R, ou formas diastereomericamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano, e similares.

A resolução de misturas racémicas também pode ser levada a cabo por meio de eluição numa coluna empacotada com um agente de resolução opticamente ativo (por exemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). A composição do solvente de eluição adequado pode ser determinada por um perito na especialidade.

Os compostos da invenção também incluem formas tautoméricas. As formas tautoméricas resultam da permuta de uma única ligação com uma ligação dupla adjacente juntamente com a migração concomitante de um prótão. Formas tautoméricas incluem tautómeros prototrópicos que são estados protonação isoméricos que tem a mesma fórmula empírica e carga total. Exemplo tautómeros prototrópicos incluem os pares cetona - enol, os pares amida - ácido imídico, os pares lactama - lactima, os pares amida - ácido imídico, os pares enamina - imina, e formas anulares onde um prótão pode ocupar duas ou mais posições de um sistema heterocíclico, por exemplo, 1H- e 3H-imidazol, 1H-, 2 h- e 4H- 1,2,4-triazole, 1H- e 2 h- isoindole, e 1Hand 2 h- pirazol. As formas tautoméricas podem estar em equilíbrio ou estericamente bloqueadas numa forma por meio de substituição apropriada.

Os compostos da invenção incluem ainda hidratos e solvatos, bem como formas anidras e não solvatadas.

Os compostos da invenção pode também incluir todos isótopos de átomos que ocorrem nos intermediários ou compostos finais. Os isótopos incluem aqueles átomos que tem o mesmo número atômico, mas diferentes números de massa. Por exemplo, isótopos de hidrogénio incluem trítio e deutério.

Em algumas formas de realização, os compostos da invenção, e sais dos mesmos, são substancialmente isolados. Por "substancialmente isolado" se quer dizer que o composto é pelo menos parcialmente ou substancialmente separados do ambiente em que é foi formado ou detetado. A separação parcial pode incluir, por exemplo, uma composição enriquecida no composto da invenção. A separação substancial pode incluir composições que contêm pelo menos aproximadamente 50 %, pelo menos aproximadamente 60 %, pelo menos aproximadamente 70 %, pelo menos aproximadamente 80 %, pelo menos aproximadamente 90 %, pelo menos aproximadamente 95 %, pelo menos aproximadamente 97 %, ou pelo menos aproximadamente 99 % em peso do composto da invenção, ou sal do mesmo. Métodos para isolar os compostos e seus sais são rotineiros na especialidade.

As expressões, "temperatura ambiental" e "temperatura ambiente," como são utilizadas no presente documento, são entendidas na especialidade, e referem-se geralmente a uma temperatura, por exemplo, uma temperatura de reação, que é aproximadamente a temperatura do laboratório em que a reação é levada a cabo, por exemplo, uma temperatura desde aproximadamente 20 C até aproximadamente 30 C.

A frase "farmaceuticamente aceitável" é utilizada no presente documento para se referir a aqueles compostos, materiais,

composições, e/ou formas farmacêuticas que estão, dentro do âmbito do juízo médico sensato, adequados para utilização em contacto com os tecidos de seres humanos e animais sem excessiva toxicidade, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação, comensurável com um razão de risco/benefício razoável.

A presente invenção também inclui sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos descritos no presente documento. Como é utilizado no presente documento, "sais farmacologicamente aceitáveis" refere-se a derivados dos compostos revelados em que o composto parental é modificado por meio da conversão de uma fração de ácido ou base existentes a sua forma de sal. Os exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, sais minerais ou de ácido orgânico de resíduos básicos tais como aminas; sais alcalinos ou orgânicos de resíduos ácidos tais como ácidos carboxílicos; e similares. Os sais farmacologicamente aceitáveis da presente invenção incluem os sais não tóxicos convencionais do composto parental formado, por exemplo, de ácidos inorgânicos ou orgânicos não tóxicos. Os sais farmacologicamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados a partir do composto parental que contém uma fração básica ou ácida por meio de métodos químicos convencionais. Geralmente, tais sais podem ser preparados fazendo reagir as formas de base ou ácido livre destes compostos com uma quantidade estequiométrica do ácido ou base apropriada em água ou num solvente orgânico, ou numa mistura dos dois; geralmente, meios não aquosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, ou acetonitrilo (MeCN) são preferidos. Listas de sais adequados são encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing

Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 e Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

Como é utilizado no presente documento, "pró-fármacos" referem-se a qualquer portadores covalentemente ligados que libertam o fármaco parental ativo quando são administrados a um sujeito mamífero. Pró-fármacos podem ser preparados pela modificação de grupos funcionais presentes nos compostos de tal maneira que as modificações são clivadas, em manipulação de rotina ou *in vivo*, aos compostos parentais. Pró-fármacos incluem compostos em que grupos hidroxilo, amino, sulfidrilo, ou carboxilo são ligados a qualquer grupo que, quando são administrados a um sujeito mamífero, cliva para formar um grupo livre hidroxilo, amino, sulfidrilo, ou carboxilo respectivamente. Os exemplos de pró-fármacos incluem, mas não são limitados a, derivados acetato, formato e benzoato de álcool e grupos amina funcional nos compostos da invenção. A preparação e utilização de pró-fármacos é discutida em T. Higuchi e V. Stella, " "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 de the A.C.S. Symposium Series, e em Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Síntese

Os compostos da invenção, incluindo sais dos mesmos, podem ser preparados utilizando técnicas de síntese orgânica conhecidas e podem ser sintetizados de acordo com qualquer de numerosas vias sintéticas possíveis.

As reações para preparar os compostos da invenção podem ser levadas a cabo em solventes adequados que podem ser

facilmente selecionados por um perito na especialidade de síntese orgânica. Os solventes adequados podem ser substancialmente não reativos com os materiais de partida (reagentes), os intermediários, ou produtos nas temperaturas em que as reações são levadas a cabo, por exemplo, temperaturas que pode variar da temperatura de congelamento do solvente à temperatura de ebulição do solvente. Uma dada reação pode ser levada a cabo em um solvente ou uma mistura de mais de um solvente. Dependendo da Passo de reação particular, solventes adequados para uma Passo de reação particular podem ser selecionado pelo perito na especialidade.

A preparação dos compostos da invenção pode envolver a proteção e desproteção de vários grupos químicos. A necessidade de proteção e desproteção, e a seleção de grupos protetores apropriados, pode ser facilmente determinada por um perito na especialidade. A química de grupos protetores pode ser encontrada, por exemplo, em T.W. Green e P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque (1999).

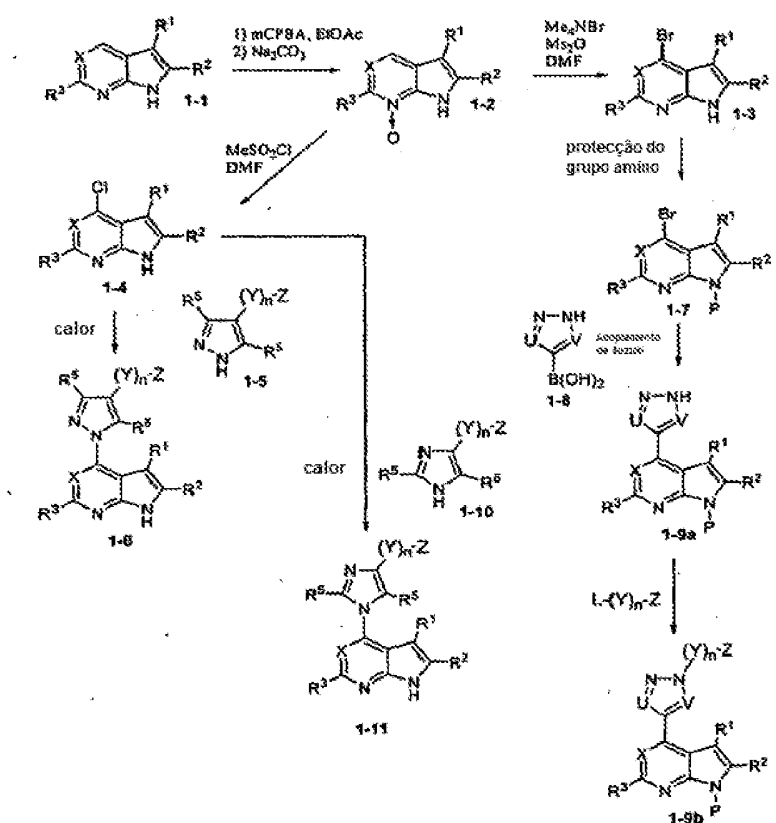
As reações podem ser monitorizadas de acordo com qualquer método adequado conhecido no estado da técnica. Por exemplo, a formação de produto pode ser monitorizada por meios espectroscópicos, tais como espectroscopia de ressonância magnética nuclear (por exemplo, ^1H ou ^{13}C) espectroscopia de infravermelho, espectrofotometria (por exemplo, UV visível), ou espectrometria de massa, ou por meio de cromatografia tal como cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) ou cromatografia de camada fina.

Os compostos da invenção podem ser preparados de acordo com numerosas vias preparatórias conhecidas na literatura. Exemplos de métodos sintéticos para preparar os compostos da invenção são proporcionados no Esquemas a seguir.

Como é mostrado no Esquema 1, os núcleos que contêm pirazol 1-9 e 1-6 podem ser sintetizados começando com pirrolo[2,3-b]piridina ou pirrolo[2,3-b]pirimidina 1-1. O composto 1-1 pode ser convertido a uma espécie ativa tal como um análogo de N-óxido (1-2) utilizando um oxidante tal como m-CPBA. O N-óxido 1-2 pode ser halogenado com um agente halogenante tal como uma combinação de brometo de tetrametilamônio e anidrido metanossulfônico para formar um composto 4-halo 1-3 tal como um composto 4-bromo enquanto o N-óxido é reduzido ao mesmo tempo. O grupo amina do composto 1-3 pode ser protegido por um grupo protetor de amina adequado para proporcionar o composto 1-7 protegido, que subsequentemente passa por um acoplamento de Suzuki com um ácido bórico 1-8 para proporcionar os núcleos que contêm pirazol 1-9a que podem ser feitos reagir adicionalmente com reagente L-(Y)_n-Z (onde L é um grupo abandonante) para dar os compostos da invenção 1-9b. Alternativamente, o N-óxido 1-2 pode ser halogenado com um agente halogenante tal como MeSO₂Cl para formar um composto 4-halo 1-4 tal como um composto 4-cloro enquanto o N-óxido é reduzido ao mesmo tempo. O composto 4-halo 1-4 pode ser acoplado a um composto pirazol substituído com bromo 1-5 sob condições adequadas tais como aquecimento para proporcionar o núcleo que contêm pirazol 1-6, que pode conter alguns grupos funcionais tais como bromo ou ciano adequados para adicional modificação química.

Similarmente, um núcleo de imidazol 1-11 pode ser sintetizado por meio de acoplamento do composto 4-halo 1-4 a um derivado de imidazol 1-10 sob adequadas condições tais como aquecimento para proporcionar núcleo que contém imidazol 1-11, que pode conter alguns grupos funcionais tais como bromo ou ciano adequados para modificação química adicional.

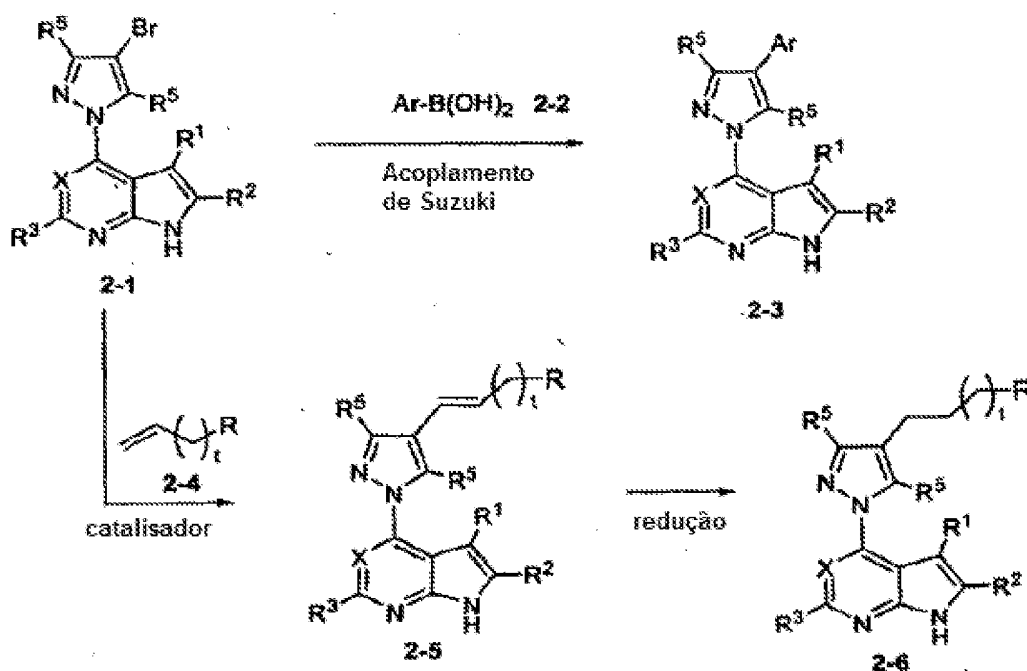
Esquema 1



Como é mostrado no Esquema 2, núcleos que contêm pirazol 2-3, 2-5 e 2-6 podem ser sintetizados começando com um derivado de pirazol substituído com bromo 2-1 (um composto 1-6 no Esquema 1 em que um de R^5 é Br). O derivado de pirazol substituído com bromo 2-1 pode ser acoplado a espécie aromática que contém boro tal como um ácido bórico aromático 2-2 utilizando acoplamento de Suzuki em que Ar é arilo ou heteroarilo, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído por um ou

mais substituintes tais como alquilo, arilo, CN, nitro, alcoxi, etc. Alternativamente, um composto que contém alceno ou alcino tal como um 2-5 que contém alceno pode ser obtido por meio de acoplamento do derivado de pirazol substituído com bromo 2-1 a um composto insaturado tal como um alceno 2-4 na presença de um catalisador de metal tal como cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II em que t podem ser 0, 1, 2, e similares; e R podem ser um substituinte tal como alquilo, arilo, CN, nitro, alcoxi, etc. O grupo alceno do Composto 2-5 pode ser reduzido por meio de hidrogenação para proporcionar o correspondente composto 2-6.

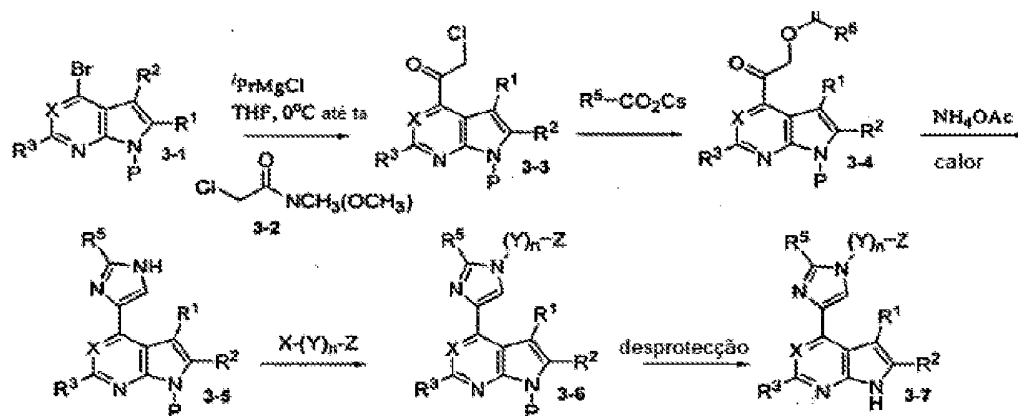
Esquema 2



Como é mostrado no Esquema 3, os núcleos que contêm imidazol 3-7 podem ser sintetizados começando com uma 4-bromo-pirrolo[2,3-b]piridina N-protegida ou uma 4-bromo-pirrolo[2,3-b]pirimidina N-protegida 3-1 em que P é um grupo protector de amina adequado tal como {[2-

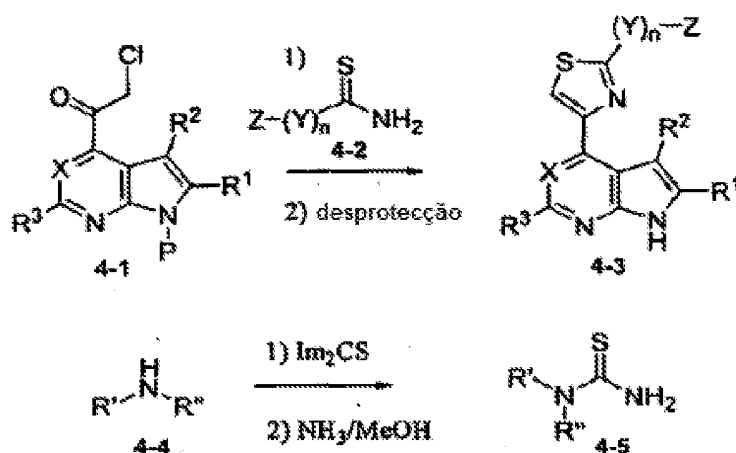
(trimetilsilil)etoxi]metil} (SEM). O composto 3-1 pode ser feito reagir com um reagente de Grignard tal como cloreto de isopropil magnésio para gerar um anião aromático através de permuta iónica. A adição subsequente de um composto que contém cloroacetilo tal como 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida 3-2 ao anião tipicamente proporcionará o derivado cloroacetilo 3-3. O derivado 3-3 pode ser feito reagir com um sal de ácido orgânico tal como um sal de céσιο R^5CO_2Cs para proporcionar um composto 3-4. Na presença de uma fonte de amónia adequada tal como acetato de amónio, o composto 3-4 pode ser feito reagir com amónia sob condições adequadas tais como numa temperatura alta para formar o anel imidazol do composto 3-5. O azoto livre da amina do derivado imidazol 3-5 pode passar por modificação adicional tal como reacção com um composto $X-(Y)_n-Z$ onde X é um grupo abandonante tal como cloro, bromo ou iodo de modo a proporcionar o composto 3-6. O grupo protector do Composto. 3-6 pode ser retirado por um método apropriado de acordo com a natureza do grupo protector para proporcionar o composto 3-7. Deve ser notado que se existem grupos funcionais presentes dentro do grupo R, R^5 , e $-(Y)_n-Z$, modificação adicional pode ser feita. Por exemplo, um grupo CN pode ser hidrolisado para proporcionar um grupo amida; um ácido carboxílico pode ser convertido a um éster, que por sua vez podem ser ainda reduzido a um álcool, que por sua vez podem ser ainda modificado. Um perito na especialidade reconhecerá modificações adicionais apropriadas.

Esquema 3



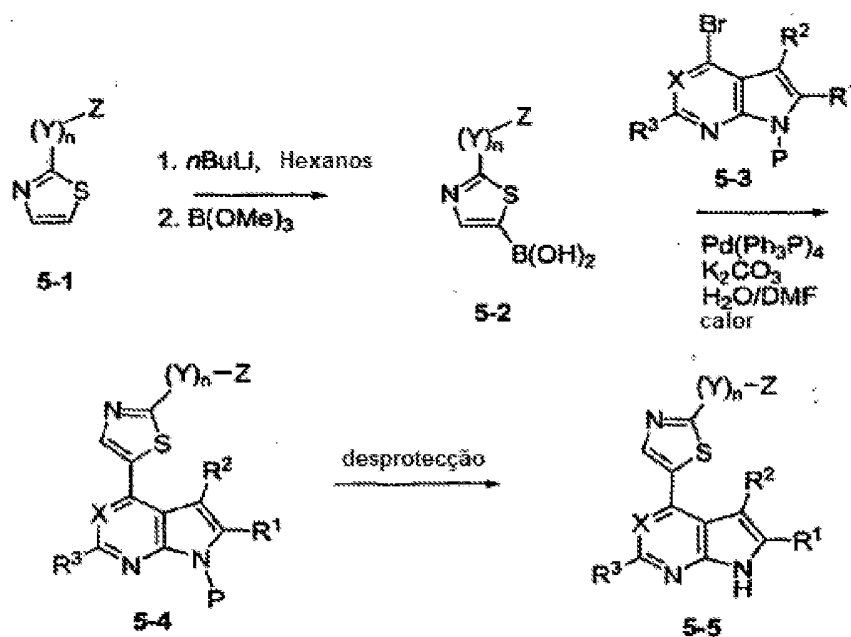
Como é mostrado no Esquema 4, os núcleos que contêm tiazol 4-3 podem ser sintetizados começando com um derivado cloroacetilo N-prottegido 4-1 em que P é um grupo protetor de amina adequado tal como SEM. O composto 4-1 pode ser feito reagir com uma tioamida 4-2 para formar o anel tiazol, seguido por desproteção do azoto da amina do anel pirrolo pela retirada do grupo P para proporcionar o composto 4-3. Várias tioureias 4-5 (equivalentes a composto 4-2 em que $-(Y)_n\text{-Z}$ é $\text{NR}'\text{R}''$; e R' e R'' são H, alquilo, arilo ou similares; ou R' e R'' juntamente com o átomo de N ao qual estão unidos formam um heterocicloalquil) útil em preparar os compostos tiazol 4-3 pode ser feito a partir de aminas secundárias 4-4. Uma amina secundária 4-4 pode ser feita reagir com 1,1'-tiocarbonildiimidazol; e o intermediário resultante pode ainda ser feito reagir com amónia para proporcionar uma tioureia 4-5.

Esquema 4



Como é mostrado no Esquema 5, núcleos que contêm tiazol 5-5 podem ser sintetizados começando com um composto tiazol 5-1. O composto 5-1 podem ser feito reagir com um alquilo de metal tal como n-butilo lítio via permuta iónica para gerar um anião aromático *in situ*. A adição subsequente de éster trimetílico do ácido bórico seguido por hidrólise tipicamente proporcionará o ácido bórico 5-2. O ácido bórico 5-2 pode passar por acoplamento de Suzuki com uma 4-bromo-pirrolo[2,3-b]piridina N-protegida ou uma 4-bromo-pirrolo[2,3-b]pirimidina N- protegida 5-3 em que P é um grupo protetor de amina adequado tal como SEM. O grupo protetor P do produto de acoplamento 5-4 pode ser retirado por um método apropriado de acordo com a natureza do grupo protetor para proporcionar o composto da invenção 5-5.

Esquema 5



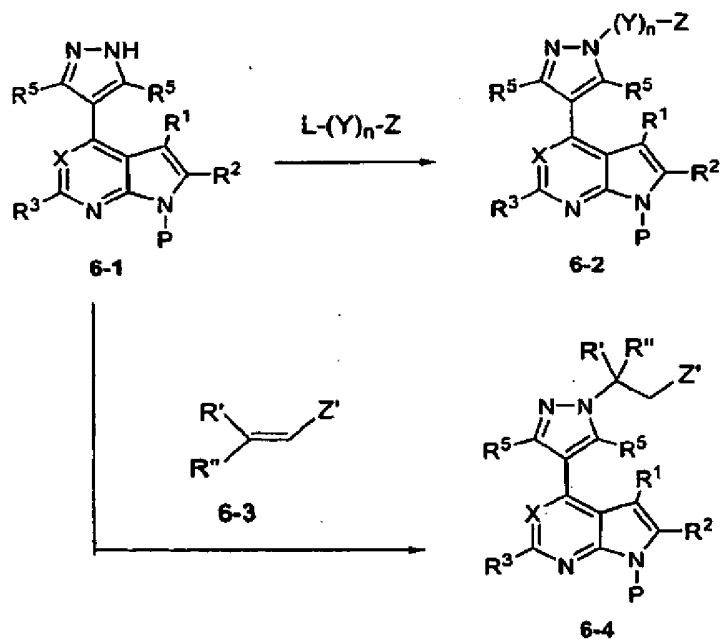
Como é mostrado no Esquema 6, compostos que contêm pirazol 6-1 podem ainda ser modificados por meio de substituição no grupo NH de pirazol com reagentes apropriados. Por exemplo, um composto 6-1 em que P é um grupo protector de amina adequado tal como SEM pode ser feito reagir com L-(Y)_n-Z onde L representa um grupo abandonante tal como halo, triflato ou similares para proporcionar o composto 6-2 sob condição básica. Se existem alguns grupos funcionais presentes dentro do grupo Y e/ou Z, modificação adicional pode ser feita. Por exemplo, um grupo CN pode ser hidrolisado para proporcionar um grupo amida; um ácido carboxílico pode ser convertido a um éster, que por sua vez podem ser ainda reduzido a álcool. Um perito na especialidade reconhecerá as modificações adicionais se for apropriado.

Adicionalmente, o composto 6-1 pode ser feito reagir com o alceno 6-3 (em que R' e R'' podem ser H, alquilo, cicloalquilo

e similares; e Z' pode ser um grupo aceitador de elétrons tal como um éster ou CN) para proporcionar o composto 6-4. Além disso, a substituição pode ser feita no alceno 6-3 na posição alfa (alfa a Z') para gerar um derivado substituído de produto, 6-4 (veja-se, por exemplo, o Exemplo 68).

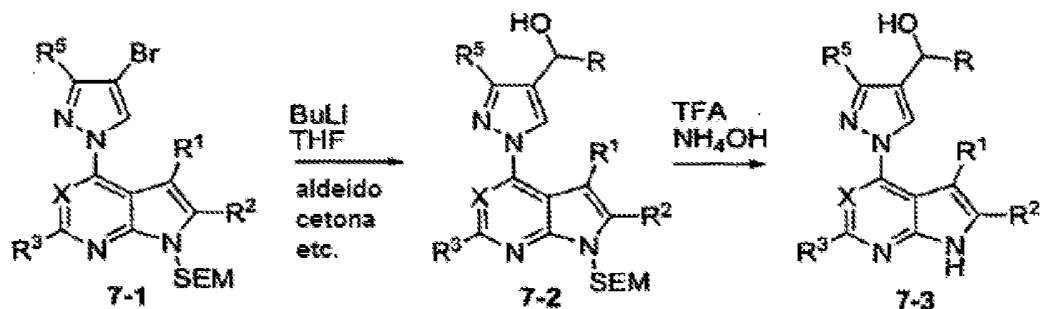
Os compostos 6-2 e 6-4 podem ser desprotegidos por meio de métodos apropriados de acordo com a natureza do grupo protetor utilizado para proporcionar sua contraparte desprotegida correspondente.

Esquema 6



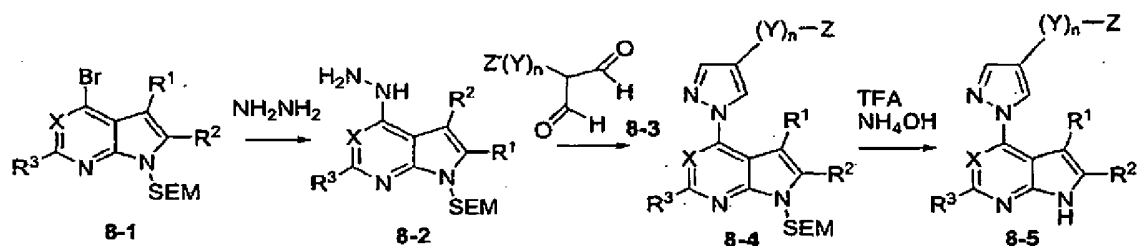
Como é mostrado no Esquema 7, compostos que contêm bromo pirazol 7-1 podem ser modificados adicionalmente por meio de metalação com reagentes com butilo lítio e reação com eletrófilos como aldeídos para dar os compostos que contêm álcool 7-2 que podem ser desprotegidos para proporcionar os compostos da invenção que têm a fórmula 7-3. Um perito na especialidade reconhecerá as modificações adicionais onde for apropriado.

Esquema 7



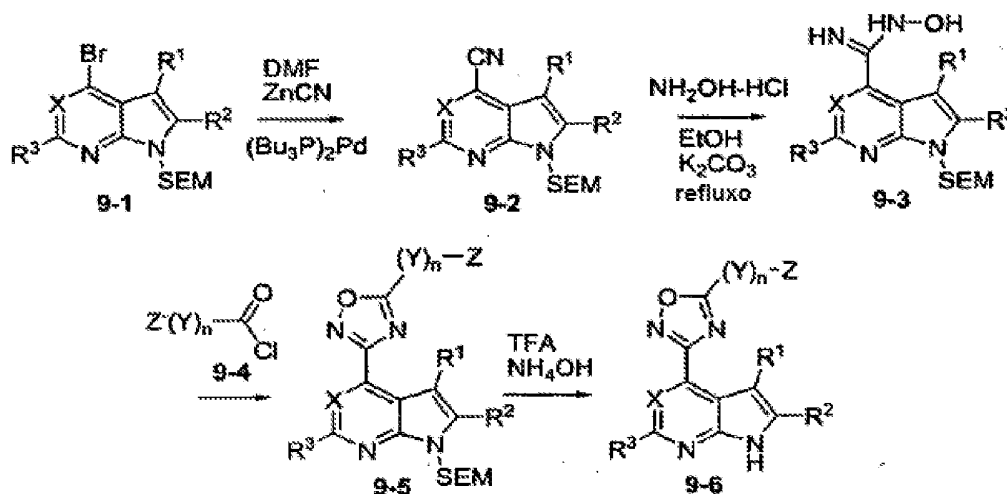
Como é mostrado no Esquema 8, os compostos que contêm pirazol 8-4 e 8-5 podem ser preparados por reação do composto de bromo N- protegido 8-1 com hidrazina num solvente apropriado tal como N,N-dimetilformamida (DMF) para dar o intermediário de hidrazina 8-2. O intermediário de hidrazina 8-2 é feito reagir com um 1,3 bis- aldeído apropriadamente substituído como 8-3 para dar o composto que contém pirazol 8-4. Se existem alguns grupos funcionais presentes dentro do grupo Y e/ou Z, pode ser feita modificação adicional. Por exemplo, um grupo CN pode ser hidrolisado para proporcionar um grupo amida; um ácido carboxílico pode ser convertido a um éster, que por sua vez podem ser ainda reduzido a álcool. Um perito na especialidade reconhecerá modificações potenciais adicionais.

Esquema 8



Como é mostrado no Esquema 9, o composto 1,2,4-oxadiazole 9-6 pode de preparado a partir do composto de bromo N-prottegido 9-1 por tratamento com cianeto de zinco em DMF na presença de um catalisador como bis(tributil) paládio para dar o composto de ciano N- protegido 9-2. O composto N-hidroxi carboximidamida 9-3 pode ser preparado por meio de aquecimento do composto de ciano N- protegido 9-2 com cloridrato de hidroxilamina num solvente apropriado como etanol e uma base como carbonato de potássio numa temperatura abaixo do ponto de ebulição do solvente. O composto de 1,2,4-oxadiazole N-prottegido pode ser preparado por meio do tratamento do composto N-hidroxi carboximidamida 9-3 com um composto de cloreto ácido apropriadamente substituído 9-4 num solvente como piridina numa temperatura suficiente para completar o fechamento do anel. Se existem alguns grupos funcionais presentes dentro do grupo Y e/ou Z, pode ser feita modificação adicional. Por exemplo, um grupo CN pode ser hidrolisado para proporcionar um grupo amida; um ácido carboxílico pode ser convertido a um éster, que por sua vez podem ser ainda reduzido a álcool. Um perito na especialidade reconhecerá modificações adicionais onde for apropriado.

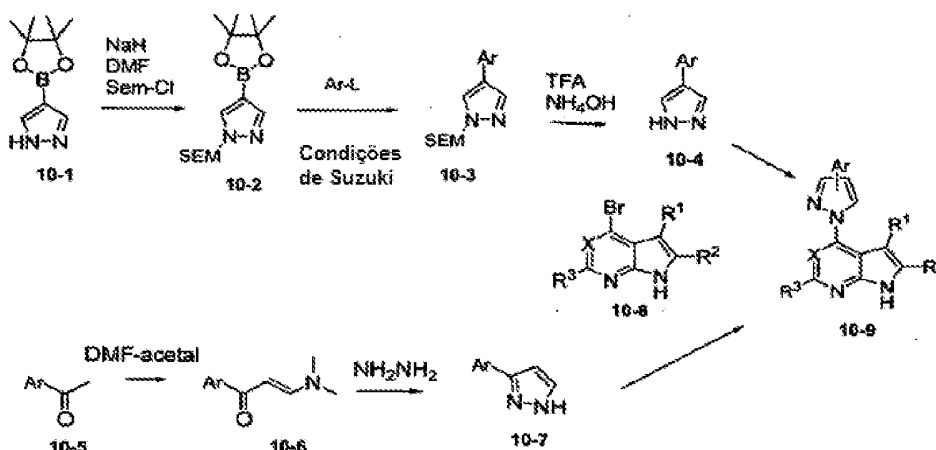
Esquema 9



Como é mostrado no Esquema 10, os compostos sw3- e 4-arilpirazolo 10-9 podem ser preparados por reação do respectivo composto 3-arilpirazolo 10-4 ou composto 4-arilpirazolo 10-7 com um composto de bromo apropriadamente substituído 10-8 como foi descrito anteriormente. O composto 3-arilpirazolo 10-4 podem ser preparados fazendo reagir um grupo arilo apropriadamente substituído que contém um halogéneo como bromo ou um triflato com o ácido borónico N-protetido ou composto de pirazol de éster de ácido borónico 10-2 sob condições similares a Suzuki conhecidas na literatura. O grupo N-protetor de 10-3 pode ser retirado pelas condições descritas anteriormente e conhecidas na literatura para remover grupos como SEM.

Os compostos 4-arilpirazolo 10-7 podem ser preparados fazendo reagir o composto de acetofenona apropriadamente substituído 10-5 com DMF acetal em DMF a temperaturas elevadas para dar o composto dimetilamino 10-6. Os compostos 4-arilpirazolo 10-7 podem ser preparados por meio do tratamento do composto de dimetilamino 10-6 com hidrazina num solvente tal como etanol.

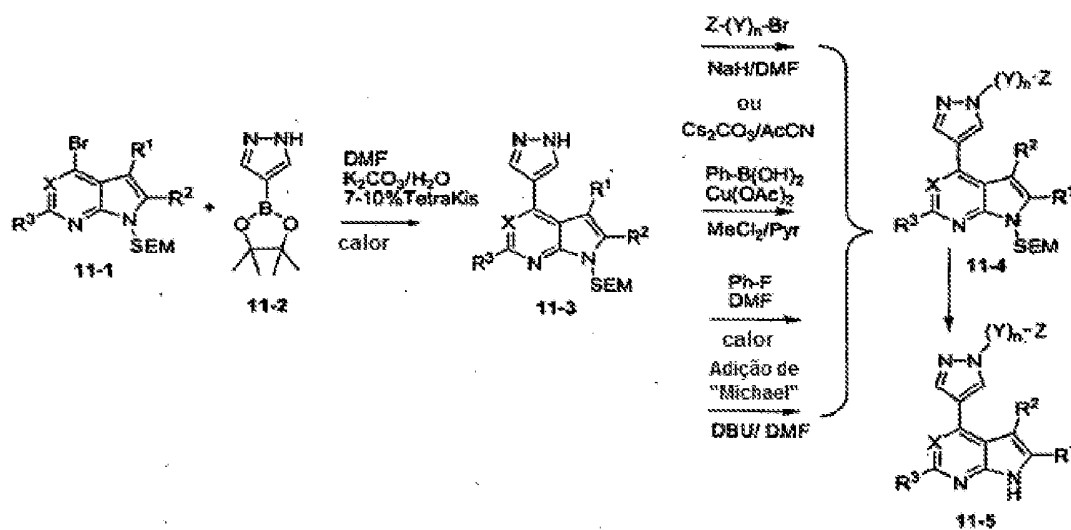
Esquema 10



Como é mostrado no Esquema 11 o composto pirazol substituído 11-5 pode ser preparado por uma variedade de métodos, tais como pela retirada do grupo protetor, por exemplo, SEM do composto 11-4 sob as condições descritas anteriormente. Por exemplo o N- composto protegido de pirazol substituído 11-4 pode ser preparado por reação do composto intermediário pirazol N-protegido 11-3 com um haleto de alquilo apropriadamente substituído, haleto de benzilo, sulfonatos de alquilo, por exemplo, mesilato ou tosilato, ou outro grupo abandonante L adequado, num solvente apropriado tal como MeCN, DMF ou tetrahydrofurano (THF), na presença de uma base tal hidreto de sódio ou carbonato de césio. O N-aril pirazol 11-4 (em que Y é aromático) pode ser preparado fazendo reagir o intermediário pirazol 11-3 com um ácido aril borónico apropriadamente substituído num solvente tal como diclorometano (DCM) com acetato de cobre e piridina. Alternativamente o N-aril pirazol 11-4 (em que Y é aromático) pode ser preparado fazendo reagir o intermediário pirazol 11-3 com um fluoreto de arilo apropriadamente substituído num solvente tal como DMF a temperatura elevada. Ou, os compostos

de pirazol substituído 11-4 (em que Z é um grupo tal como nitrilo ou éster e Y é pelo menos dois carbonos) podem ser preparados pela reação de intermediário pirazol 11-3 com um acrilato apropriadamente substituído, acrilonitrilo ou aceitadores outros similares a Michael num solvente tal como DMF na presença de uma base tal como 1,8-diazabicyclo[5,4.0]undec-7-eno (DBU) ou trietilamina (TEA) e numa temperatura abaixo do ponto de ebulição do solvente. Se existem alguns grupos funcionais presentes dentro do grupo Y e/ou Z, pode ser feita modificação adicional. Por exemplo, um grupo CN pode ser hidrolisado para proporcionar um grupo amida; um ácido carboxílico pode ser convertido a um éster, que por sua vez podem ser ainda reduzido a álcool. Um perito na especialidade reconhecerá as modificações adicionais se for apropriado.

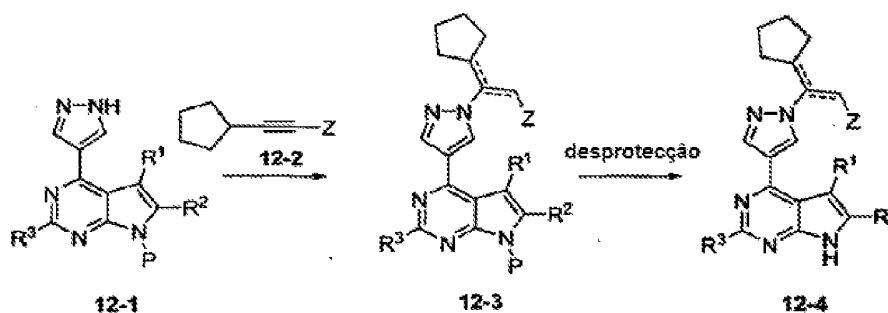
Esquema 11



Como é mostrado no Esquema 12, pirazol 12-1 em que P é um grupo protector de amina adequado tal como SEM pode ser feito reagir com um conjugado que contém aceitador de alcino tal como 12-2, em que Z é um grupo aceitador de eletrões (por exemplo, -CN) opcionalmente na presença de uma base (DBU ou

K₂CO₃ e similares) num solvente tal como DMF ou MeCN para durações variáveis de tempo para proporcionar adutos que contêm olefina 12-3. Os compostos representados pela fórmula 12-3 podem ser desprotegidos por meio de métodos apropriados de acordo com a natureza do grupo protetor utilizado para proporcionar os compostos da invenção 12-4.

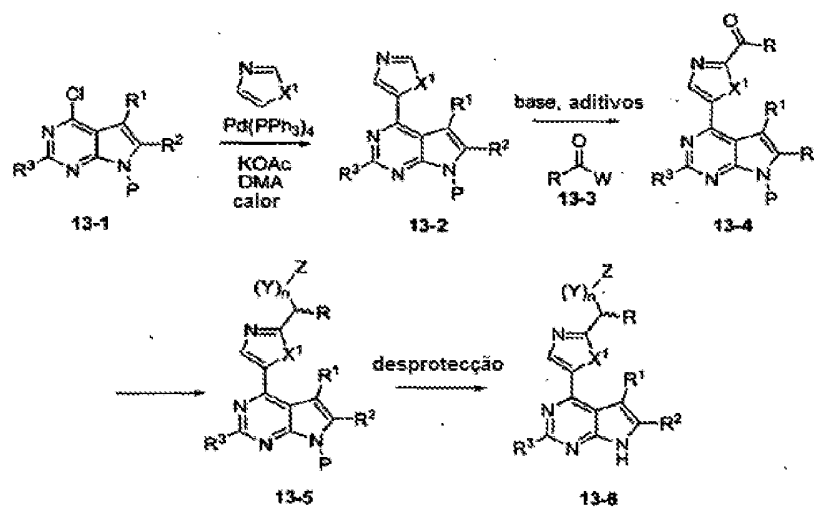
Esquema 12



Como é mostrado no Esquema 13, os compostos que contêm oxazol ou tiazol 13-6 podem ser preparados começando com 4-cloropirrolo[2,3-b]pirimidina N- protegida 13-1 em que P é um grupo protetor de amina adequado tal como SEM. Os produtos que contêm oxazol ou tiazol de fórmula 13-2 podem ser preparados por meio de acopamento catalisado por paládio de 13-1 com oxazol ou tiazol. O composto 13-2 pode ser feito reagir com um alquilo de metal tal como n-butillítio para gerar o anião aromático *in situ* ao qual podem ser adicionados a baixas temperaturas (preferentemente entre -78C e 0C) derivados de ácidos carboxílicos 13-3 (em que W = N(Me)(OMe) quando X¹ = S; e W = Cl quando X¹ = O), na presença de outros aditivos tais como cloreto de zinco e iodeto de cobre(I) quando X¹ = O, num solvente adequado tal como THF para gerar uma variedade de cetonas 13-4. As cetonas 13-4 podem ser feitas reagir com uma variedade de reagentes tais como (cianometil)fosfonato de dietilo ou fosfonoacetato de

trietilo na presença de uma base como terc-butóxido de potássio seguida por redução (incluindo hidrogenação ou um redução de conjugado catalisado por hidreto de cobre), ou com reagentes tais como isocianeto de tosilmetilo para proporcionar o produtos de fórmula 13-5 em que Z é um grupo aceitador de elétrões tal como éster ou -CN. Se existem grupos funcionais presentes dentro do grupo R ou abrangido pelo grupo Z, a modificação adicional pode ser feita, e tal modificações adicionais apropriadas serão reconhecidas por um perito na especialidade. Os compostos 13-5 podem ser desprotegidos por meio de métodos apropriados de acordo com a natureza do grupo protetor utilizado para proporcionar suaa contrapartes correspondentes desprotegidas 13-6.

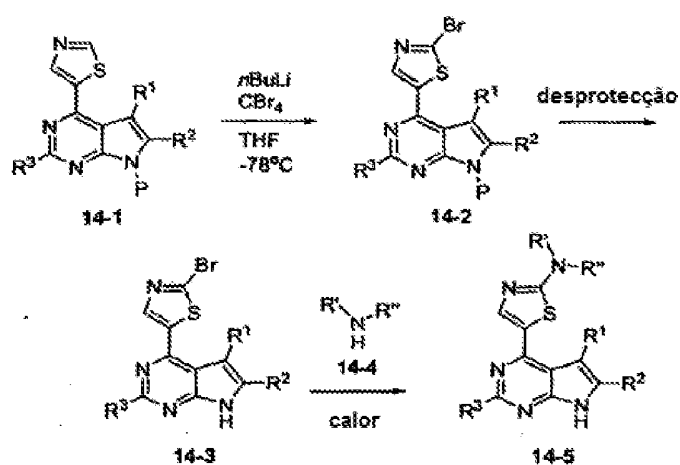
Esquema 13



Como é mostrado no Esquema 14, núcleos que contêm aminotiazol 14-5 podem ser sintetizados começando com o núcleo que contém tiazol 14-1 em que P é um grupo protetor de amina adequado tal como SEM. O composto 14-1 pode ser tratado com um alquilo de metal tal como n-butillítio para gerar a anião aromática *in situ* à qual podem ser adicionada uma fonte adequada de

halogéneo electrofílico tal como tetrabrometo de carbono para proporcionar o derivado halogenado 14-2. O grupo protector P de 14-2 pode ser retirado por um método apropriado de acordo com a natureza do grupo protetor para proporcionar o produto 14-3. O composto 14-3 pode ser feito reagir com aminas 14-4 a temperaturas elevadas num solvente adequado tal como DMF para proporcionar o composto da invenção, 14-5.

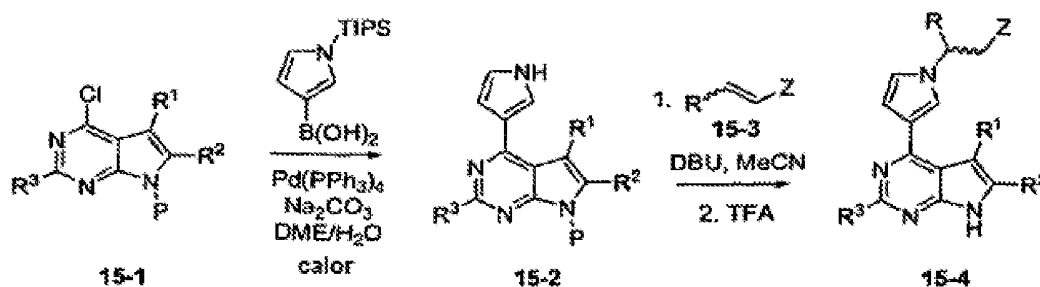
Esquema 14



Como é mostrado no Esquema 15, núcleos que contêm pirrolo 15-4 podem ser sintetizados começando com N-protegido 4-cloro-pirrolo[2,3-b]pirimidina 15-1 em que P é um grupo protetor de amina adequado tal como DEM (dietoximetil). O composto 15-1 pode ser feito reagir com ácido 1-(triisopropilsilil)pirrolo-3-borónico sob condições de acoplamento de Suzuki para proporcionar o núcleo simultaneamente pirrolo-desprotegido 15-2. Os compostos que contêm pirrolo 15-2 podem ser feitos reagir com alcenos 15-3 que contêm um grupo aceitador de eletrão Z (tal como $-\text{CN}$) na presença de uma base apropriada (tal como DBU) a várias temperaturas (por exemplo, entre a temperatura ambiente e 40°C) seguida por uma Passo de desproteção *in situ* ou separada que é adequada para o grupo

protetor selecionado para proporcionar os compostos da invenção 15-4.

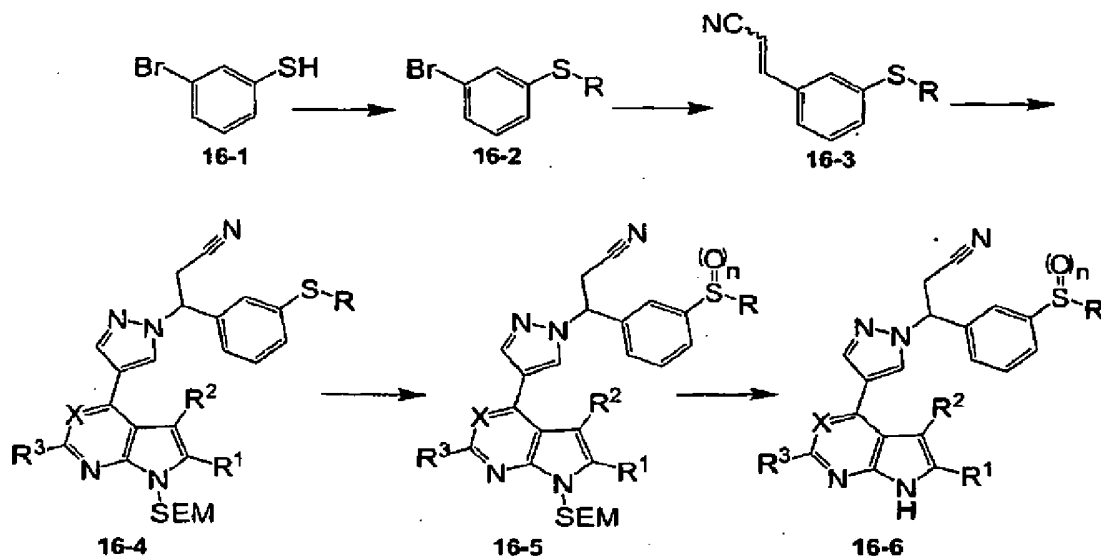
Esquema 15



Como é mostrado no Esquema 16, um composto pirazol substituído que contém uma funcionalidade sulfona ou sulfóxido como em 16-6 pode ser preparado por uma variedade de métodos, tal como começando com um bromo tiofenilo éter apropriadamente substituído 16-2. O tioéter 16-2 pode ser facilmente preparado por meio de alquilação do tiofenol 16-1 com um haleto de alquilo, mesilato ou similares utilizando uma base como DBU, carbonato de potássio ou hidreto de sódio. O cinamilo nitrilo 16-3 pode ser preparado por meio de química de Heck e similares, utilizando acetato de paládio e trifetilfosfina em DMF numa temperatura apropriada com acrilonitrilo. O intermediário SEM protegido 16-4 pode ser preparado por meio de métodos descritos anteriormente para realizar a adição similar a Michael do núcleo de pirazol a um nitrilo α - β insaturado apropriadamente substituído como 16-3. O sulfóxido 16-5, onde $n = 1$, e a sulfona 16-5, onde $n = 2$, podem ser preparados por meio de métodos bem conhecidos na literatura para a oxidação do tio éter 16-4 como ácido m-cloroperbenzóico (MCPBA) em DCM. Os compostos finais 16-6, onde $n = 0, 1$ ou 2 , podem ser preparados por meio de métodos descritos anteriormente para a retirada do grupo protetor

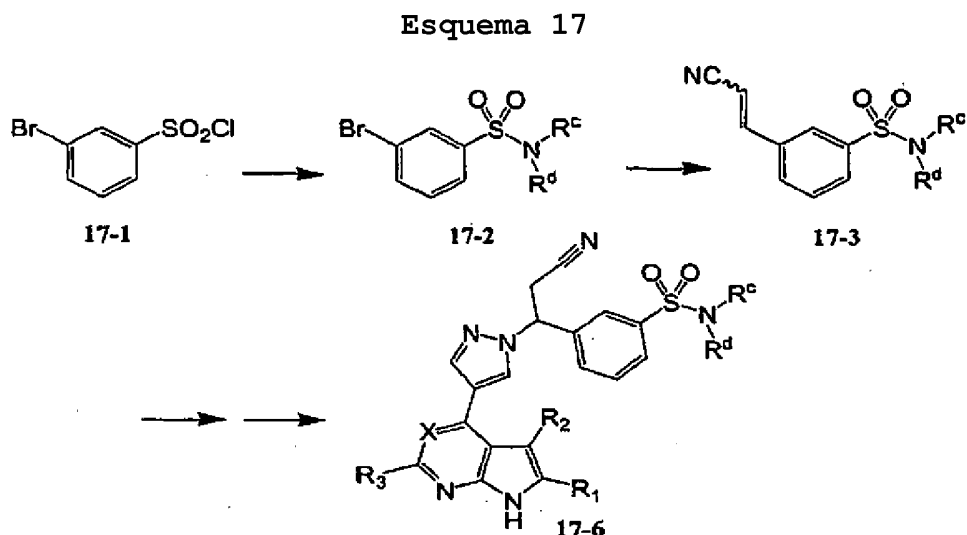
SEM. Alternativamente, a oxidação de enxofre pode ser realizada nos compostos 16-2 ou 16-3 dependendo da compatibilidade da substituição no esquema sintético.

Esquema 16



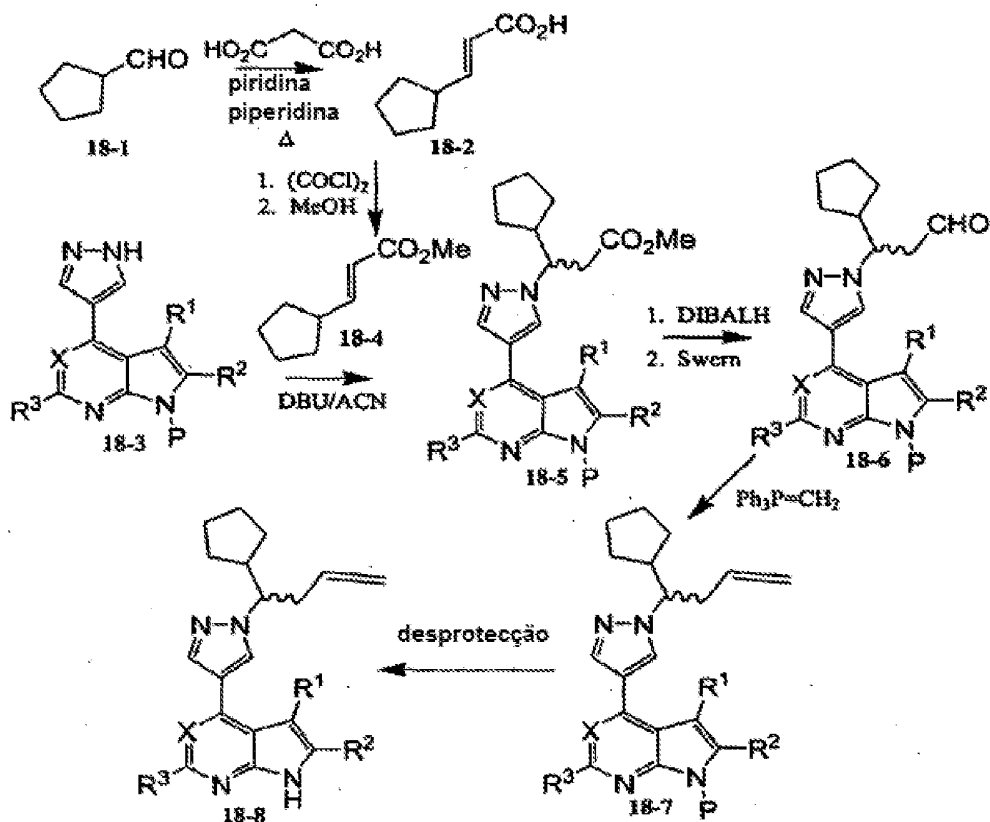
Também, como é mostrado no Esquema 17, compostos de pirazol substituídos que contêm uma funcionalidade sulfonamida, tal como 17-6 podem ser preparados por uma variedade de métodos. Por exemplo, um pode começar com uma bromo fenil sulfonamida apropriadamente substituída 17-2, onde R^c e R^d são substituintes adequados. Um composto 17-2 pode ser facilmente preparado por reação do cloreto de bromo fenil sulfonilo 17-1 e uma amina apropriadamente substituída tal como um anilina, ou uma amina primária ou secundária num solvente adequado tal como DCM, THF ou piridina. O cinamilo nitrilo 17-3 pode ser preparado por meio de química de Heck ou similares, utilizando acetato de paládio e trifenilfosfina em DMF numa temperatura apropriada com acrilonitrilo. Os compostos finais 17-6 onde R^c e R^d são parte do grupo funcional sulfonamida podem ser preparados por meio de métodos análogos a aqueles

descritos no Esquema 16 começando com o cinamilo nitrilo 17-3.



Também, como é mostrado no Esquema 18, compostos de pirazol substituídos que contêm uma funcionalidade alfa-alilo ciclopentilmetileno, tal como 18-8, podem ser preparados, por exemplo, fazendo reagir um pirazol 18-3, em que P é um grupo protetor de amina adequado tal como SEM e X é N ou C, com um éster de ciclopentilacrilato 18-4 para formar o éster 18-5. O éster 18-5 pode então ser reduzido ao correspondente aldeído, 18-6, por exemplo, pelo procedimento de duas Passos de reduzir ao álcool e seletivamente oxidar o intermediário álcool ao aldeído, por exemplo, via uma oxidação de Swern. O aldeído, 18-6, pode então ser convertido à correspondente olefina, 18-7, por exemplo, por reação com um reagente de Wittig. A olefina 18-7, pode então ser desprotegida, como foi descrito anteriormente, para produzir o composto de fórmula 18-7. O intermediário, 18-4, podem ser preparados, por exemplo, como é mostrado no Esquema 18, começando com ciclopentilaldeído.

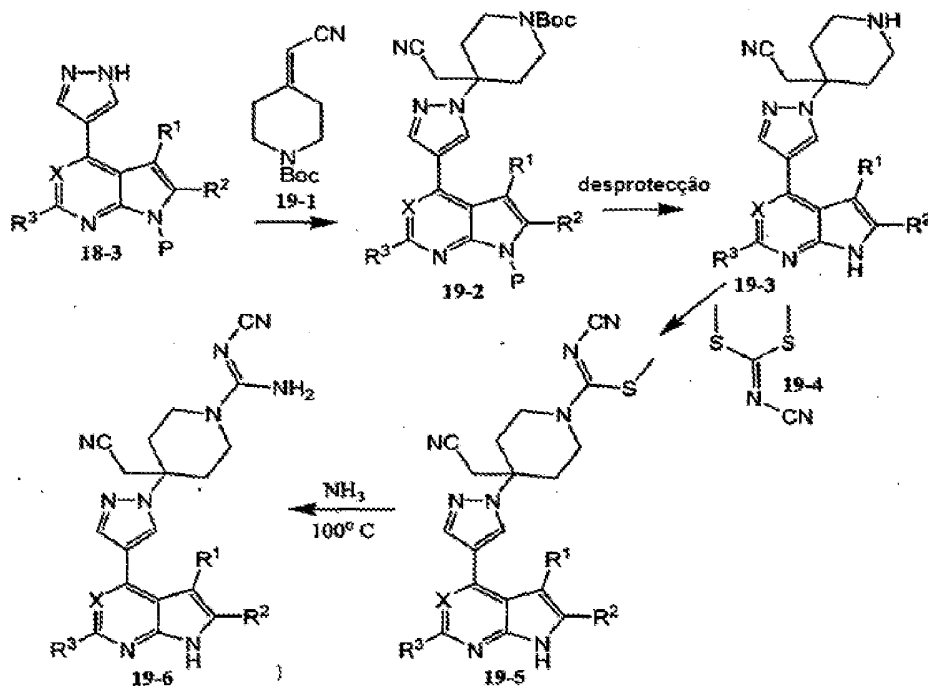
Esquema 18



Também, como é mostrado no Esquema 19, o derivado cianoguanidina 19-6 podem ser preparados partindo de compostos pirazol substituído tais como pirazol 18-3, em que P é um grupo protetor adequado tal como SEM e X é N ou C. Um composto 18-3 pode, por exemplo, ser feito reagir com olefina 19-1, preparada por meio de reação de Horner-Wadsworth Emmons da correspondente piperidona Boc-protégida, na presença de um catalisador básico adequado, num solvente adequado, para formar 19-2. O intermediário 19-2 é desprotegido utilizando uma reação de desproteção, adequada proporcionando o composto de amina 19-3, que então é feito reagir seletivamente com um reagente cianoimidocarbonato tal como 19-4, num solvente polar numa temperatura adequada, por exemplo, aproximadamente 20 C para dar um cianoimidocarbamato tal como 19-5, que pode

então ser feito reagir com qualquer de uma variedade de aminas a temperatura elevada para dar o produto 19-6.

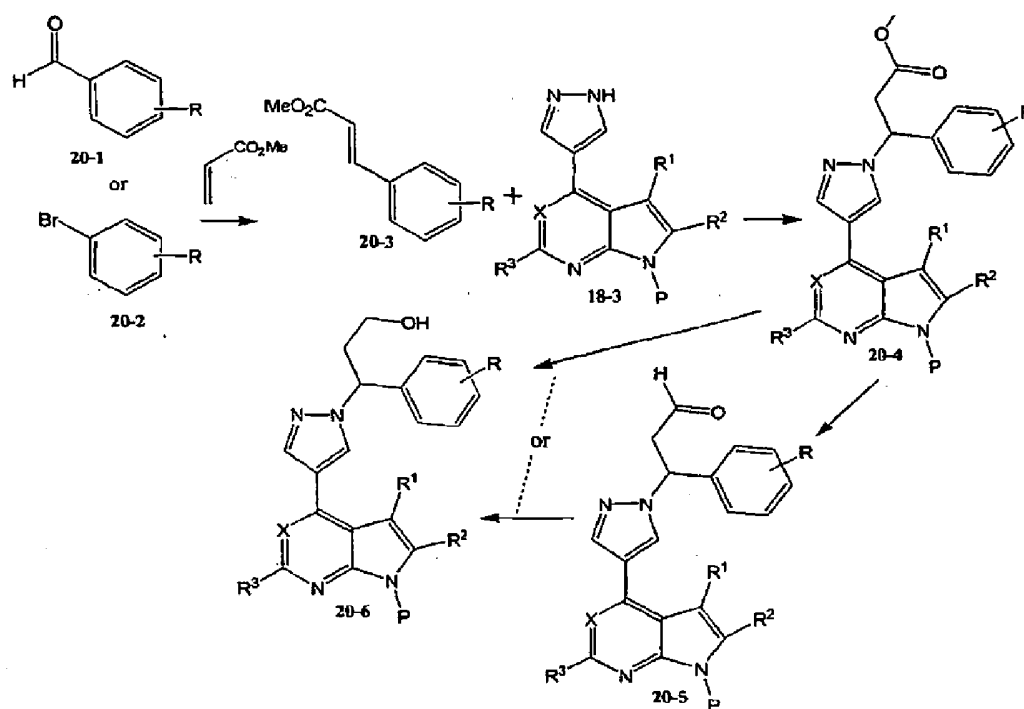
Esquema 19



Os compostos intermediários 20-5 e 20-6 podem ser preparados por uma variedade de métodos na literatura, por exemplo, métodos tais como são resumidos no Esquema 20. O composto intermediário 20-3 pode ser preparado por reação do composto aldeído 20-1 com um reagente de Wittig apropriadamente substituído ou reagentes de Horner Emmons para dar o éster α - β não substituído 20-3. Alternativamente, 20-3 pode ser preparado por uma reação similar a Heck com um brometo de arilo apropriadamente substituído 20-2 e um éster acrílico na presença de um reagente de paládio a temperaturas elevadas. O composto 20-4 pode ser preparado por meio de métodos descritos anteriormente para a adição similar a Michael de um pirrolo apropriadamente substituído 18-3 no composto α - β de éster insaturado 20-3. O composto de aldeído 20-5 pode ser preparados pela redução do composto de éster 20-4 com

reagentes tais como hidreto de diisobutil alumínio a baixas temperaturas tais como aproximadamente $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ num solvente apropriado. O composto de aldeído 20-5 pode ser ainda reduzido ao composto de álcool correspondente 20-6 com reagentes tais como borohidreto de sódio em metanol. Alternativamente o composto de álcool 20-6 pode ser preparado diretamente pela redução do éster 20-4 com reagentes tais como hidreto de lítio e alumínio em solvente apropriado e a temperaturas apropriadas.

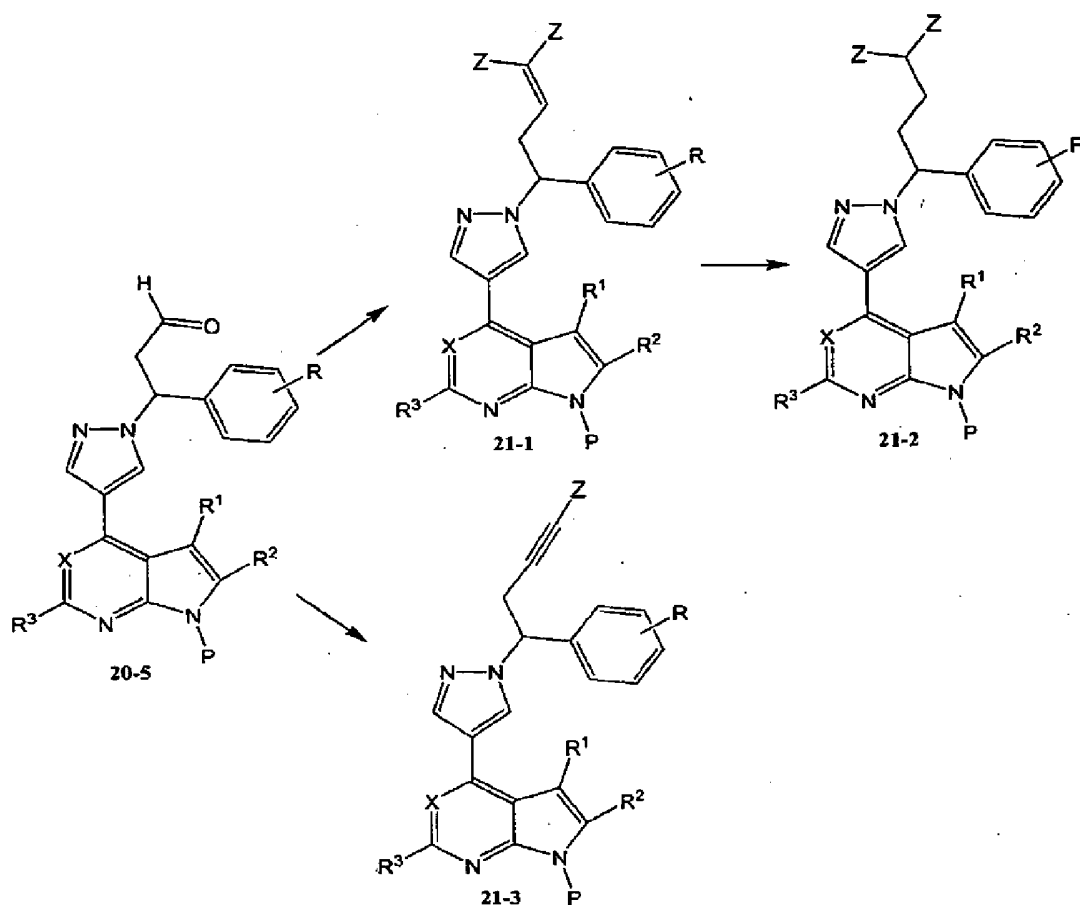
Esquema 20



Os compostos 21-2 e 21-3 podem ser preparados utilizando uma variedade de métodos na literatura, tal como, por exemplo, métodos resumidos no Esquema 21. O composto de olefina 21-1 pode ser preparado pela reação de composto de aldeído 20-5 com um apropriadamente reagente de Wittig substituído ou reagentes de Homer Emmons utilizando uma base tal como hidreto de sódio ou t-butóxido de potássio num solvente

apropriado e conduzida a temperatura. O composto de olefina 21-1 pode ser reduzido ao composto saturado 21-2, por exemplo, utilizando condições de hidrogenação bem conhecidas na literatura, por exemplo, hidrogénio na presença de paládio sobre carbono num solvente tal como metanol. O composto acetilénico 21-3 pode ser preparado por meio de métodos descritos anteriormente, ou por reação do aldeído 20-5 com reagente Bestmann-Ohira (E. Quesada *et al*, *Tetrahedron*, 62 (2006) 6673-6680) como é descrito na literatura. Alternativamente o composto de álcool 20-6 no Esquema 20 podem ser oxidado ao aldeído 20-5 com métodos bem conhecidos na literatura, por exemplo, condições de oxidação de Swern, seguida por reação com o reagente de Bestmann-Ohira, em que esta sequência de reação pode ser levada a cabo como um sequência de reação de duas Passos num só recipiente, ou em duas Passos de reação separadas.

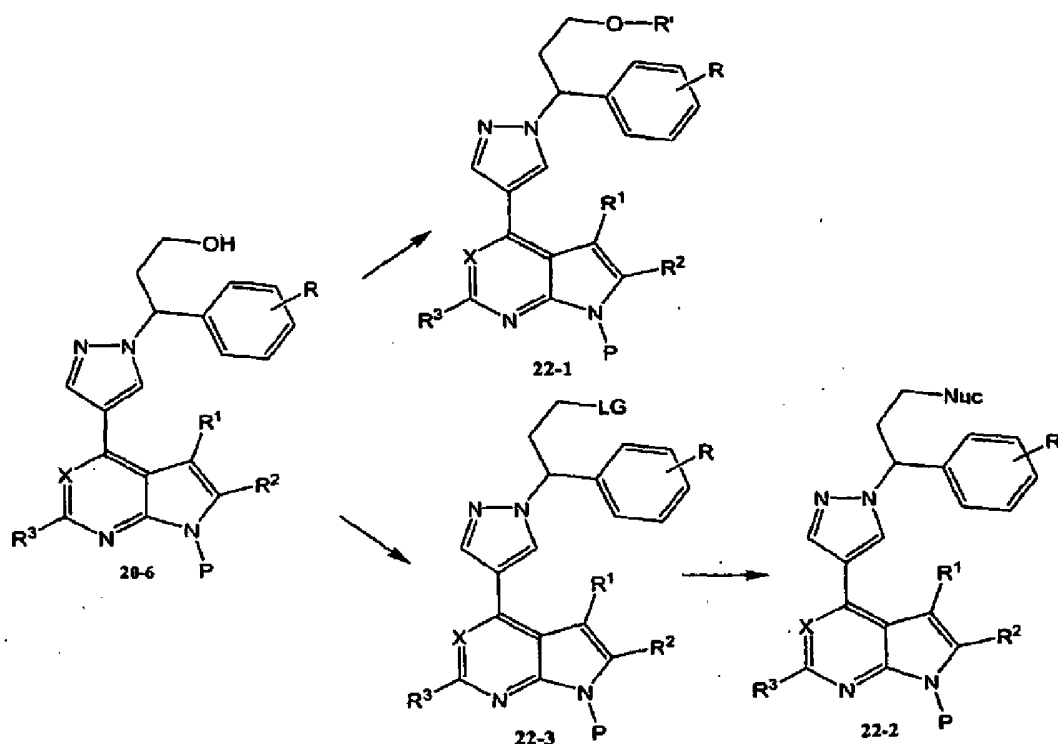
Esquema 21



Os compostos 22-1 e 22-3 podem ser preparados utilizando uma variedade de métodos na literatura, por exemplo, via métodos resumidos no Esquema 22. O composto substituído com oxigênio 22-1 pode ser preparado, por exemplo, por reação de um álcool apropriadamente substituído 20-6 (em Esquema 20), em que X é N ou C, e P é um grupo protetor, com uma base tal como hidreto de sódio e um agente apropriado tal como um iodeto de alquilo, carbonato, ou isocianato, levada a cabo num solvente adequado e numa temperatura adequada. Alternativamente, o grupo álcool no composto 20-6 pode ser convertido a um grupo abandonante LG, como no composto 22-2, onde o grupo abandonante podem ser, por exemplo, brometo ou mesilato. O composto 22-2 serve como um substrato para a reação

subsequente com um nucleófilo, tal como, por exemplo, etóxido de sódio (Nuc = etoxi).

Esquema 22



Deve ser notado que em todos os Esquemas descritos no presente documento, se existem grupos funcionais presentes num grupo substituinte tal como Y, Z, R, R¹, R², R⁵, etc., pode ser feita modificação adicional se for apropriado e desejado. Por exemplo, um grupo CN pode ser hidrolisado para proporcionar um grupo amida; um ácido carboxílico pode ser convertido a um éster, que por sua vez podem ser reduzido a um álcool, que por sua vez podem ser modificados adicionalmente. Em outro exemplo, um grupo OH pode ser convertido num grupo abandonante melhor tal como mesilato, que por sua vez é adequados para substituição nucleofílica, tal como por CN. Um perito na especialidade reconhecerá tais modificações adicionais.

Métodos

Os compostos da invenção podem modular a atividade de uma ou mais Janus quinases (JAKs). O termo "modulam" quer dizer que se referem a uma capacidade para aumentar ou diminuir a atividade de um ou mais membros da família JAK de quinases. Consequentemente, os compostos da invenção podem ser utilizados em métodos de modulação de uma JAK por colocar em contacto a JAK com qualquer um ou mais dos compostos ou composições descritos no presente documento. Em algumas formas de realização, os compostos da presente invenção podem agir como inibidores de uma ou mais JAKs. Em algumas formas de realização, os compostos da presente invenção podem agir para estimular a atividade de uma ou mais JAKs. Em formas de realização adicionais, os compostos da invenção podem ser utilizados para modular atividade de uma JAK num indivíduo em necessidade de modulação do recetor pela administração de uma quantidade modulante de um composto de Fórmula Ia, Ib, ou Ic.

As JAKs às quais os presentes compostos se ligam e/ou modulam incluem qualquer membro da família JAK. Em algumas formas de realização, a JAK é JAK1, JAK2, JAK3 ou TYK2. Em algumas formas de realização, a JAK é JAK1 ou JAK2. Em algumas formas de realização, a JAK é JAK2. Em algumas formas de realização, a JAK é JAK3.

Os compostos da invenção podem ser seletivos. Por "seletivos" quer-se dizer que o composto se liga ou inibe uma JAK com maior afinidade ou potência, respetivamente, em comparação com pelo menos uma outra JAK. Em algumas formas de realização, os compostos da invenção são inibidores seletivos de JAK1 ou JAK2 sobre JAK3 e/ou TYK2. Em algumas formas de realização, os compostos da invenção são inibidores seletivos

de JAK2 (por exemplo, sobre JAK1, JAK3 e TYK2). Sem desejar estar ligado pela teoria, porque inibidores de JAK3 podem levar a efeitos imunossupressores, um composto que é seletivo para JAK2 sobre JAK3 e que é útil no tratamento de cancro (tal como mieloma múltiplo, por exemplo,) pode oferecer a vantagem adicional de que tem menor efeitos secundários imunossupressores. A seletividade pode ser pelo menos aproximadamente 5 vezes, 10 vezes, pelo menos aproximadamente 20 vezes, pelo menos aproximadamente 50 vezes, pelo menos aproximadamente 100 vezes, pelo menos aproximadamente 200 vezes, pelo menos aproximadamente 500 vezes ou pelo menos aproximadamente 1000 vezes. A seletividade pode ser medida por meio de métodos de rotina na especialidade. Em algumas formas de realização, a seletividade pode ser testada na Km de cada enzima. Em algumas formas de realização, a seletividade dos compostos da invenção para JAK2 sobre JAK3 podem; ser determinada por meio da concentração de ATP celular.

Outro aspeto da presente invenção refere-se a métodos de tratamento de uma doença ou distúrbio associado a JAK num indivíduo (por exemplo, paciente) pela administração ao indivíduo em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz ou dose de um composto da presente invenção ou uma composição farmacêutica do mesmo. Uma doença associada a JAK pode incluir qualquer doença, distúrbio ou condição que é diretamente ou indiretamente ligado a expressão ou atividade da JAK, incluindo super-expressão e/ou níveis de atividade anormais. Uma doença associada a JAK pode também incluir qualquer doença, distúrbio ou condição que pode ser prevenida, melhorada, ou curada pela modulação da atividade de JAK.

Os exemplos de doenças associadas a JAK incluem doenças que envolvem o sistema imunitário incluindo, por exemplo, rejeição de transplante de órgão (por exemplo, rejeição a aloenxerto e doença do enxerto versus hospedeiro).

Exemplos adicionais de doenças associadas a JAK incluem doenças autoimunes tais como esclerose múltipla, artrite reumatoide, artrite juvenil, tipo I diabetes, lúpus, psoríase, doença inflamatória intestinal, colite ulverativa, doença de Crohn, miastenia grave, neuropatias de imunoglobulina, distúrbio autoimune da tiroide, e similares. Em algumas formas de realização, a doença autoimune é um distúrbio bolhoso da pele autoimune tal como pênfigo vulgar (PV) ou penfigóide bolhoso (BP).

Exemplos adicionais de doenças associadas a JAK incluem condições alérgicas tais como asma, alergias a alimento, dermatite atópica e rinite. Exemplos adicionais de doenças associadas a JAK incluem doença virais tais como Vírus Epstein Barr (EBV), Hepatite B, Hepatite C, HN, HTLV 1, Varicella-Zoster Vírus (VZV) e Papiloma vírus humano (HPV).

Exemplos adicionais de doenças ou condições associadas a JAK incluem distúrbios da pele tais como psoríase (por exemplo, psoríase vulgaris), dermatite atópica, erupção da pele, irritação da pele, sensibilização da pele (por exemplo, dermatite de contacto ou alérgica dermatite de contacto). Por exemplo, certas substâncias incluindo alguns agentes farmacêuticos quando aplicados por via tópica podem causar sensibilização da pele. Em algumas formas de realização, a coadministração ou administração sequencial de pelo menos um inibidor de JAK da invenção juntamente com o agente que causa

sensibilização indesejada pode ser útil no tratamento de tal sensibilização indesejada ou dermatite. Em algumas formas de realização, o distúrbio da pele é tratado por meio de administração tópica de pelo menos um inibidor de JAK da invenção.

Em formas de realização adicionais, a doença associada a JAK é cancro incluindo aqueles caracterizados por tumores sólidos (por exemplo, cancro de próstata, cancro renal, cancro hepático, cancro pancreático, cancro gástrico, cancro de mama, cancro de pulmão, cancros da cabeça e pescoço, cancro de tireoide, glioblastoma, Sarcoma de Kaposi, Doença de Castleman, melanoma etc.), cancros hematológicos (por exemplo, linfoma, leucemia tal como leucemia linfoblástica aguda, ou mieloma múltiplo), e cancro de pele tal como linfoma de célula T cutâneo (CTCL) e linfoma de célula B cutâneo. Exemplos de linfomas de célula T cutâneos incluem síndrome de Sezary e micose fungoide.

As doenças associadas a JAK podem incluir ainda aquelas caracterizadas por expressão de uma JAK2 mutante tal como aquelas que têm pelo menos uma mutação no domínio da pseudo-quinase (por exemplo, JAK2V617F).

As doenças associadas a JAK podem incluir ainda distúrbio mieloproliferativos (MPDs) tais como policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (ET), metaplasia mieloide com mielofibrose (MMM), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), síndrome hipereosinofílica (IES), doença de mastócitos sistémica (SM-CD), e similares.

As doenças associadas a JAK adicionais incluem inflamação e doenças inflamatórias. Exemplos de doenças inflamatórias incluem doenças inflamatórias do olho (por exemplo, irite, uveíte, esclerite, conjuntivite, ou doença relacionada), doenças inflamatórias do trato respiratório (por exemplo, o trato respiratório superior incluindo o nariz e os seios nasais tais como rinite ou sinusite ou o trato respiratório inferior incluindo bronquite, doença pulmonar obstrutiva crónica, e similares), miopatia inflamatória tal como miocardite, e outras doenças inflamatórias.

Os inibidores de JAK descritos no presente documento podem ainda ser utilizados para tratar lesões de isquemia por reperfusão ou uma doença ou condição relacionada a um evento isquémico inflamatório tal como acidente vascular cerebral ou paragem cardíaca. Os inibidores de JAK descritos no presente documento podem ainda ser utilizados para tratar anorexia, caquexia, ou fadiga tal como aquela que resulta de ou é associada a cancro. Os inibidores de JAK descritos no presente documento podem ainda ser utilizados para tratar restenose, esclerodermite, ou fibrose. Os inibidores de JAK descritos no presente documento podem ainda ser utilizados para tratar condições associadas a hipoxia ou astrogliose tais como, por exemplo, retinopatia diabética, cancro, ou neurodegeneração. Veja-se, por exemplo, 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.

Como é utilizado no presente documento, o termo "colocar em contacto" refere-se à reunião das frações indicadas num sistema *in vitro* ou um sistema *in vivo*. Por exemplo, "colocar em contacto" uma JAK com um composto da invenção inclui a

administração de um composto da presente invenção a um indivíduo ou paciente, tal como um ser humano, que tem uma JAK, bem como, por exemplo, introduzir um composto da invenção numa amostra que contém uma preparação celular ou purificada que contém a JAK.

Como é utilizado no presente documento, o termo "individual" ou "paciente," utilizado de forma intercambiável, refere-se a qualquer animal, incluindo mamíferos, preferentemente ratinhos, ratos, outros roedores, coelhos, cães, gatos, porco, gado, ovelha, cavalos, ou primatas, e o mais preferentemente seres humanos.

Como é utilizado no presente documento, a frase "quantidade terapêuticamente eficaz" refere-se à quantidade de composto ativo ou agente farmacêutico que provoca a resposta biológica ou médica num tecido, sistema, animal, indivíduo ou ser humano que está a ser buscada por um investigador, veterinário, doutor em medicina ou outro clínico, que inclui um ou mais do seguinte:

(1) prevenir a doença;, por exemplo, prevenir uma doença, condição ou distúrbio num indivíduo que podem ser predisposto à doença, condição ou distúrbio, mas ainda não experimenta ou mostra a patologia ou sintomatologia da doença;

(2) inibir a doença;, por exemplo, inibir uma doença, condição ou distúrbio num indivíduo que está a experimentar ou mostrar a patologia ou sintomatologia da doença, condição ou distúrbio (isto é, parando o desenvolvimento adicional da patologia e/ou sintomatologia), e

(3) melhorar a doença; por exemplo, melhorar uma doença, condição ou distúrbio num indivíduo que está a experimentar ou mostrar a patologia ou sintomatologia da doença, condição

ou distúrbio (isto é, reverter a patologia e/ou sintomatologia).

Terapêuticas de combinação

Um ou mais agentes farmacêuticos adicionais tais como, por exemplo, quimioterápicos, agentes anti-inflamatórios, esteroides, imunossupressores, bem como inibidores de Bcr-Abl, Flt-3, RAF e FAK quinase tais como, por exemplo, aqueles descritos no documento WO 2006/056399, ou outros agentes podem ser utilizados em combinação com os compostos da presente invenção para o tratamento de doenças associadas a JAK, distúrbios ou condições. O um ou mais agentes farmacêuticos adicionais podem ser administrados a um paciente simultaneamente ou sequencialmente.

Exemplos de quimioterápico incluem inibidores de proteossoma (por exemplo, bortezomib), talidomida, revlimid, e agentes que danificam o ADN tais como melfalan, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina, e similares.

Exemplos de esteróides incluem corticosteroides tais como dexametasona ou prednisona.

Exemplos de inibidores de Bcr-Abl incluem os compostos, e sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, do gênero e espécie revelado no documento U.S. Pat. No. 5.521.184, documento WO 04/005281, documento EP2005/009967, documento E2005/010408, e documento U.S. Ser. No. 60/578.491.

Exemplos de inibidores de Flt-3 adequados incluem compostos, e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, como foi revelado

em documento WO 03/037347, documento WO 03/099771, e documento WO 04/046120.

Exemplos de inibidores de RAF adequados incluem compostos, e seus sais farmacologicamente aceitáveis, como foi revelado em documento WO 00/09495 e documento WO 05/028444.

Exemplos de inibidores de FAK adequados incluem compostos, e seus sais farmacologicamente aceitáveis, como foi revelado em documento WO 04/080980, documento WO 04/056786, documento WO 03/024967, documento WO 01/064655, documento WO 00/053595, e documento WO 01/014402.

Em algumas formas de realização, um ou mais inibidores de JAK da invenção podem ser utilizados em combinação com um quimioterápico no tratamento de cancro, tal como mieloma múltiplo, e pode melhorar a resposta ao tratamento em comparação com a resposta ao agente quimioterápico sozinho, sem exacerbação de seus efeitos tóxicos. Os exemplos de agentes farmacêuticos adicionais utilizados no tratamento de mieloma múltiplo, por exemplo, podem incluir, sem limitação, melfalan, melfalan mais prednisona [MP], doxorubicina, dexametasona, e Velcade (bortezomib). Ainda agentes adicionais utilizados no tratamento de mieloma múltiplo incluem inibidores de Bcr-Abl, Flt-3, RAF e FAK quinase. Efeitos aditivos ou sinérgicos são resultados desejáveis de combinar um inibidor de JAK da presente invenção com um agente adicional. Além disso, a resistência de células de mieloma múltiplo a agentes tais como dexametasona podem ser reversíveis após o tratamento com um inibidor de JAK da presente invenção. Os agentes podem ser combinados com os presentes compostos numa única ou forma farmacêutica

contínua, ou os agentes podem ser administrados simultaneamente ou sequencialmente como formas farmacêuticas separadas.

Em algumas formas de realização, um corticosteroide tal como dexametasona é administrado a um paciente em combinação com pelo menos um inibidor de JAK onde a dexametasona é administrada de maneira intermitente em oposição a continuamente.

Em algumas formas de realização adicionais, combinações de um ou mais inibidores de JAK da invenção com outros agentes terapêuticos podem ser administradas a um paciente antes de, durante, e/ou após um transplante de medula óssea ou transplante de células estaminais.

Formulações farmacêuticas e Formas farmacêuticas

Quando são utilizados como agentes farmacêuticos, os compostos da invenção podem ser administrados na forma de composições farmacêuticas. Estas composições podem ser preparadas de uma maneira bem conhecidas na especialidade farmacêutica, e podem ser administradas por uma variedade de vias, dependendo de se tratamento local ou sistêmico é desejado e da área a ser tratada. A administração pode ser tópica (incluindo transdérmica, epidérmica, oftálmica e a membranas mucosas incluindo administração intranasal, vaginal e rectal), pulmonar (por exemplo, pela inalação ou insuflação de pós ou aerossóis, incluindo por nebulizador; intratraqueal ou intranasal), oral ou parentérica. A administração parentérica inclui administração intravenosa, intra-arterial, subcutânea, intraperitoneal intramuscular ou injeção ou infusão; ou intracranial, por exemplo, intratecal ou

intraventricular. A administração parentérica pode ser na forma de uma única dose em bolus, ou pode ser, por exemplo, por uma bomba de perfusão contínua. As composições farmacêuticas e formulações para administração tópica podem incluir sistemas transdérmicos, pomadas, loções, cremes, géis, gotas, supositórios, sprays, líquidos e pós. Portadores farmacêuticos convencionais, bases aquosas, em pó ou oleosas, espessantes e similares podem ser necessários ou desejáveis. Preservativos revestidos, luvas e similares podem também ser úteis.

Esta invenção também inclui composições farmacêuticas que contêm, como o ingrediente ativo, um ou mais dos compostos da invenção anteriores em combinação com um ou mais portadores farmacêuticamente aceitáveis (excipientes). Na preparação das composições da invenção, o ingrediente ativo é tipicamente misturado com um excipiente, diluído por um excipiente ou encerrado dentro de tal portador na forma de, por exemplo, uma cápsula, saqueta, papel, ou outro contentor. Quando o excipiente serve como um diluente, pode ser um material sólido, semissólido, ou líquido, que age como um veículo, portador ou meio para o ingrediente ativo. Assim, as composições podem estar na forma de comprimidos, pílulas, pós, pastilhas, saquetas, cachets, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis (como um sólido ou num meio líquido), pomadas que contêm, por exemplo, até 10 % em peso do composto ativo, cápsulas de gelatina mole e dura, supositórios, soluções injetáveis estéreis, e pós embalados estéreis.

Na preparação de uma formulação, o composto ativo pode ser moído para proporcionar o tamanho de partícula apropriado

antes de combinar com os outros ingredientes. Se o composto ativo é substancialmente insolúvel, podem ser moído a um tamanho de partícula de menos que 200 de malha. Se o composto ativo é substancialmente solúvel em água, o tamanho de partícula pode ser ajustado por moagem para proporcionar uma substancialmente distribuição uniforme na formulação, por exemplo, aproximadamente 40 de malha.

Alguns exemplos de excipientes adequados incluem lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma-arábica, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água, xarope, e metil celulose. As formulações podem adicionalmente incluir: agentes lubrificantes tais como talco, estearato de magnésio, e óleo mineral; agentes molhantes; agentes emulsificantes e de suspensão; agentes conservantes tais como metil- e propilhidroxi-benzoatos; agentes adoçantes; e agentes aromatizantes. As composições da invenção podem ser formuladas de modo a proporcionar libertação rápida, sustentada ou retardada do ingrediente ativo após a administração ao paciente utilizando procedimentos conhecidos no estado da técnica.

As composições podem ser formuladas numa forma farmacêutica unitária, cada dosagem que contém desde aproximadamente 5 até aproximadamente 1000 mg (1 g), mais usualmente de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg, do ingrediente ativo. O termo "formas farmacêuticas unitárias" refere-se a unidades fisicamente diferenciadas adequadas como dosagens unitárias para indivíduos humanos e outros mamíferos, cada unidade que contém uma quantidade predeterminada de material

ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um excipiente farmacêutico adequado.

O composto ativo pode ser eficaz num amplo intervalo de dosagem e é geralmente administrado numa quantidade farmacêuticamente eficaz. Será entendido, no entanto, que a quantidade do composto efetivamente administrada usualmente será determinada por um médico, de acordo com as circunstâncias relevantes, incluindo a condição a ser tratada, a via de administração escolhida, o composto administrado real, a idade, peso, e resposta do indivíduo paciente, a gravidade do sintomas do paciente, e similares.

Para preparar composições sólidas tais como comprimidos, o ingrediente ativo principal é misturado com um excipiente farmacêutico para formar uma composição de pré-formulação sólida que contém uma mistura homogênea de um composto da presente invenção. Quando se refere a estas composições de pré-formulação como homogêneas, o ingrediente ativo é tipicamente disperso uniformemente por toda a composição de modo que a composição pode ser facilmente subdividida em eficaz formas farmacêuticas unitárias igualmente tais como comprimidos, pílulas e cápsulas. Esta pré-formulação sólida é então subdividida em formas farmacêuticas unitárias do tipo descrito anteriormente que contém desde, por exemplo, aproximadamente 0,1 até aproximadamente 1000 mg do ingrediente ativo da presente invenção.

Os comprimidos ou pílulas da presente invenção podem ser recobertos ou de outro modo compostos proporcionar uma forma farmacêutica proporcionando a vantagem de ação prolongada. Por exemplo, o comprimido ou pílula pode compreender um

componente de dosagem interna e um dosagem externa, a última sendo na forma de um envelope sobre o primeiro. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir a desintegração no estômago e permitir que o componente interno passe intacto no duodeno ou tenha a libertação atrasada. Uma variedade de materiais podem ser utilizados para tais camadas entéricas ou revestimentos, tais materiais incluindo um número de ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos com tais materiais como goma laca, álcool cetílico, e acetato de celulose.

As formas líquidas em que os compostos e composições da presente invenção podem ser incorporados para administração oralmente ou por injeção incluem soluções aquosas, xaropes adequadamente aromatizados, suspensões aquosas ou oleosas, e emulsões aromatizadas com óleos comestíveis tais como óleo de semente de algodão, óleo de sésamo, óleo de coco, ou óleo de amendoim, bem como elixires e similar veículos farmacêuticos similares.

As composições para inalação ou insuflação incluem soluções e suspensões em, solventes aquosos ou orgânicos farmacêuticamente aceitáveis, ou misturas dos mesmos, e pós. As composições líquidas ou sólidas podem conter excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados como é descrito supra. Em algumas formas de realização, as composições são administradas pela via respiratória oral ou nasal para efeito local ou sistêmico. As composições podem ser nebulizadas pela utilização de gases inertes. As soluções nebulizadas podem ser respiradas diretamente desde o dispositivo de nebulização ou o dispositivo de nebulização pode ser unido a um tenda de máscara facial, ou máquina de respiração positiva

intermitente. As composições em solução, suspensão, ou pó podem ser administradas oralmente ou por via nasal desde os dispositivos que distribuem a formulação numa maneira apropriada.

A quantidade do composto ou composição administrada a um paciente variará dependendo de que está a ser administrado, o propósito da administração, tal como profilaxia ou terapêutica, o estado do paciente, a maneira de administração, e similares. Em aplicações terapêuticas, as composições podem ser administradas a um paciente que já sofre de uma doença numa quantidade suficiente para curar ou pelo menos parcialmente parar os sintomas da doença e suas complicações. Doses eficazes dependerão do estado patológico a ser tratado bem como pelo julgamento do médico responsável dependendo de fatores tais como a gravidade da doença, a idade, peso e condição geral do paciente, e similares.

As composições administradas a um paciente podem estar na forma de composições farmacêuticas descritas anteriormente. Estas composições podem ser esterilizadas por meio de técnicas de esterilização convencional, ou podem ser filtradas de forma estéril. As soluções aquosas podem ser empacotadas para utilização como é, ou liofilizadas, a preparação liofilizada sendo combinada com um portador aquoso estéril antes de administração. O pH das preparações do composto tipicamente será entre 3 e 11, mais preferentemente desde 5 até 9 e o mais preferentemente desde 7 até 8. Será entendido que a utilização de certos dos excipientes, portadores, ou estabilizantes anteriores resultará na formação de sais farmacêuticos.

A dosagem terapêutica dos compostos da presente invenção pode variar de acordo com, por exemplo, a utilização particular para a qual o tratamento é feito, a maneira de administração do composto, a saúde e condição do paciente, e o julgamento do médico responsável. A proporção ou concentração de um composto da invenção numa composição farmacêutica pode variar dependendo de um número de fatores incluindo dosagem, características químicas (por exemplo, hidrofobicidade), e a via de administração. Por exemplo, os compostos da invenção podem ser proporcionados numa solução de tampão fisiológico aquosa que contém de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % p/v do composto para administração parentérica. Alguns intervalos de dosagem típicos são desde aproximadamente 1 µg/kg até aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por dia. Em algumas formas de realização, o intervalo de dose é desde aproximadamente 0,01 mg/kg até aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por dia. A dosagem provavelmente dependerá de tais variáveis como o tipo e grau de progressão da doença ou distúrbio, o estado de saúde geral do paciente particular, a eficácia biológica relativa do composto selecionado, formulação do excipiente, e sua via de administração. As doses eficazes podem ser extrapoladas das curvas de resposta a dose derivadas de sistemas de teste *in vitro* ou em modelo animal.

As composições da invenção podem ainda incluir um ou mais agentes farmacêuticos adicionais tais como um quimioterápico, esteroide, composto anti-inflamatório, ou imunossupressor, os exemplos dos quais são listados anteriormente no presente documento.

Compostos marcados e Métodos de ensaio

Outro aspecto da presente invenção refere-se a compostos marcados da invenção (rádio-marcados, fluorescente-marcados, etc.) que seriam úteis não somente em técnicas de obtenção de imagem, mas também em ensaios, ambos *in vitro* e *in vivo*, para localizar e quantificar JAK em amostras de tecido, incluindo humano, e para identificar ligandos de JAK por meio de ligação de inibição de um composto marcado. Consequentemente, a presente invenção inclui ensaios de JAK que contêm tais compostos marcados.

A presente invenção ainda inclui compostos marcados isotopicamente da invenção. Um composto "isotopicamente" ou "rádio-marcado" é um composto da invenção onde um ou mais átomos são repostos ou substituído por um átomo que tem um massa atômica ou número de massa diferentes da massa atômica ou número de massa tipicamente encontrados na natureza (isto é, de ocorrência natural). Adequados radionuclídeos que podem ser incorporados em compostos da presente invenção incluem, mas não são limitados a ^2H (também escrito como D para deutério), ^3H (também escrito como T para trítio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I e ^{131}I . O radionuclídeo que é incorporado nos presentes compostos rádio-marcados dependerá da aplicação específica de aquele composto rádio-marcados. Por exemplo, para marcação *in vitro* de metaloprotease e ensaios de competição, os compostos que incorporam ^3H , ^{14}C , ^{92}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S ou geralmente será o mais útil. Para aplicações de formação de imagem radiológica ^{11}C , ^{18}F , ^{12}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br ou ^{77}Br geralmente serão os mais úteis.

Entende-se que um "composto marcado" ou "rádio-marcados" é um composto que tem incorporado pelo menos um radionuclídeo. Em algumas formas de realização o radionuclídeo é selecionado do grupo que consiste em ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S e ^{82}Br .

A presente invenção pode ainda incluir métodos sintéticos para incorporar radioisótopos em compostos da invenção. Os métodos sintéticos para incorporar radioisótopos em compostos orgânicos são bem conhecidos na especialidade, e um perito médio na especialidade facilmente reconhecerá os métodos aplicáveis para os compostos de invenção.

Um composto marcado da invenção pode ser utilizado num ensaio de rastreio para identificar/avaliar os compostos. Por exemplo, um composto recentemente sintetizados ou identificado (isto é, composto de teste) que é marcado podem ser avaliado para sua capacidade de ligar uma JAK pela monitorização de sua variação concentração quando posta em contacto com a JAK, através de rastreio do marcador. Por exemplo, um composto de teste (marcado) podem ser avaliado para sua capacidade de reduzir a ligação de outro composto que é conhecidos que liga a uma JAK (isto é, composto padrão). Consequentemente, a capacidade de um composto de teste de competir com o composto padrão para ligação à JAK directamente correlaciona-se a sua afinidade de ligação. Ao contrário, em alguns outros ensaios de rastreio, o composto padrão é marcado e compostos de teste não são marcados. Consequentemente, a concentração do composto padrão marcado é monitorizada com a finalidade de avaliar a competição entre o composto padrão e o composto de teste, e a afinidade de ligação relativa do composto de teste é assim averiguada.

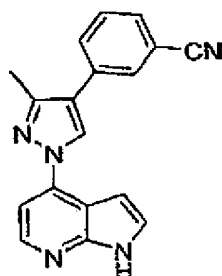
Kits

A presente invenção também inclui kits farmacêuticos úteis, por exemplo, no tratamento ou prevenção de doenças associadas a JAK ou distúrbios, tais como cancro, que incluem um ou mais contentores que contêm uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção. Tais kits podem incluir ainda, se for desejado, um ou mais de vários componentes kit farmacêutico convencionais, tais como, por exemplo, contentores com um ou mais portadores farmacêuticamente aceitáveis, contentores adicionais, etc., como será facilmente aparente para aqueles peritos na especialidade. Instruções, como folhetos ou como etiquetas, que indicam as quantidades dos componentes para ser administrados, diretrizes para administração, e/ou diretrizes para a mistura dos componentes, também podem ser incluídos no kit.

A invenção será descrita em maior detalhe por meio de exemplos específicos. Os seguintes exemplos são oferecidos para propósitos ilustrativos, e não são pretendidos que limitem a invenção de qualquer maneira. Os peritos na especialidade facilmente reconhecerão uma variedade de parâmetros não críticos que podem ser mudados ou modificados para proporcionar essencialmente os mesmos resultados. Os compostos dos Exemplos foram encontrados para ser inibidores de JAK de acordo com pelo menos um ensaio descrito no presente documento. Os exemplos que não estão dentro do âmbito das reivindicações são descritos para propósitos de referência.

EXEMPLOS

Exemplo 1: 3-[3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]benzonitrilo



Passo 1. 7-óxido de 1H-Pirrolo[2,3-b]piridina

A uma solução de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (4,90 g, 0,0415 mol) em acetato de etilo (41 ml, 0,42 mol) foi adicionada uma solução de ácido meta-cloroperbenzóico (MCPBA; 9,3 g, 0,054 mol) em acetato de etilo (27 ml, 0,28 mol) a 0 °C. A mistura de reação foi solidificada quando ~ 20 ml da solução de MCPBA foram adicionados. Uns ~ 10 ml adicionais de acetato de etilo foram adicionados de modo que resultou uma solução. A mistura de reação foi permitida que aquecesse até temperatura ambiente (ta) e agitada durante a noite, então foi arrefecida a 0°C, filtrada e lavada com acetato de etilo três vezes para dar 10,94 g de sólido húmido. O sólido húmido (8,45 g) foi então suspenso em água (35 ml), e à suspensão foram adicionados 13 ml de Na₂CO₃ sat. gota a gota, e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi então arrefecida a 0°C, filtrada e lavada com água (x4) para dar 3,55 g de sólido púrpura pálido que foi seco a 40°C durante a noite para dar o produto desejado (2,47 g, 44,4 % de rendimento).

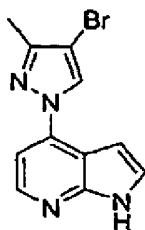
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,2 (1H, d); 7,95 (1H, d); 7,5 (1H, d); 7,2 (1H, m); 6,65 (1H, d). MS (M+H)⁺: 136.

Passo 2. 4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

A uma solução rosa de 7-óxido de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,47 g, 0,0184 mol) em dimetilformamida (DMF) (13,3 ml, 0,172 mol) foi adicionado cloreto de metanossulfonilo (4,0 ml, 0,052 mol) a 50 °C, e a cor rosa mudou para laranja. A mistura de reação foi aquecida a 7°C durante 2 h, então foi arrefecida até 40 °C. Água (35 ml) foi adicionada, e a suspensão resultante foi arrefecida a 0°C. NaOH foi adicionado para ajustar o pH da mistura a aproximadamente 7. A mistura foi filtrada e lavada com água (x3) para dar 3,8 g de um sólido húmido laranja pálido que foi seco a 40°C durante a noite para dar o produto (2,35 g, 82,2 % de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,8 (1H, l); 8,21 (1H, d); 7,41 (1H, d); 7,18 (1H, d); 6,61 (1H, d). MS (M+H)⁺: 153.

Passo 3. 4-(4-Bromo-3-metil-1Hpirazol-1-il)-1Hpirrolo[2,3-b]piridina



Uma mistura de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,050 g, 0,00033 mol) e 4-bromo-3-metil-1H-pirazol (0,10 g, 0,00066 mol) foi aquecida a 130°C durante a noite. A mistura de reação então foi submetida a cromatografia em coluna (eluindo com 5 % de MeOH/DCM, 0,5 % de NH₄OH, em sílica gel) para dar 80 mg de sólido amarelo pálido que foi triturado com MeOH (1,5 ml) para proporcionar o produto como um sólido amarelo pálido (44 mg, 44 % de rendimento).

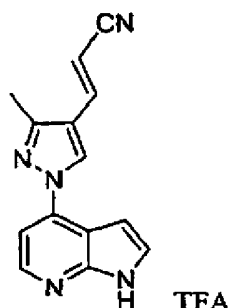
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,32 (1H, s); 8,25 (1H, d); 7,6 (1H, s); 7,45 (1H, d); 7,37 (1H, d); 6,96 (1H, d); 2,4 (3H, s). MS (M+H)⁺: 276.

Passo 4. 3-[3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]benzonitrilo

Uma mistura de 4-(4-bromo-3-metil-1H-pirazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,032 g, 0,00012 mol), ácido (3-cianofenil)borónico (0,027 g, 0,00018 mol), carbonato de sódio (0,032 g, 0,00030 mol) e tetrakis(trifenilfosfina) paládio(0) (7,0 mg, 0,0000060 mol) em 1,2-dimetoxietano (0,3 ml, 0,003 mol) e água (0,3 ml, 0,02 mol) foi aquecida a 130°C (resultou num líquido, mas com duas camadas) durante 4 h. A mistura de reação então foi arrefecida até temperatura ambiente (ta), filtrada e foi lavada com água (x2) e éter dimetílico (DME) (x2) para dar o produto como um sólido laranja pálido (15 mg, 44 % de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,57 (1H, s); 8,31 (1H, d); 7,8 (2 h, m); 7,75 (2 h, m); 7,55 (1H, s); 7,45 (2 h, m); 7,01 (1H, d); 2,6 (3H, s). MS (M+H)⁺: 299.

Exemplo 2: sal trifluoroacetato de (2E)-3-[3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]acrilonitrilo



Passo 1. 4-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

A uma solução de 7-óxido de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (8,0 g, 0,060 mol), preparados pelo procedimento resumido no Exemplo 1, Passo 1 em DMF (100 ml, 1 mol) foi adicionado anidrido metanossulfônico (20,8 g, 0,119 mol, em quatro porções) a 0°C. A mistura foi agitada a 0°C durante 20 min adicionais seguido por uma adição de brometo de tetrametilamônio (23,0 g, 0,149 mol). A mistura resultante foi agitada durante a noite. Água (0,1 L) foi adicionada, e uma ligeira exoterma foi observada. Uma solução de hidróxido de sódio em água (12,5 M, 12 ml) foi adicionada para ajustar o pH da mistura a aproximadamente 8, seguida por uma adição de ~ 0,25 L de água. A mistura resultante foi agitada durante 2 h adicionais então filtrada. O sólido obtido foi lavado com água x3 para dar 6,72 g de um sólido avermelhado que foi seco a 50 °C durante fim de semana para dar o produto (5,75 g, 49 % de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,8 (1H, br); 8,2 (1H, d); 7,41 (1H, d); 7,19 (1H, d); 6,61 (1H, d). MS (M+H)⁺: 196.

Passo 2. 4-Bromo-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

A uma solução de 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (6,2 g, 0,031 mol) e cloreto de [p-(trimetilsilil)etoxi]metilo (6,7 ml, 0,038 mol) em DMF (62 ml, 0,80 mol) foi adicionado hidreto de sódio (1,5 g, 0,038 mol) a 0°C, e a solução resultante tornou-se opaca. A mistura foi agitada durante 4 h adicionais, então foi diluída com metil terc-butil éter (MTBE). A camada orgânica foi separada e lavada com água (x2) e solução aquosa de salmoura sucessivamente. A fase orgânica foi seca e concentrada a vácuo para dar 14,1 g de um produto como um óleo laranja pálido. O óleo foi purificado por meio

de cromatografia em coluna eluindo com 5-20 % de acetato de etilo/hexanos para dar o produto purificado como um óleo incolor (9,66 g , 94 % de rendimento).

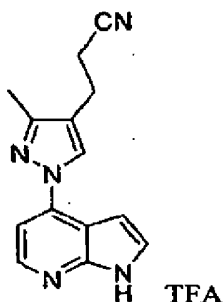
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3); δ 8,2 (1H, d); 7,49 (1H, d); 7,19 (1H, d); 6,62 (1H, d); 5,78 (2 h, s); 3,6 (2 h, t); 0,98 (2 h, t); 0,0 (9H, s). MS (M+H)⁺: 326.

Passo 3. (2E)-3-[3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]acrilonitrilo

Uma solução de 2-propenenitrilo (0,043 ml, 0,00065 mol), cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (0,0091 g, 0,000013 mol), 4-(4-bromo-3-metil-1H-pirazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,036 g, 0,00013 mol), e tetraetilamina (TEA) (0,15 ml, 0,0011 mol) em DMF (0,15 ml, 0,0019 mol) foi aquecida em microondas a 120°C durante 2 h. A solução foi então diluída com acetato de etilo e lavada com água (x2) e salmoura sucessivamente. A fase orgânica foi seca e concentrada a vácuo para dar 62 mg do produto como um sólido laranja. O sólido laranja foi purificado por meio de prep-LCMS para dar 12 mg de um sólido branco pérola como um sal de ácido trifluoroacético (TFA) que foi triturado com MTBE (1 ml) proporcionar o produto purificado como um sólido verde pálido. (seco a 60 °C durante 4 h, 9 mg, 28 % de rendimento).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 2 :1 de isómeros trans : cis. Para trans: δ 8,95 (NH, 1H, s); 7,75 (olefina, 1H, d); 6,1 (olefina, 1H, d); 2,45 (Me, 3H, s). MS (M+H)⁺: 249.

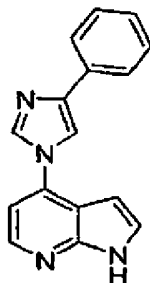
Exemplo 3: sal trifluoroacetato de 3-[3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-il)-1H-pirazol-4-il]propanonitrilo



Uma mistura de (2E)-3-[3-metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]acrilonitrilo, sal de TFA, (0,0050 g, 0,000020 mol, preparado de acordo com o Exemplo 2) e paládio (5,8 mg, 0,0000054 mol) em metanol (1 ml, 0,02 mol) e 1,2-dicloroetano (1 ml, 0,01 mol) foi desgaseificada e então foi agitada sob uma atmosfera de hidrogénio durante 3 h. A mistura de reação então foi filtrada e o filtrado foi concentrado a vácuo para dar 8 mg do produto como um sólido branco pérola. O material bruto foi purificado por meio de prep-LCMS para dar 5,1 mg de um sólido branco como um sal de TFA que foi triturado com MTB (1 ml) para dar o produto como um sólido branco (1,7 mg, 34 % de rendimento).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,52 (1H, s); 8,35 (1H, d); 7,72 (1H, d); 7,6 (1H, s); 7,38 (1H, d); 6,96 (1H, d); 2,7-2,9 (4H, m); 2,4 (3H, s). MS (M+H)⁺: 251.

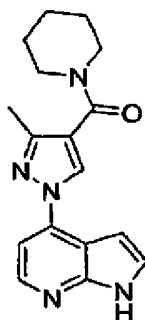
Exemplo 13: 4-(4-Fenil-1H-imidazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



Um fundido de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,050 g, 0,00033 mol) em 4-fenil-1H-imidazol (0,24 g, 0,0016 mol) foi aquecido a 200 °C durante a noite. A reação foi dividida em compartimentos entre acetato de etilo e NaHCO₃ saturado, separada e a fase orgânica foi lavada com salmoura. A camada orgânica foi então seca e evaporada para dar 250 mg de um óleo laranja. O óleo foi submetido a cromatografia com 7 % de MeOH/DCM, 0,7 % de NH₄OH, amostra em sistema de solventes. Colhido 74 mg do produto como um vidro laranja. O vidro foi triturado com DCE quente (1,5 ml) para dar 51 mg de um sólido castanho que foi seco a 60°C durante 4 h para proporcionar o produto desejado (50 mg, 59 de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, dimetilsulxóxido (DMSO)): δ 12,5 (1H, s); 8,5 (1H, s); 8,4 (1H, s); 8,38 (1H, d); 7,8 (2 h, m); 7,62 (1H, d); 7,4 (3H, m); 7,3 (1H, m); 6,81 (1H, d). MS (M+H)⁺: 260

Exemplo 14: [3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-il]-piperidin-1-il-metanona



Passo 1. Ácido 3-Metil-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

A uma solução a -70°C de 4-(4-bromo-3-metil-1H-pirazol-1-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil-1H-pirrolo [2,3-b]piridina (0,107 g, 0,000263 mol) em THF (1 ml, 0,01 mol), e n-butillítio em hexano (0,23 ml de 1,6 M), 0,5 g de CO_2 sólido foi adicionado. Após 15 min, a reação foi extinta com NH_4Cl . Acetato de etilo e água foram adicionados. A fase orgânica foi lavada com salmoura, e foi evaporada para dar 84 mg de um vidro/sólido branco pérola. O sólido foi submetido a cromatografia com 50 % de acetato de etilo/hexanos, 0,5 % de AcOH, amostra em sílica gel para dar 40 mg de um produto purificado como um sólido branco (37 % de rendimento).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,5 (1H, d); 7,45 (1H, d); 7,25 (1H, d); 7,02 (1H, s); 6,6 (1H, d); 5,75 (2 h, s); 3,6 (2 h, t); 2,48 (3H, s); 0,98 (3H, t); 0,0 (9H, s). MS (M+H)⁺: 372.

Passo 2. 4-[3-Metil-4-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-pirazol-1-il]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
Uma solução de ácido 3-metil-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,040 g, 0,00011 mol) (1:1 de AcOH) e N,N-carbonildiimidazol (0,035 g, 0,00021 mol) em THF (1 ml, 0,01 mol) foi agitada durante 1,2 h, após cujo tempo a piperidina (32 μl , 0,00032 mol) foi adicionada. Após outras 2

h, outra porção de piperidina (15 µl) foi adicionada e a mistura resultante foi agitada durante a noite. A mistura de reação foi então dividida em compartimentos entre acetato de etilo e água, e lavada sequencialmente com NaHCO₃ sat. e salmoura. A fase orgânica foi seca e evaporada para dar 49 mg do produto bruto como um óleo/vidro laranja. O produto bruto foi submetido a cromatografia com 75-100 % de acetato de etilo/hexanos, amostra em DCM. Colhidos 25 mg do produto purificado como um vidro/óleo incolor (50 % de rendimento).

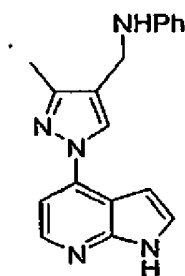
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,45 (1H, d); 8,23 (1H, s); 7,5 (1H, d); 7,4 (1H, d); 7,05 (1H, d); 5,8 (2 h, s); 3,7 (4H, br); 3,6 (2 h, t); 2,55 (3H, s); 1,7 (6H, l); 1,0 (3H, t); 0,0 (9H, s). MS (M+H)⁺: 439.

Passo 3. 3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4il]-piperidin-1-il-metanona

Uma solução of 4-[3-metil-4-(piperidin-1-ilcarbonil)-1H-pirazol-1-il]-1-[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,025 g, 0,000057 mol) em TFA (1 ml, 0,01 mol) foi agitada durante 1,5 h. A mistura de reação foi então concentrada e dividida em compartimentos entre DCM e NaHCO₃ sat. x2, e salmoura. A camada orgânica foi então seca e concentrada para dar 28 mg do produto como uma espuma branca. A espuma foi dissolvida em metanol (1 ml, 0,02 mol) e tratada com hidróxido de amónio em água (8,0M, 1 ml) durante 1,5 h. A reação foi concentrada utilizando um evaporador giratório para dar 24 mg de um vidro amarelo pálido. O vidro foi triturado com metil t-butil éter (MTBE) para dar 13 mg de um sólido branco que foi seco a ta durante um fim de semana. Um total de 8 mg do produto foi obtido após secar (45 % de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,7 (1H, s); 8,4 (1H, d); 8,2 (1H, s); 7,42 (1H, d); 7,4 (1H, d); 6,99 (1H, d); 3,4-3,8 (4H, br); 2,47 (3H, s); 1,5-1,8 (6H, br). MS (M+H)⁺: 309.

Exemplo 15: [3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-ilmetil]-fenil-amina



Passo 1. 3-Metil-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldeído

A uma solução a -70°C de 4-(4-bromo-3-metil-1H-pirazol-1-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil-1H-pirrolo [2,3-b]piridina (0,25 g, 0,00061 mol) em THF (2 ml, 0,03 mol), 1,6 M de n-butillítio em hexano (0,54 ml). Após 10 min, DMF (120 µl, 0,0015 mol) foi adicionado. A reação foi permitida que aquecesse até ta e agitada durante a noite. A reação foi então extinta com NH₄Cl. Acetato de etilo/água foram adicionados. A fase orgânica foi separada e lavada com salmoura, então seca e concentrada para dar 180 mg de um óleo laranja. O produto bruto foi submetido a cromatografia com 25 % de acetato de etilo/hexanos, amostra em DCM. Colhidos 40 mg de um óleo amarelo pálido (18 % de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,15 (1H, s); 8,7 (1H, s); 8,47 (1H, d); 7,58 (1H, d); 7,5 (1H, d); 7,05 (1H, d); 5,8 (2 h, s); 3,63 (2 h, t); 2,7 (3H, s); 0,98 (3H, t); 0,0 (9H, s). MS (M+H)⁺: 356.

Passo 2. N-[3-Metil-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]metilanilina

Uma solução de 3-metil-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldeído (0,025 g, 0,000070 mol) e anilina (1 M em DCM, 0,070 ml), em DCM (1 ml, 0,02 mol) foi agitada durante 1 min. Ácido acético (20 µl, 0,0004 mol), anilina (1 M em DCM, 140 µl) e triacetoxiborohidreto de sódio (0,022 g, 0,00010 mol) foram adicionados. A reação foi agitada durante a noite e dividida em compartimentos entre DCM e NaHCO₃ sat., lavada com salmoura. A fase orgânica foi seca e evaporada para dar 21 mg de um produto como um vidro laranja pálido (70 % de rendimento).

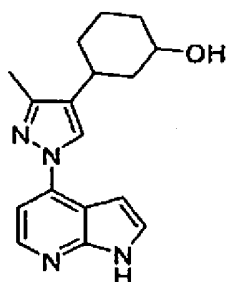
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,4 (1H, d); 8,15 (1H, s); 7,65 (1H, d); 7,35 (3H, m); 7,09 (1H, d); 6,82 (1H, m); 6,89 (2 h, m); 5,8 (2 h, s); 4,35 (2 h, s); 3,6 (2 h, t); 2,5 (3H, s); 0,99 (3H, t); 0,0 (9H, s). MS (M+M)+: 433.

Passo 3. [3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-ilmetil]-fenil-amina

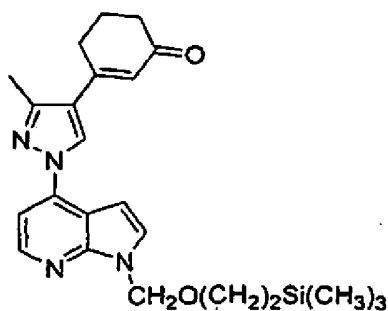
A desproteção de N-[3-metil-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]metilanilina foi levada a cabo de acordo com os procedimentos do Exemplo 14, Passo 3 para dar o produto desejado (58 % de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,9 (1H, s); 8,38 (1H, d); 8,1 (1H, s); 7,4 (1H, d); 7,35 (1H, d); 7,3 (2 h, m); 7,0 (1H, d); 6,79 (1H, m); 6,77 (2 h, m); 4,25 (2 h, s); 3,81 (1H, s); 2,41 (3H, s). MS (M+H)+: 303.

Exemplo 25: 3-[3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-ciclohexanol



Passo 1. 3-Etoxi-1-[3-metil-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoximetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohex-2-en-1-ol



A uma solução -75°C de 4-(4-bromo-3-metil-1H-pirazol-1-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoximetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,11 g, 0,00027 mol) em THF (1,5 ml, 0,018 mol) foi adicionado 1,6 M de n-butillítio em hexano (0,22 ml). A mistura de reação tornou-se laranja escuro. Após -10 min, 1,0 M de dibrometo de magnésio em éter (0,35 ml) foi adicionado. Após outros 50 min, uma solução de 3-etoxi-2-ciclohexen-1-ona (41,5 ml, 0,000308 mol) em THF (-0,3 ml) foi adicionada. A mistura resultante foi aquecida até -40°C ao longo de -1 h e extinta com NH_4Cl . Então acetato de etilo/água foram adicionados. A fase orgânica foi lavada com salmoura, e concentrada para dar 145 mg de um óleo laranja. O produto bruto foi submetido a cromatografia com gradiente de 0-50 % de acetato de

etilo/hexano, amostra em DCM. Colhidos 35 mg do produto como um óleo (30 % de rendimento).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,49 (1H, d); 8,38 (1H, s); 7,55 (1H, d); 7,4 (1H, d); 7,1 (1H, d); 6,0 (2 h, s); 3,6 (2 h, t); 2,81 (2 h, m); 2,62 (3H, s); 2,58 (2 h, m); 2,27 (2 h, m); 1,0 (3H, t); 0,0 (9H, s). MS (M+H)⁺: 422.

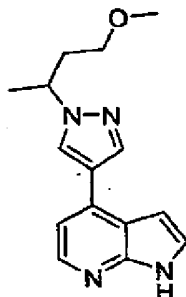
Passo 2. 3-[3-Metil-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol

Uma mistura de 3-[3-metil-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohex-2-en-1-ona (0,019 g, 0,000045 mol) e paládio sobre carbono (Pd/C) (0,018 g, 0,000017 mol) em metanol (2 ml, 0,05 mol) foi desgaseificada e foi agitada sob uma atmosfera de hidrogénio durante a noite. Uns 48 mg adicionais de 10 % de Pd/C foram adicionados e agitados sob uma atmosfera de hidrogénio durante 8 h. O paládio foi filtrado e o filtrado foi agitado com tetrahydroborato de sódio (0,032 g, 0,00084 mol) durante 5 h. A reação foi purificada por meio de prep-HPLC para dar 5 mg do produto desejado. MS (M+H)⁺: 426.

Passo 3. 3-[3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-ciclohexanol

A desproteção de 3-[3-metil-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol foi levada a cabo de acordo com os procedimentos do Exemplo 14, Passo 3 para dar o produto desejado (40 % de rendimento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,72 (1H, s); 8,35 (1H, d); 7,95 (1H, s); 7,41 (1H, d); 7,35 (1H, d); 7,02 (1H, d); 3,78 (1H, m); 2,6 (1H, m); 2,4 (3H, s); 1,2-2,4 (8H, m). MS (M+H)⁺: 296.

Exemplo 40: 4-[1-(3-Metoxi-1-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



Passo 1. 4-[1-(3-Metoxi-1-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

A uma solução a 0°C de 3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butan-1-ol (o álcool foi feito por redução de DIBAL do éster no Exemplo 58) (0,056 g, 0,00014 mol) em DMF (1 ml, 0,01 mol), foi adicionado hidreto de sódio (0,0107 g, 0,000268 mol). Após 5 min, iodeto de metilo (18 µl, 0,00029 mol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada durante um fim de semana. A mistura foi então dividida em compartimentos entre acetato de etilo e água, separada e a fase orgânica foi lavada com salmoura. A fase orgânica foi concentrada para dar um óleo laranja pálido.

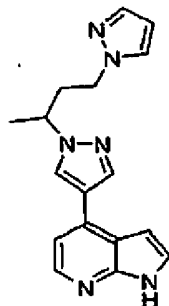
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,4 (1H, d); 8,3 (1H, s); 8,0 (1H, s); 7,65 (1H, d); 7,27 (1H, d); 6,8 (1H, d); 5,8 (2 h, s); 4,7 (1H, m); 3,63 (2 h, t); 3,2-3,4 (2 h, m); 3,38 (3H, s); 2,1-2,3 (2 h, m); 1,7 (3H, d); 1,0 (2 h, t); 0,0 (9H, s). MS (M+H)⁺: 400.

Passo 2. 4-[1-(3-Metoxi-1-metil-propil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

A desproteção de 4-[1-(3-metoxi-1-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-1-[2-(trimetilsilil)-etoxi]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina foi levada a cabo de acordo com os procedimentos do Exemplo 14, Passo 3 para dar o produto desejado (25 % de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,0 (1H, s); 8,35 (1H, d); 8,18 (1H, s); 7,95 (1H, s); 7,41 (1H, d); 7,21 (1H, d); 6,75 (1H, d); 4,63 (1H, m); 3,15-3,4 (2 h, m); 3,35 (3H, s); 2,21-2,05 (2 h, m); 1,6 (3H, d). MS (M+H)⁺: 270.

Exemplo 42: 4-[1-(1-Metil-3-pirazol-1-il-propil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



Passo 1. 4-1-[1-Metil-3-(1H-pirazol-1-il)propil]-1H-pirazol-4-il-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

A uma solução a 0°C de metanossulfonato d 3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butilo (preparado por mesilação do álcool como no Exemplo 59, Passo 1) (0,055 g, 0,00012 mol) e 1H-pirazol (0,025 g, 0,00036 mol) em DMF (1 ml, 0,01 mol) foi adicionado hidreto de sódio (0,014 g, 0,00036 mol). A solução resultante foi agitada durante a noite e então dividida em

compartimentos entre acetato de etilo e 0,1 N HCl, água. A fase orgânica foi separada e lavada com salmoura. A camada orgânica foi então concentrada para dar 49 mg de um vidro laranja pálido (87 % de rendimento).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,4 (1H, d); 8,18 (1H, s); 7,99 (1H, s); 7,6 (1H, t); 7,5 (1H, d); 7,4 (1H, t); 7,27 (1H, d); 6,8 (1H, d); 6,3 (1H, m); 5,8 (2 h, s); 4,2 (1H, m); 4,0-4,2 (2 h, m); 3,61 (2 h, t); 2,58 (2 h, m); 1,65 (3H, d); 1,0 (2 h, t); 0,0 (9H, s). MS (M+H)⁺: 436.

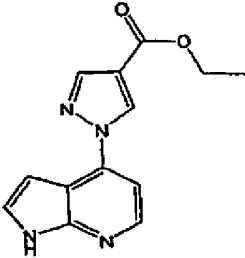
Passo 2. 4-[1-(1-Metil-3-pirazol-1-il-propil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

A desproteção de 4-1-[1-metil-3-(1H-pirazol-1-il)propil]-1H-pirazol-4-il-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil- 1H-pirrolo[2,3-b]piridina foi levada a cabo de acordo com os procedimentos do Exemplo 14, Passo 3 para dar o produto desejado (38 % de rendimento).

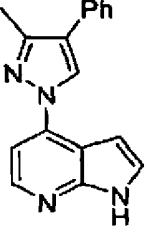
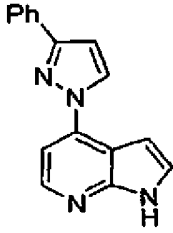
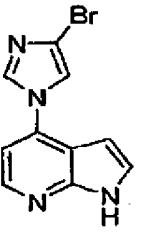
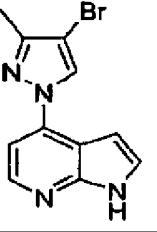
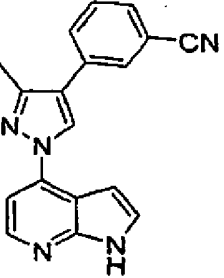
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,7 (1H, s); 8,38 (1H, d); 8,1 (1H, s); 7,7 (1H, s); 7,59 (1H, t); 7,4 (1H, d); 7,35 (1H, t); 7,21 (1H, d); 6,75 (1H, d); 6,25 (1H, m); 4,4 (1H, m); 3,9-4,15 (2 h, m); 2,55 (2 h, m); 1,63 (3H, d). MS (M+H)⁺: 306.

Os seguintes compostos na Tabela 1 foram feitos por meio de métodos análogos aos procedimentos anteriores como é indicado. "Purificação A" indica que o produto após a desproteção foi purificado por meio de HPLC preparativa sob as seguintes condições: C18 eluindo com um gradiente de MeCN/H₂O que contém 0,15 % de NH₄OH.

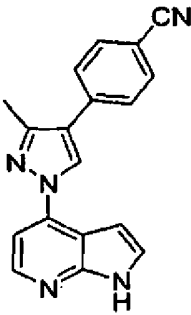
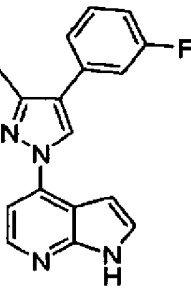
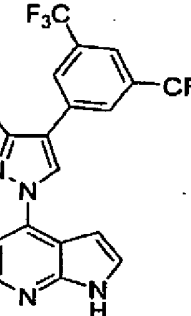
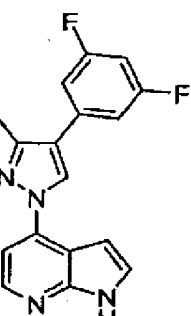
Tabela 1

Ex. N°.	Estrutura	Nome	MS (M+H)	Prep. Ex. N°.
4		<p>éster etílico do ácido 1-(1H-Pirrólo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4- carboxílico</p>	256	1

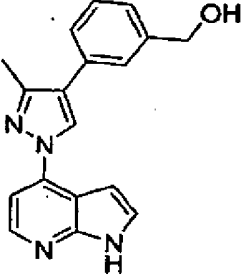
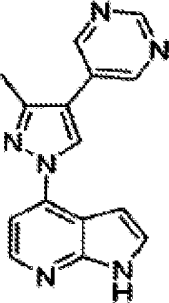
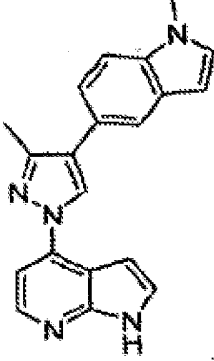
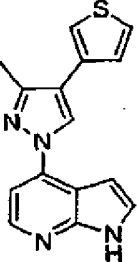
(cont.)

Ex. N°.	Estrutura	Nome	MS (M+H)	Prep. Ex. N°.
5		4-(3-Metil-4-fenil-pirazol-1-il)- 1H- pirrolo[2,3-b]piridina	274	1
6		4-(3-Fenil-pirazol-1-il)-1H- pirrolo[2,3-b] piridina	260	1
7		4-(4-Bromo-imidazol-1-il)-1H- pirrolo[2,3-b] piridina	262	13
8		4-(4-Bromo-3-metil-pirazol-1-il)- 1H- pirrolo[2,3-b]piridina	262	1
9		3-[3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3- b]piridin-4- il)-1H-pirazol-4-il]- benzonitrilo	299	1

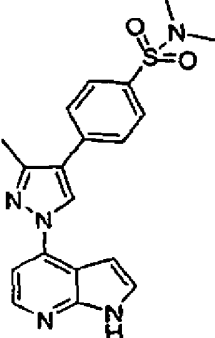
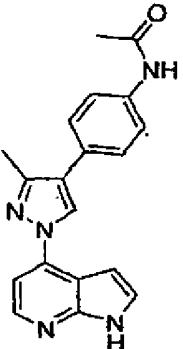
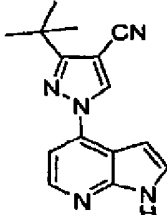
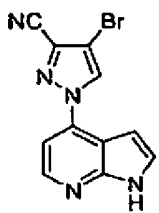
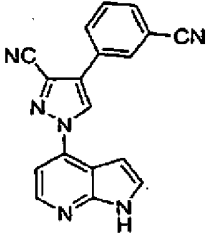
(cont.)

Ex. N°.	Estrutura	Nome	MS (M+H)	Prep. Ex. N°.
10		4-[3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-benzonitrilo	299	1
16		4-[4-(3-Flúor-fenil)-3-metil-pirazol-1-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	292	1
17		4-[4-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-3-metil-pirazol-1-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	410	1
18		4-[4-(3,5-Difluoro-fenil)-3-metil-pirazol-1-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	310	1

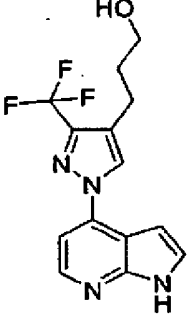
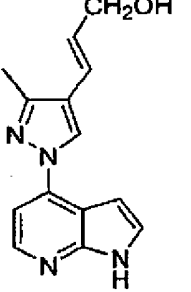
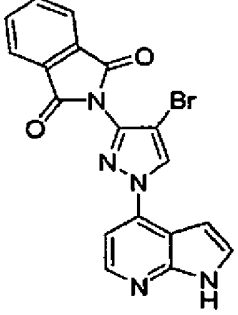
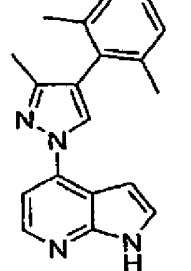
(cont.)

Ex. N°.	Estrutura	Nome	MS (M+H)	Prep. Ex. N°.
19		{3-[3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-metanol	304	1
20		4-(3-Metil-4-pirimidin-5-il-pirazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina	276	1
21		4-[3-Metil-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-pirazol-1-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	327	1
22		4-(3-Metil-4-tiofen-3-il-pirazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina	280	1

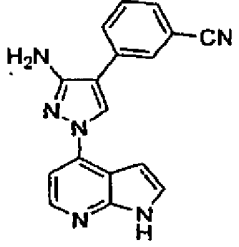
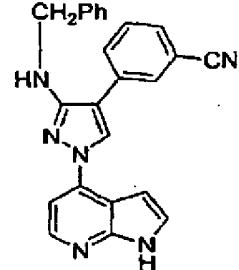
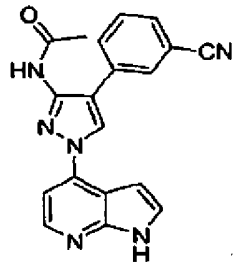
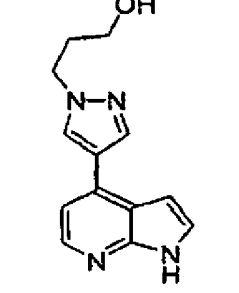
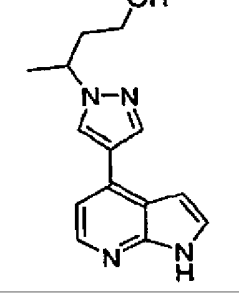
(cont.)

Ex. N°.	Estrutura	Nome	MS (M+H)	Prep. Ex. N°.
23		N,N-Dimetil-4-[3-metil-1-(1H-pirrolo[2,3- b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4- il]-benzenossulfonamida	381	1
24		N-(4-[3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3- b]piridin- 4-il)-1H-pirazol-4-il]- fenil)-acetamida	331	1
26		3-terc-Butil-1-(1H-pirrolo[2,3- b]piridin-4-il)- 1H-pirazol-4- carbonitrilo	265	1
27		4-Bromo-1-(1H-pirrolo[2,3-b]- piridin-4-il)- 1H-pirazol-3- carbonitrilo	287	1
28		4-(3-Ciano-fenil)-1-(1H- pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)-1H- pirazol-3-carbonitrilo	310	1

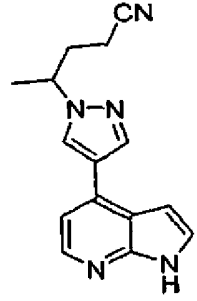
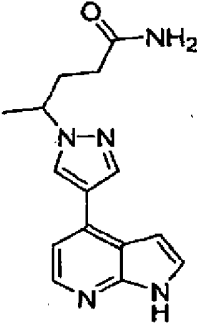
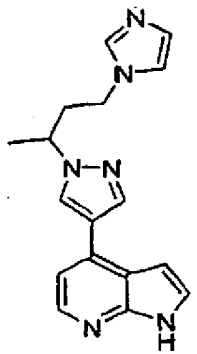
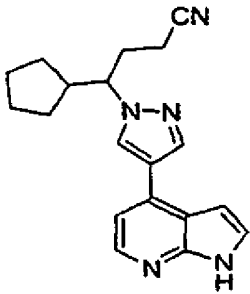
(cont.)

Ex. N°.	Estrutura	Nome	MS (M+H)	Prep. Ex. N°.
29		3-[1-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-3- trifluorometil-1H-pirazol-4-il]-propan-1-ol	254	1
30		3-[3-Metil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4- il)-1H-pirazol-4-il]-prop-2-en-1-ol	310	1
31		2-[4-Bromo-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4- il)-1H-pirazol-3-il]-isoindole-1,3-diona	408	1
32		4-[4-(2,6-Dimetil-fenil)-3-metil-pirazol-1-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	302	1

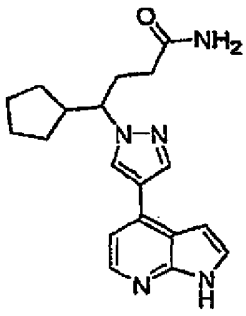
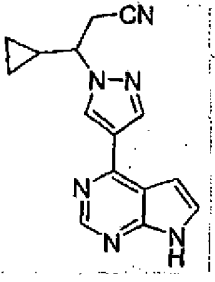
(cont.)

Ex. N°.	Estrutura	Nome	MS (M+H)	Prep. Ex. N°.
33		3-[3-Amino-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-benzonitrilo	300	1
34		3-[3-Benzilamino-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-benzonitrilo	390	1,15
35		N-[4-(3-Ciano-fenil)-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	342	1,14
36		3-[4-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-pirazol-1-il]-propan-1-ol	242	58 Purificação A
37		3-[4-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-pirazol-1-il]-butan-1-ol	256	58 Purificação A

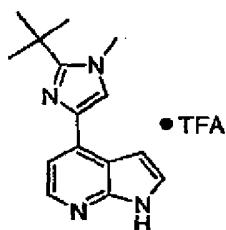
(cont.)

Ex. N°.	Estrutura	Nome	MS (M+H)	Prep. Ex. N°.
38		4-[4-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-pirazol- 1-il]-pentanonitrilo	265	59 Purificação A
39		4-[4-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-pirazol- 1-il]-pentanoic ácido amida	283	60 Purificação A
41		4-[1-(3-Imidazol-1-il-1-metil-propil)-1H- pirazol-4-il]-1H- pirrolo[2,3-b]piridina	306	42
43		4-Ciclopentil-4-[4-(1H- pirrolo[2,3-b]piridin- 4-il)- pirazol-1-il]-butironitrilo	319	59 Purificação A

(cont.)

Ex. N°.	Estrutura	Nome	MS (M+H)	Prep. Ex. N°.
44		4-Ciclopentil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-pirazol-1-il]-butiramida	337	60 Purificação A
45		3-Ciclopropil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirazol-1-il]-propionitrilo	279	61 Purificação A

Exemplo 46: sal trifluoroacetato de 4-(2-terc-Butil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



Passo 1. 4-(2-terc-butil-1H-imidazol-5-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

A uma solução de ácido trimetilacético (0,169 ml, 0,00147 mol) em etanol (6 ml, 0,1 mol) foi adicionado carbonato de céσιο (0,24 g, 0,00073 mol), e a mistura resultante foi agitada durante 2 horas. O solvente foi retirado a vácuo para proporcionar pivalato de céσιο.

A uma solução de 2-cloro-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)etanona (preparados, por exemplo, como em Ex. 50, Passo 1) (0,054 g, 0,00017 mol) em DMF (1,8 ml, 0,023 mol) foi adicionado pivalato de céσιο (0,0389 g, 0,000166 mol) e a reação foi agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. Acetato de amônio (0,45 g, 0,0058 mol) foi adicionado, e a reação foi aquecida no microondas até 170 C durante 5 minutos. Água foi adicionada e o produto foi extraído com MTBE. Os extratos orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio, então filtrados e concentrados. O resíduo bruto foi purificado por meio de cromatografia flash em coluna (2,5 % de MeOH/DCM) para proporcionar 4-(2-terc-butil-1H-imidazol-5-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (32 mg, 52 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,31 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,52 (dd, 2H), 1,46 (s, 9H), 0,90 (dd, 2H), -0,08 (s, 9H); MS(ES):371 (M+1).

Passo 2. 4-(2-terc-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina

A uma mistura de 4-(2-terc-butil-1H-imidazol-5-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,019 g, 0,000051 mol) e carbonato de potássio (0,15 g, 0,0011 mol) em DMF (3 ml, 0,04 mol) foi adicionado iodeto de metilo (0,01 ml, 0,00015 mol) em duas porções ao longo de 48 horas. Água foi então adicionada e o produto foi extraído com MTBE. Os extratos combinados foram secos com sulfato de sódio, filtrados, e concentrados a vácuo, então purificados por meio de cromatografia em sílica gel (20 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 4-(2-terc-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-[2-(trimetilsilil) etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (10 mg, 51 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,37 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,44-7,22 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 5,78 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,60 (dd, 2H), 1,61 (s, 9H), 0,98 (dd, 2H), 0,00 (s, 9H); MS(ES):385 (M+1).

Passo 3.

Uma solução de 4-(2-terc-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-[2-(trimetilsilil)-etoxil]-metil-1H-pirrolo[2,3-b] piridina (0,010 g, 0,00026 mol) em TFA (3 ml, 0,04 mol) foi agitada durante 2 horas. Então o TFA em excesso foi evaporado e o resíduo foi agitado em metanol (3 ml, 0,07 mol) e NH_4OH (1 ml) durante 16 horas. Os solventes foram retirados e o produto foi purificado por meio de HPLC preparativa (C18 eluindo com um gradiente de ACN/ H_2O que contém 0,1 % de TFA) para proporcionar sal trifluoroacetato de 4-(2-terc-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, (9 mg, 90 %). ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 12,24 (s, 1H), 8,38 (s l, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,08 (s l, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,51 (s, 9H); MS(ES):255 (M+1).

Análogos adicionais foram preparados como é mostrado na Tabela 2 utilizando procedimentos análogos a aqueles descritos no Exemplo 46 com diferentes materiais de partida tal como ácidos carboxílicos alternativos na Passo 1. Quando os análogos foram obtidos como a base livre, o produto foi obtido por meio de HPLC preparativa (C18 eluindo com um gradiente de ACN/ H_2O que contém 0,15 % de NH_4OH). Os resultados são sumarizados na Tabela 2 de acordo com a seguinte estrutura:

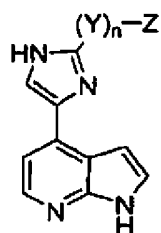
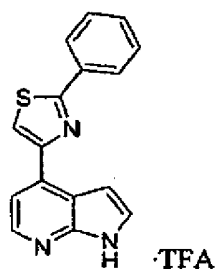


Tabela 2

Ex. N°.	Nome	-(Y)n-Z	MS (ES) (M+1)
47	4-(2-fenil-1H-imidazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina		261
48	sal trifluoroacetato de 4-(2-benzil-1H-imidazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina		275
49	sal trifluoroacetato de 4-[2-(1-feniletil)-1H-imidazol-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina		289

Exemplo 50: sal trifluoroacetato de 4-(2-Fenil-1,3-tiazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



Passo 1. 2-Cloro-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)etanona

A uma solução de 4-bromo-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,05 g, 0,00626 mol) em THF (10 ml, 0,123 mol) a 0°C foi adicionado gota a gota uma solução de cloreto de isopropilmagnésio em éter (2,0 M, 9,4 ml). A mistura foi permitida que aquecesse até temperatura ambiente

e agitada durante 4 horas. Esta mistura foi então transferida via cânula a uma solução de 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida (2,84 g, 0,0207 mol) em THF (10 ml). Após 30 minutos de tempo de reação, a solução foi extinta pela adição de solução aquosa de cloreto de amônio saturada. O produto foi extraído com acetato de etilo, os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos em Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo bruto foi purificado por meio de cromatografia flash em coluna (0-20 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 2-cloro-1-(1-[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)etanona (711 mg, 35 %).

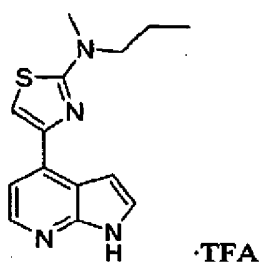
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,56 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,60 (dd, 2H), 0,98 (dd, 2H), 0,01 (s, 9H); MS(ES):325 (M+1).

Passo 2. sal trifluoroacetato de 4-(2-Fenil-1,3-tiazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Uma solução de 2-cloro-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-etanona (0,050 g, 0,00015 mol) e benzenocarbotoamida (0,031 g, 0,00022 mol) em etanol (2 ml, 0,03 mol) foi aquecida a refluxo durante 1 hora. O solvente foi retirado a vácuo. Acetato de etilo foi adicionado, e o sólido resultante foi isolado por filtração. O produto bruto sólido foi agitado com TFA durante 1 hora, então o excesso de TFA foi retirado a vácuo. O resíduo bruto foi então agitado com NH₄OH aq. e MeOH durante 16 horas. O solvente foi retirado e o produto foi purificado por meio de HPLC preparativa (C18 eluindo com um gradiente de ACN/H₂O que contém 0,1 % de TFA) para proporcionar 4-(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)-1H-pirrolo [2,3-b]piridina como o sal trifluoroacetato (11 mg, 18 %).

¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,01 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,39 (s, 1, 1H), 8,13-8,07 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,67,7.64 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 3H), 7,22 (d, 1H); MS(ES):278 (M+1).

Exemplo 51: sal trifluoroacetato de N-Metil-N-propil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-amina



Passo 1. N-Metil-N-propiltioureia

N-Metil-N-propilamina (0,501 ml, 0,00488 mol) foi adicionada a uma solução de 1,1'-tiocarbonildiimidazol (0,957 g, 0,00537 mol) em THF (9 ml, 0,1 mol), e a solução resultante foi agitada durante 16 horas. O intermediário da mistura de reação foi isolado por meio de cromatografia em sílica gel (5 % de MeOH em DCM) e este intermediário foi agitado com amônia (solução a 7 M em MeOH) (6 ml) durante 48 horas. O solvente foi retirado a vácuo. N-metil-N-propiltioureia foi obtida após cromatografia flash em coluna (4 % de MeOH em DCM).

Passo 2.

Uma solução de 2-cloro-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-etanona (0,050 g, 0,00015 mol) e N-metil-N-propiltioureia (0,030 g, 0,00022 mol) em etanol (2 ml, 0,03 mol) foi aquecida a refluxo durante 2 horas. Então, o etanol foi retirado a vácuo e o resíduo foi dissolvido em 2 ml de TFA e agitado durante 40 minutos. O TFA em excesso foi retirado a vácuo e o resíduo foi dissolvido em 3 ml de MeOH.

A isto foi adicionado 0,5 ml de NH₄OH e 100 ml de etilenodiamina, e a solução resultante foi agitada durante 16 horas. Solvente foi retirado, então água foi adicionada para dar um precipitado branco que foi purificado por meio de HPLC preparativa (C18 eluindo com um gradiente de ACN/H₂O que contém 0,1 % de TFA) para proporcionar N-metil-N-propil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-amina como o sal trifluoroacetato (39 mg, 67 %).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,46-8,12 (s 1, 1H), 7,92 (s 1, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,45 (s 1, 1H), 3,56 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,78 (dq, 2H), 1,00 (t, 3H); MS(ES): 273 (M+1).

Análogos de aminotiazol adicionais foram preparados por meio de procedimentos análogos a aqueles descritos no Exemplo 51, utilizando diferentes materiais de partida tal como tioureias alternativas na Passo 2. Nos Exemplos 52 e 53, o precipitado branco obtido pelo procedimento do Exemplo 51 foi isolado por filtração, lavado com água e secas sob alto vácuo para proporcionar os análogos como a amina livre. Os resultados são sumarizados na Tabela 3 de acordo com a seguinte estrutura:

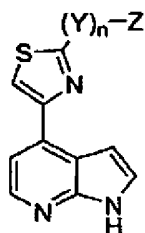
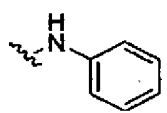
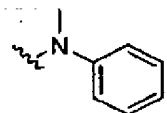
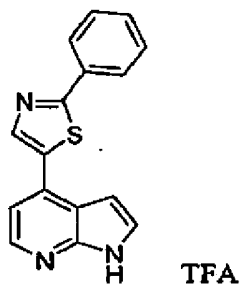


Tabela 3

No.	Ex. Nome	R	MS (ES) (M+1)
52	N-fenil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-amina		293
53	N-metil-N-fenil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-amina		307

Exemplo 54: sal trifluoroacetato de 4-(2-Fenil-1,3-tiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



Passo 1. Ácido (2-Fenil-1,3-tiazol-5-il)borônico

A uma solução de n-butillítio em hexano (1,6 M, 2,1 ml) em éter (20 ml) a -78°C , uma solução de 2-fenil-1,3-tiazol (449 mg, 0,00278 mol) em éter (5 ml) foi adicionada gota a gota. A mistura foi agitada durante uma hora a -78°C seguida pela adição de éster trimetílico do ácido bórico (0,949 ml, 0,00835 mol). A mistura foi agitada a -78°C durante 15 minutos, então foi permitida que aquecesse até temperatura ambiente e foi agitada durante 40 minutos adicionais. Solução de NH_4Cl saturada aquosa foi adicionada, seguida por 1,0 N de HCl aquoso. A mistura acidificada foi agitada durante 15 minutos, e o produto desejado foi extraído com quatro porções de DCM que contêm 15 % de isopropanol. Os extratos orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio e concentrados

para dar 566 mg de um sólido branco que contém o ácido (2-fenil-1,3-tiazol-5-il)borônico desejado como uma mistura com 2-fenil-1,3-tiazol. Esta mistura foi utilizada na Passo 2 sem purificação adicional. MS(ES):206 (M+1).

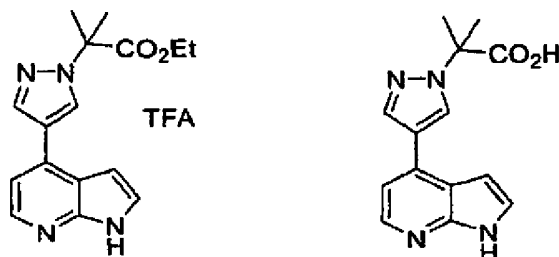
Passo 2.

A uma mistura de ácido (2-fenil-1,3-tiazol-5-il)borônico (75,0 mg, 0,000366 mol) e 4-bromo-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (80 mg, 0,000244 mol) em DMF (4 ml, 0,0516 mol) foi adicionado uma solução de carbonato de potássio (101 mg, 0,000732 mol) em água (1 ml, 0,0555 mol). A mistura foi purgada com uma corrente constante de azoto durante 15 minutos.

Tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (20 mg, 0,000018 mol) foi adicionado e a mistura resultante foi aquecida até 125°C durante 30 minutos. O produto foi purificado por meio de HPLC preparativa (C18 eluindo com um gradiente de ACN/H₂O que contém 0,1 % de TFA) para proporcionar 12 mg de um sólido amarelo que contém o produto desejado como o principal componente. A mistura foi agitada em TFA (1 ml) durante 1 hora. Então excesso TFA foi retirado a vácuo e o resíduo resultante foi agitada com 2 ml de MeOH, 0,5 ml de NH₄OH e 100 ml de etilenodiamina durante 16 horas. O produto foi isolado por meio de HPLC preparativa (C18 eluindo com um gradiente de ACN/H₂O que contém 0,1 % de TFA) para proporcionar sal trifluoroacetato de 4-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)-1 H-pirrolo[2,3-b]piridina (5 mg, 5 %).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,64 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,10-8,04 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,56-7,51 (m, 3H), 7,14 (d, 1H); MS(ES):278 (M+1).

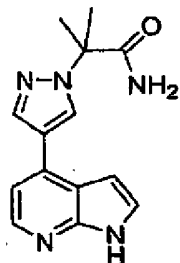
Exemplo 55: sal trifluoroacetato de 2-metil-2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanoato de etilo (55a) E ácido 2-Metil-2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanóico (55b)



4-(1H-Pirazol-4-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (60 mg, 0,00019 mol) foi dissolvido em DMF (1,5 ml), e a solução foi arrefecida até 0°C com um banho frio. Hidreto de sódio (15 mg, 0,00038 mol) foi adicionado. Após agitar durante 10 min, éster etílico do ácido 2-bromo-2-metil-propanóico (42 µl, 0,00028 mol) foi adicionado. O banho frio foi então retirado e a mistura de reação foi permitida que aquecesse até temperatura ambiente ao longo de 1 hora. A mistura de reação foi extinta com solução cloreto de amónio saturado. Mais água foi adicionada, e o produto foi extraído com MTBE. Os extratos combinados foram secos em sulfato de sódio, filtrados e concentrados. O resíduo foi dissolvido em 2 ml de TFA e agitada durante 1 h. Então o excesso de TFA foi retirado a vácuo e o resíduo resultante foi agitado em 2 ml de EtOH que contém 0,6 ml de solução de NH₄OH durante 16 horas. Agentes voláteis foram retirados, e a purificação da mistura foi levada a cabo via HPLC preparativa (C18 eluindo com um gradiente de ACN/H₂O que contém 0,1 % de TFA) proporcionou sal trifluoroacetato de 2-metil- 2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanoato de etilo (13 mg, 17 %): ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO): 5 12,03 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,31-8,19 (m, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,48 (d,

1H), 6,98 (s 1, 1H), 4,10 (q, 2H), 1,84 (s, 6H), 1,12 (t, 3H); MS(ES):299 (M+1) e ácido 2-metil-2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanóico (27 mg, 53 %): ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ 12,04 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (s, 2H), 7,59 (s 1, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,99 (s 1, 1H), 1,83 (s, 6H); MS(ES):271 (M+H).

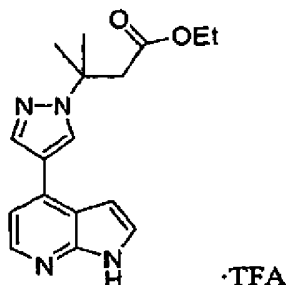
Exemplo 56: 2-Metil-2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanamida



Uma mistura de ácido 2-metil-2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanóico (23 mg, 0,00085 mol) e N,N-carbonildiimidazol (CDI) (21 mg, 0,00013 mol) em 2 ml de DMF foi agitada durante 3 horas. Um excesso de sólido NH₄Cl e TEA foi adicionado à mistura e esta foi agitada durante 3 horas. A maioria de solvente foi retirado a vácuo, e o resíduo bruto foi purificado por meio de HPLC preparativa (C18 eluindo com um gradiente de ACN/H₂O que contém 0,1 % de TFA) seguida por re-purificação via HPLC preparativa (C18 eluindo com um gradiente de ACN/H₂O que contém 0,15 % de NH₄OH) para proporcionar 2-metil-2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanamida (6 mg, 26 %).

¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 11,63 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,80 (dd, 1H), 1,77 (s, 6H); MS(ES):270 (M+1).

Exemplo 57: sal trifluoroacetato de 3-metil-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanoato de etilo



Passo 1. 3-metil-3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1Hpirazol-1-il]butanoato de etilo 4-(1H-Pirazol-4-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (220 mg, 0,0006996 mol) e éster etílico ácido 3-metil-2-butenóico (292 ml, 0,00210 mol) foram dissolvidos em DMF (10 ml). Carbonato de céσιο (912 mg, 0,00280 mol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi diluída com água, e o produto foi extraído com MTBE diversas vezes. Os extratos combinados foram secos em sulfato de sódio e concentrados. O resíduo bruto foi purificado por meio de cromatografia flash em coluna (0-60 % EtOAc/ Hexanos) para proporcionar 3-metil-3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il] butanoato de etilo (244 mg, 79 %).

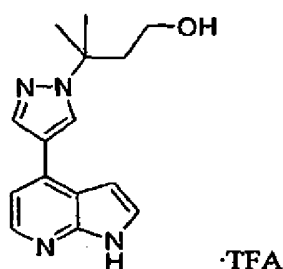
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,37 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,62 (dd, 2H), 3,04 (s, 2H), 1,88 (s, 6H), 1,20 (t, 3H), 0,98 (dd, 2H), 0,00 (s, 9H); MS(ES):443 (M+1).

Passo 2.

3-metil-3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanoato de etilo (20 mg, 0,000452 mol) foi agitado em 1 ml de TFA durante 1 hora. Então o excesso de TFA foi retirado a vácuo. O resíduo foi agitado durante 16 horas em 2 ml de MeOH que contém 0,5 ml NH₄OH. Evaporação dos agentes voláteis foi seguido por purificação por meio de HPLC preparativa (C18 eluindo com um gradiente de ACN/H₂O que contém 0,1 % de TFA) para proporcionar sal trifluoroacetato de 3-metil-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanoato de etilo, (5 mg, 26 %).

¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,19 (s, 1H), 8,61 (s l, 1H), 8,34-8,22 (brn, 2H), 7,62 (s l, 1H), 7,51 (d l, 1H), 7,02 (s l, 1H), 3,91 (q, 2H), 2,96 (s, 2H), 1,70 (s, 6H), 1,02 (t, 3H); MS (ES): 313 (M+1).

Exemplo 58: sal trifluoroacetato de 3-Metil-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butan-1-ol

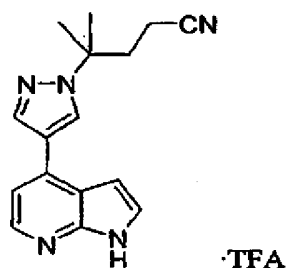


A uma solução de 3-metil-3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanoato de etilo (213 mg, 0,000481 mol) em THF (5 ml, 0,0616 mol) a -78°C foi adicionado hidreto de diisobutilalumínio em DCM (1,00 M, 1,1 ml) gota a gota. A mistura de reação foi agitada durante 3 horas durante cujo

tempo a reação foi lentamente aquecida até -10 °C. À mistura a -10°C foi cuidadosamente adicionado tartrato de K/Na tetrahidrato em água. A mistura foi agitada durante 2 horas, então foi extraída com três porções de acetato de etilo. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com duas porções de água e uma porção de salmoura, então secos em sulfato de sódio, filtrados e concentrados para proporcionar 3-metil-3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butan-1-ol (185 mg, 96 %), que foi utilizado sem purificação adicional. Uma porção do álcool assim obtida (15 mg, 0,000037 mol) foi agitado em TFA (1 ml) durante 2 horas. O TFA foi retirado a vácuo e o resíduo foi agitado com 2 ml de MeOH que contém 0,5 ml de NH₄OH durante 16 horas. Os agentes voláteis foram retirados e o produto foi purificado por meio de HPLC preparativa (C18 eluindo com um gradiente de ACN/H₂O que contém 0,1 % de TFA) para proporcionar 3-metil-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butan-1-ol como o sal trifluoroacetato (8,0 mg, 57 %).

¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ 12,17 (s, 1H), 8,58 (s 1, 1H), 8,32-8,22 (br m, 2H), 7,62 (s 1, 1H), 7,53 (d 1, 1H), 7,03 (s 1, 1H), 3,25 (t, 2H), 2,07 (t, 2H), 1,62 (s, 6H); MS(ES): 271 (M+1).

Exemplo 59: sal trifluoroacetato de 4-Metil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanonitrilo



Passo 1. 4-Metil-4-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanonitrilo TEA (38,0 ml, 0,000273 mol) e cloreto de metanossulfonilo (21,1 ml, 0,000273 mol) foram adicionados sequencialmente a uma solução de 3-metil-3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butan-1-ol (preparado como no Exemplo 58) (81 mg, 0,00020 mol) em DCM (4 ml, 0,05 mol) a 0° C. A mistura de reação foi mantido a esta temperatura durante 1,5 horas, então foi extinta pela adição de água. A mistura de reação foi extraída com DCM quatro vezes. Os extratos combinados foram secos em sulfato de sódio, filtrados e concentrados para proporcionar metanossulfonato de 3-metil-3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butilo bruto (87 mg). MS(ES):479 (M+1).

Uma mistura de metanossulfonato de 3-metil-3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il] butilo (42 mg, 0,000088 mol) e cianeto de potássio (46 mg, 0,000702 mol) em DMF (1 ml) foi aquecida no reator de micro-ondas durante 30 min a 125°C seguida por 30 min adicionais a 135°C. A mistura foi então diluída com água, e o produto foi extraído com três porções de MTBE. Os extratos combinados foram secos em sulfato de sódio, filtrados e concentrados para dar 61 mg de 4-metil-4-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanonitrilo bruto, que foi utilizado sem purificação adicional. MS(ES):410 (M+1).

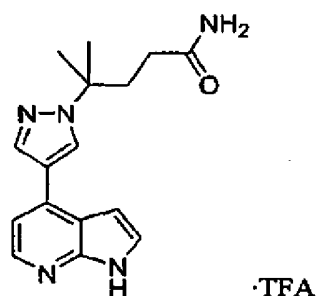
Passo 2.

4-Metil-4-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanonitrilo (57 mg,

0,00014 mol) foi agitado em DCM (4 ml) e TFA (1 ml) durante 2 horas. Os solventes foram retirados a vácuo e o resíduo foi agitado em 2 ml de MeOH que contém 0,2 ml de etilenodiamina durante 16 horas. Os agentes voláteis foram evaporados e o produto foi isolado da mistura de reação por meio de HPLC preparativa (C18 eluindo com um gradiente de ACN/H₂O que contém 0,1 % de TFA) proporcionando 4-metil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanonitrilo como o sal trifluoroacetato (10 mg, 18 %).

¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,09 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 2,33-2,21 (m, 4H), 1,61 (s, 6H); MS(ES):280 (M+1).

Exemplo 60: sal trifluoroacetato de 4-Metil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanamida

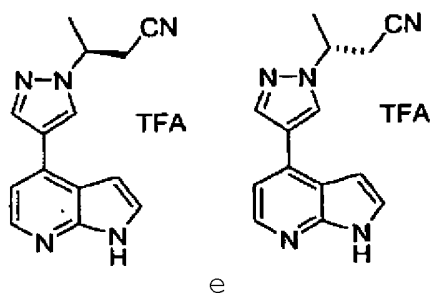


O 4-metil-4-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanenitrilo bruto (36 mg, 0,000088 mol, veja-se a preparação no Exemplo 59), foi agitado em TFA (2 ml) durante 1 hora. A mistura foi concentrada para eliminar o TFA em excesso, e o resíduo resultante foi agitado em 2 ml de metanol que contém 0,5 ml de NH₄OH durante 16 horas. O produto foi purificado por meio de HPLC preparativa (C18 eluindo com um gradiente de ACN/H₂O que contém 0,1 % de TFA) para proporcionar 4-metil-4-[4-(1H-

pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanamida como o sal trifluoroacetato (21 mg, 58 %).

^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 12,18 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,33-8,21 (m, 2H), 7,62 (s l, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,22 (s l, 1H), 7,04 (s l, 1H), 6,71 (s l, 1H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,58 (s, 6H); MS(ES): 298 (M+1).

Exemplo 61: sal trifluoroacetato de (3S)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo, E sal trifluoroacetato de (3R)-3-[4-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo



A uma solução de 4-(1H-pirazol-4-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,050 g, 0,00016 mol) em ACN foram adicionados 2-butenonitrilo (0,014 ml, 0,00017 mol) e DBU (0,029 ml, 0,00020 mol). A mistura resultante foi agitada durante 16 horas. Então os agentes voláteis foram evaporados e o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo. A solução resultante foi lavada sucessivamente com 1,0 N de HCl, água, e salmoura, então foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada. Para obter os enantiômeros em forma substancialmente pura, o Método A (vide infra) foi utilizado.

O resíduo bruto foi dissolvido em TFA (7 ml, 0,09 mol) e a solução foi agitada durante 1 hora. Então o TFA em excesso

foi evaporado e o resíduo foi então agitado com etilenodiamina (0,1 ml, 0,001 mol) em metanol (4 ml, 0,09 mol) durante 16 horas. A mistura foi concentrada, e o produto foi purificado por meio de HPLC preparativa (C18 eluindo com um gradiente de ACN/H₂O que contém 0,1 % de TFA) para proporcionar sal trifluoroacetato de 3-[4-(1H-pirrólo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo (35 mg, 61 %). ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ 12,16 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,86 (q, 1H), 3,17 (d, 2H), 1,57 (d, 3H); MS(ES): 252 (M+1).

Análogos adicionais foram preparados por meio de procedimentos análogos a aqueles descrito no Exemplo 61 utilizando diferentes materiais de partida para alquilação do anel de pirazol. Por exemplo, o nitrilos α,β-insaturados foram preparados por meio de procedimentos análogos ao seguinte, ilustrados para (2E)- e (2Z)-hexenonitrilo: A uma solução de 1,00 M de terc-butóxido de potássio em THF a 0°C (24,2 ml) foi adicionado uma solução de cianometilfosfonato de dietilo (4,10 ml, 0,025 mol) em THF (30 ml) gota a gota. O banho foi retirado e a solução foi permitida que aquecesse até temperatura ambiente. Após alcançar temperatura ambiente, a solução foi re-arrefecida até 0°C e uma solução de butanal (2,00 ml, 0,023 mol) em THF (7 ml) foi adicionado gota a gota. A mistura de reação foi permitida que aquecesse até temperatura ambiente e agitasse durante a noite. A mistura foi diluída com acetato de etilo e água. as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com três porções de acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, seca em sulfato de sódio, filtradas e concentradas. Isto proporcionou 1,6 g de uma mistura bruta

que contêm tanto (2E)- como (2Z)-hexenonitrilo, que foi utilizado sem purificação adicional na Passo de alquilação subsequente.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 6,72 (dt, 1H trans olefina), 6,48 (dt, 1H cis olefina), 5,34 (dt, 1H trans olefina), 5,31-5,30 (m, 1H cis olefina).

Onde foi desejável para obter os enantiômeros em substancialmente forma pura, foi realizada a separação quiral por um dos seguintes métodos:

A) A separação foi realizada no intermediário SEM-protetido após cromatografia em sílica gel (acetato de etilo/ hexanos) por meio de HPLC quiral preparativa (coluna de OD-H, eluindo com 15 % de etanol em hexanos);

B) A separação foi realizada na base livre desprotegida por meio de HPLC quiral preparativa (coluna de OD-H, eluindo com 15 % de etanol em hexanos);

C) A separação foi realizada no intermediário SEM-protetido após cromatografia em sílica gel (acetato de etilo/ hexanos) por meio de HPLC quiral preparativa (coluna de AD-H, eluindo com 10 % de etanol em hexanos);

D) A separação foi realizada no intermediário SEM-protetido após cromatografia em sílica gel (acetato de etilo/ hexanos) por meio de HPLC quiral preparativa (coluna de AD-H, eluindo com 15 % de etanol em hexanos);

E) A separação foi realizada no intermediário SEM-protetido após cromatografia em sílica gel (acetato de etilo/ hexanos) por meio de HPLC quiral preparativa (coluna de OD-H, eluindo com 20 % de etanol em hexanos; ou

F) A separação foi realizada no intermediário SEM-protetido após cromatografia em sílica gel (acetato de etilo/ hexanos) por meio de HPLC quiral preparativa (coluna de OD-H, eluindo

com 30 % de etanol em hexanos. Uma coluna de OD-H refere-se a Chiralcel OD-H de Chiral Technologies, Inc 3x25 cm, 5 µm. Uma coluna de AD-H refere-se a ChiralPak AD-H de Chiral Technologies, Inc. 2x25 cm, 5 µm. Os resultados são sumarizados para os compostos na Tabela 4 a seguir.

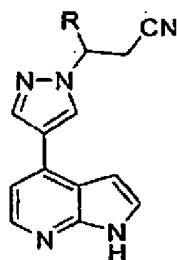
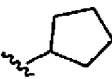
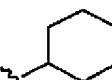


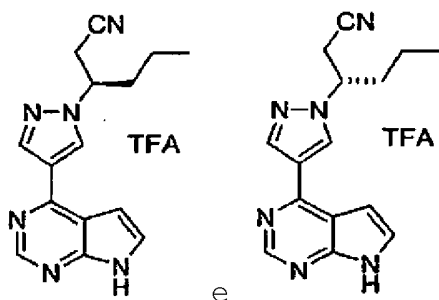
Tabela 4

Ex. N°.	Nome	R	MS (ES) (M+1)	Método de preparação e separação quiral
62	sal trifluoroacetato de 3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il] propanonitrilo	H	238	Ex. 61
63	sal trifluoroacetato de (3S)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il] hexanonitrilo e sal trifluoroacetato (3R)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b] piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il] hexanonitrilo	Pr	280	Ex. 61 Método B

(cont.)

Ex. N°.	Nome	R	MS (ES) (M+1)	Método de preparação e separação quiral
64	sal trifluoroacetato de (3S)-3-ciclopentil-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo e sal trifluoroacetato de (3R)-3-ciclopentil-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo		306	Ex. 61 Método C
64a	(3S)-3-ciclohexil-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo e (3R)-3-ciclohexil-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo		320	Ex. 61 Método D

Exemplo 65: sal trifluoroacetato de (3R)-3-[4-(7H-Pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]hexanonitrilo e sal trifluoroacetato (3S)-3-[4-(7H-Pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]hexanonitrilo



Passo 1. 4-Cloro-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A uma solução de 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina (0,86 g, 0,0056 mol) em DMF (20 ml, 0,2 mol) a 0°C foi adicionado hidreto de sódio (0,27 g, 0,0067 mol) em diversas porções. A mistura de reação foi agitada durante 45 minutos adicionais seguido por uma adição gota a gota de cloreto de p-(trimetilsilil)etoxi-metilo (1,2 ml, 0,0067 mol). A mistura resultante de reação foi agitada a 0°C durante 45 min, então foi extinta com água e extraída com acetato de etilo. O extrato orgânico foi lavado com água, salmoura, seco em sulfato de sódio, filtrado e concentrado para dar um óleo. O resíduo bruto foi purificado por meio de cromatografia flash em coluna (0-15 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 4-cloro-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,40 g, 88 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,71 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,59 (dd, 2H), 0,97 (dd, 2H), 0,00 (s, 9H); MS (ES): 284 (M+1).

Passo 2. 4-(1H-Pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A uma mistura de 4-cloro-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,4 g, 0,0049 mol) e 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,4 g, 0,0074 mol) em DMF (40 ml, 0,5 mol) foi adicionado carbonato de potássio (2,0 g, 0,015 mol) em 15 ml de água. A mistura foi purgada com uma corrente constante de azoto durante 15 minutos. Tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,41 g, 0,00036 mol) foi adicionado e a reação foi aquecida até 125°C durante 30 min. A mistura foi permitida que para arrefecesse então foi diluída com acetato de etilo. A mistura de reação diluída

foi lavada com água, salmoura, seca em Na₂SO₄ e concentrada para dar uma solução num pequeno volume de DMF (aproximadamente 2-3 ml). Água foi adicionada, que fazem com que o material forme um goma nas paredes do balão. Então a água foi decantada, e os sólidos foram dissolvidos em acetato de etilo. A solução foi seca em Na₂SO₄, e concentrada a vácuo para proporcionar um sólido amarelo. O produto foi triturado com éter etílico para proporcionar 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina como um pó branco que foi seco sob vácuo (1 g, 60 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 10,80 (s 1, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 7,46 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,73 (s, 2H), 3,61 (dd, 2H), 0,98 (dd, 2H), 0,00 (s, 9H); MS(ES):316 (M+1).

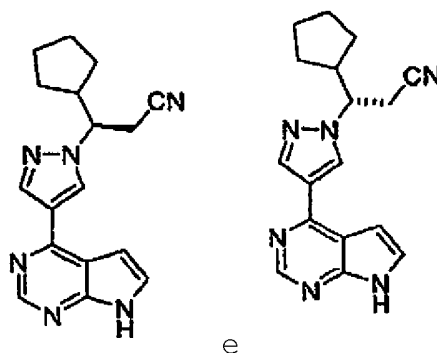
Passo 3.

A uma solução de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,050 g, 0,00016 mol) em ACN (1 ml, 0,02 mol) foi adicionado hex-2-enitrilo (0,100 g, 0,00105 mol) (como uma mistura de isómeros cis e trans), seguido por DBU (60 ml, 0,0004 mol). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. O ACN foi retirado a vácuo. O resíduo bruto foi dissolvido em acetato de etilo, e foi lavado com 1,0 N de HCl, salmoura, seco em Na₂SO₄ e concentrado. O resíduo bruto foi purificado por meio de cromatografia flash em coluna (0-70 % de EtOAc/ Hexano) para proporcionar 56 mg de produto, que foi agitado com 1:1 TFA/DCM durante 1 hora e os solventes foram evaporados. O produto resultante foi agitado com metanol (4 ml, 0,1 mol) que contém etilenodiamina (0,1 ml, 0,001 mol) durante a noite. O solvente foi evaporado e o produto foi purificado por meio de HPLC preparativa (C18 eluindo com um gradiente de ACN/H₂O que contém 0,1 % de TFA)

para proporcionar 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]hexanonitrilo como o sal trifluoroacetato. Onde for desejado, os enantiómeros foram isolados em forma substancialmente pura pelo Método A descrito anteriormente para o exemplo 61.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,93 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,87-4,77 (m, 1H), 3,26-3,05 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 1H), 2,00-1,86 (m, 1H), 1,40-1,10 (m, 2H), 0,95 (t, 3H); MS(ES):281 (M+1).

Exemplo 67: (3R)- e (3S)-3-Ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo



Passo 1. (2E)- e (2Z)-3-Ciclopentilacrilonitrilo

A uma solução de 1,0 M de terc-butóxido de potássio em THF (235 ml) a 0°C foi adicionada gota a gota uma solução de cianometilfosfonato de dietilo (39,9 ml, 0,246 mol) em THF (300 ml). O banho frio foi retirado e a reação foi aquecida até temperatura ambiente seguida por re-arrefecimento até 0°C, em cujo tempo uma solução de ciclopentanocarbaldeído (22,0 g, 0,224 mol) em THF (60 ml) foi adicionado gota a gota. O banho foi retirado e a reação aquecida até temperatura ambiente e agitada durante 64 horas. A mistura foi dividida em compartimentos entre éter dietílico e água, a

fase aquosa foi extraída com três porções de éter, seguida por duas porções de acetato de etilo. Os extratos combinados foram lavados com salmoura, então secos em sulfato de sódio, filtrados e concentrados a vácuo para proporcionar uma mistura que contém 24,4 g de isômeros de olefina que foram utilizados sem purificação adicional (89 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 6,69 (dd, 1H, trans olefina), 6,37 (t, 1H, cis olefina), 5,29 (dd, 1H, trans olefina), 5,20 (d, 1H, cis olefina), 3,07-2,95 (m, 1H, cis produto), 2,64-2,52 (m, 1H, produto trans), 1,98-1,26 (m, 16H).

Passo 2. (3R)-e (3S)-3-Ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

A uma solução de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina (15,0 g, 0,0476 mol) em ACN (300 ml) foi adicionado 3-ciclopentilacrilonitrilo (15 g, 0,12 mol) (como uma mistura de isômeros cis e trans), seguida por DBU (15 ml, 0,10 mol). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. O ACN foi evaporado. A mistura foi diluída com acetato de etilo, e a solução foi lavada com 1,0 N de HCl. A camada aquosa foi extraída de volta com três porções de acetato de etilo. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos em sulfato de sódio, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel (gradiente de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar um xarope incolor viscoso, que foi dissolvido em etanol e evaporado diversas vezes para eliminar o acetato de etilo, para proporcionar 19,4 g de aduto racémico (93 %). Os enantiômeros foram separados por meio de HPLC preparativa, (OD-H, 15 % de etanol/hexanos) e

utilizado separadamente na seguinte Passo para gerar seu produto final correspondente. Os produtos finais (veja-se Passo 3) originados de cada um dos enantiómeros separados foram encontrados que são inibidores ativos de JAK; no entanto, o produto final originados dos segundos picos para eluir a partir da HPLC preparativa foi mais ativo que o seu enantiómero.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,85 (s, 1H), 8,32 (s, 2H), 7,39 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,26 (dt, 1H), 3,54 (t, 2H), 3,14 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,67-2,50 (m, 1H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,80-1,15 (m, 7H), 0,92 (t, 2H), -0,06 (s, 9H); MS(ES):437 (M+1).

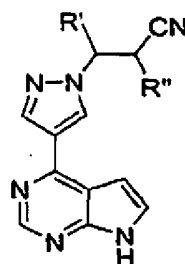
Passo 3.

A uma solução de 3-ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (6,5 g, 0,015 mol, enantiómero R ou S como isolado acima) em DCM (40 ml) foi adicionado TFA (16 ml) e esta foi agitada durante 6 horas. O solvente e TFA foram retirados a vácuo. O resíduo foi dissolvido em DCM e concentrado utilizando um evaporador giratório duas vezes adicionais para eliminar tanto quanto possível do TFA. Seguindo isto, o resíduo foi agitado com etilenodiamina (4 ml, 0,06 mol) em metanol (30 ml) durante a noite. O solvente foi retirado a vácuo, água foi adicionada e o produto foi extraído em três porções de acetato de etilo. Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secos em sulfato de sódio, decantados e concentrados para proporcionar o produto bruto que foi purificado por meio de cromatografia flash em coluna (eluindo com um gradiente de metanol/DCM). A mistura resultante foi purificada adicionalmente por meio de HPLC preparativa/MS (C18 eluindo com um gradiente de ACN/ H_2O

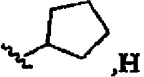
que contêm 0,15 % de NH₄OH) para proporcionar o produto (2,68 g, 58 %).

¹H RMN (400 MHz, D₆-dmsO): δ 12,11 (s 1, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,53 (dt, 1H), 3,27 (dd, 1H), 3,19 (dd, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,68-1,13 (m, 7H); MS (ES):307 (M+1).

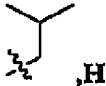
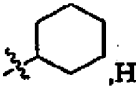

Análogos adicionais proporcionados nas seguintes Tabelas foram preparados por meio de procedimentos análogos a aqueles descritos em, por exemplo, os exemplos 61 e 65, utilizando diferentes materiais de partida tal como diferentes nitrilos α,β-insaturados na Passo 3. O isolamento dos enantiômeros em forma substancialmente pura foi conseguida pelo método de separação quiral indicado descrito anteriormente (A-F) precedendo a Tabela 4. Onde o produto foi isolado como a amina livre, o produto após a desproteção foi purificado por meio de HPLC preparativa (C18 eluindo com um gradiente de ACN/H₂O que contêm 0,15 % de NH₄OH) ao invés de HPLC preparativa (C18 eluindo com um gradiente de ACN/H₂O que contêm 0,1 % de TFA). Isto é referido como "modificação G". Os resultados são sumarizados na Tabela 5 de acordo com a seguinte estrutura:



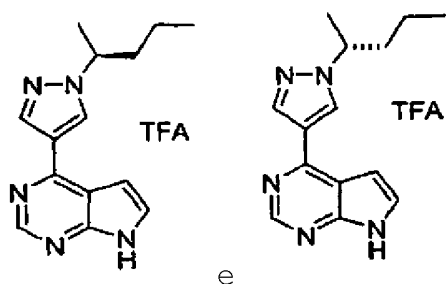
Quadro 5

Ex. N°.	Nome	R', R''	MS (ES) (M+1)	Método de preparação e separação quiral
66	sal trifluoroacetato de (3R)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo e sal trifluoroacetato de (3S)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo	Me, H	253	Exemplo 65, Método A
67	(3R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo e (3S)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo		307	Exemplo 67
68	sal trifluoroacetato de 2-metil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	H, Me	253	Exemplo 65, Não separados

(cont.)

Ex. N°.	Nome	R', R''	MS (ES) (M+1)	Método de preparação e separação quiral
68a	(3R)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanonitrilo e (3S)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanonitrilo	Et, H	267	Exemplo 65, modificação G, Método E
68b	(3R)-5-metil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]hexanonitrilo e (3S)-5-metil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]hexanonitrilo		295	Exemplo 65, modificação G, Método A
68c	(3R)-3-ciclohexil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo e (3S)-3-ciclohexil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo		321	Exemplo 65, modificação G, Método A
68d	(3R)-4-ciclopropil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo e (3S)-4-ciclopropil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo		279	Exemplo 65, modificação G, Método F

Exemplo 69: sal trifluoroacetato de 4-{1-[(1S)-1-Metilbutil]-1H-pirazol-4-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina trifluoroacetato sal e 4-{1-[(1R)-1-Metilbutil]-1H-pirazol-4-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



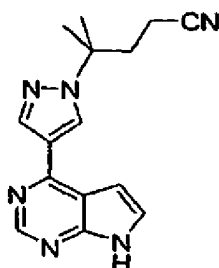
Uma solução de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina (0,050 g, 0,00016 mol) em DMF (2 ml, 0,02 mol) foi arrefecida num banho de gelo e a esta foi adicionado hidreto de sódio (0,013 g, 0,00032 mol). A mistura resultante foi agitada durante 10 minutos, seguida por uma adição de 2-bromopentano (0,030 ml, 0,00024 mol). O banho de arrefecimento foi então retirado e a reação foi agitada a temperatura ambiente durante 3 horas, em cujo tempo uma porção adicional de 2-bromopentano (0,015 ml, 0,00012 mol) foi adicionado. Após 45 minutos, água foi adicionada e a mistura de reação foi extraída com três porções de acetato de etilo. Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secos em sulfato de sódio, filtrados, e concentrados. O resíduo foi agitado com TFA (3 ml, 0,04 mol) e DCM (3 ml, 0,05 mol) durante 3,5 horas, então o solvente foi retirado a vácuo. O resíduo foi então agitado com NH₄OH (1,5 ml) em MeOH (4 ml) durante 16 horas. O solvente foi evaporado e o produto foi purificado por meio de HPLC preparativa (C 18 eluindo com um gradiente de ACN/H₂O que contém 0,1 % de TFA) para proporcionar 4-[1-

(1-metilbutil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3- d]pirimidina como o sal trifluoroacetato (25 mg, 44 %).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,83 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,63-4,50 (m, 1H), 2,07-1,91 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 1H), 1,58 (d, 3H), 1,38-1,09 (m, 2H), 0,93 (t, 3H); MS(ES): 256 (M+1).

Isolamento dos enantiómeros em forma substancialmente pura foi conseguida por meio de separação da base racémica livre (isolado por meio de cromatografia flash em coluna após desproteção, eluindo com um gradiente de MeOH/DCM) utilizando HPLC (OD-H, eluindo com 5 % de isopropanol/hexanos).

Exemplo 69a: 4-Metil-4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanonitrilo



Passo 1. 3-metil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H pirazol-1-il]butanoato de etilo

Uma solução de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina (12,1 g, 0,0384 mol), éster 3-metil-etílico do ácido 2-butenóico, (16,0 ml, 0,115 mol) e DBU (14,3 ml, 0,0959 mol) em ACN (100 ml) foi aquecida a refluxo durante 3,5 horas. O solvente foi retirado a vácuo. O resíduo foi diluído com água, extraído com acetato de etilo, e os extratos orgânicos combinados foram lavados com cloreto de amónio saturado, seca em sulfato

de sódio, e concentrados. O resíduo bruto foi purificado por meio de cromatografia flash em coluna (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar o produto desejado (15,5 g, 91 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,83 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,03 (q, 2H), 3,54 (dd, 2H), 2,98 (s, 2H), 1,80 (s, 6H), 1,13 (t, 3H), 0,91 (dd, 2H), -0,07 (s, 9H); MS(ES): 444 (M+1).

Passo 2. 3-Metil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butan-1-ol

A uma solução de 3-metil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]liutanoato de etilo (15,4 g, 0,0347 mol) em THF (151 ml) a -78°C foi adicionado 1,00 M de hidreto de diisobutilalumínio em DCM (84,5 ml) gota a gota. A reação foi agitada durante 2 horas com aquecimento lento até -10°C . A mistura foi extinta com água, então foi tratada com tartrato de potássio e sódio tetrahidrato e água. A mistura foi agitada durante 1 hora, então foi extraída com acetato de etilo. Os extratos foram lavados com água e salmoura, então secos com sulfato de sódio, filtrados, e concentrados a vácuo. O resíduo bruto foi purificado por meio de cromatografia flash em coluna para proporcionar o produto desejado (13,8 g, 99 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,83 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,65 (dd, 2H), 3,54 (dd, 2H), 2,21 (t, 2H), 1,72 (s, 6H), 0,91 (dd, 2H), -0,07 (s, 9H); MS(ES): 402 (M+1).

Passo 3. 3-Metil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1Hpirazol-1-il]butan-1-ol

Uma solução de 3-metil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] butan-1-ol (13,8 g, 0,0344 mol) em TFA (20 ml) foi agitada durante 1 hora. A mistura foi então concentrada a vácuo e o resíduo foi agitado durante 2 horas numa mistura de metanol (30 ml), hidróxido de amónio (30 ml), e etilenodiamina (8 ml). A mistura foi então concentrada, e o resíduo foi diluído com água e extraído com diversas porções de 15 % de IPA/CH₂Cl₂. Os extratos combinados foram secos em sulfato de sódio e concentrados a vácuo para dar 20 g de sólido branco. O sólido foi triturado com éter e o produto foi isolado por filtração para dar o produto como um sólido branco (7,75 g, 83 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,99 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 3,66 (t, 2H), 2,72 (s, 1H), 2,22 (t, 2H), 1,74 (s, 6H); MS(ES): 272 (M+1).

Passo 4. Metanossulfonato de 3-Metil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1Hpirazol-1-il]butilo

Uma solução de 3-metil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butan-1-ol (6,61 g, 0,0244 mol) em DCM (300 ml) a 0°C foi tratada com TEA (3,74 ml, 0,0268 mol), seguida por cloreto de metanossulfonilo (2,07 ml, 0,0268 mol). A reação foi agitada durante 1 hora, e foi então concentrada a vácuo. O resíduo bruto foi purificado por meio de cromatografia flash em coluna para proporcionar o produto desejado (4,9 g, 57 %).

¹H RMN (400 MHz, d₆-dmsO): δ 12,45 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H),

4,75 (t, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,85 (t, 1H), 1,75 (s, 6H); MS(ES): 254 (M-CH₃SO₃H+1).

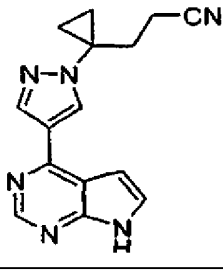
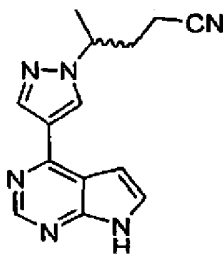
Passo 5. 4-Metil-4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanonitrilo

Metanossulfonato de 3-metil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butilo (2,97 g, 8,50 mmol), DMF (120 ml) e cianeto de sódio (6,21 g, 0,127 mol) foram distribuídos uniformemente em seis recipientes que podem ir ao micro-ondas de 20 ml, cada um dos quais foi aquecido no reator de micro-ondas durante 4000 segundos a 125 C. Os conteúdos dos frascos foram combinados e foram diluídos com 400 ml de água e extraídos com cinco porções de 150 ml de acetato de etilo. Os extratos combinados foram secos em sulfato de sódio, e o solvente foi retirado a vácuo. O resíduo bruto foi purificado por meio de cromatografia flash em coluna para proporcionar o produto desejado (1,40 g, 59 %).

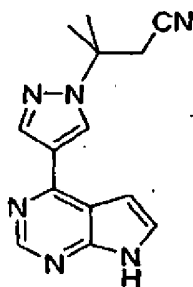
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,52 (s 1, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 6,81 (dd, 1H), 2,38 (dd, 2H), 2,16 (dd, 2H), 1,73 (s, 6H); MS(ES): 281 (M+1).

Os análogos na Tabela 5a foram preparados de acordo com o método descrito anteriormente por exemplo 69a. Por exemplo 69b, um conjugado aceitador foi utilizado e preparados como é descrito em Perkin Trans. 1, 2000, (17), 2968-2976, e as Passos 4&5 foram realizados antes do Passo 3.

Tabela 5a

Ex. No:	Estrutura	Nome	MS (ES) (M+1)
69b		3-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclopropilpropanonitrilo	279
69c		(4S)- e (4R)-4-[4(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanonitrilo	267

Exemplo 69d: 3-Metil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo



Passo 1. Senecionitrilo

A uma solução de 1,0 M terc-butóxido de potássio em THF (2,0 ml) a 0 °C foi adicionado uma solução de cianometilfosfonato de dietilo (0,33 ml, 2,06 mmol) em THF (4 ml) gota a gota. O banho frio foi retirado e a reação foi aquecida até temperatura ambiente. A reação foi então re-arrefecida até 0°C e acetona (0,20 ml, 2,81 mmol) foi adicionada gota a gota. O banho de arrefecimento foi então retirado e a reação foi permitida que aquecesse até temperatura ambiente e agitasse durante a noite. A reação foi diluída com água, as camadas separados, e a fase aquosa extraído com acetato de etilo. Os extratos foram lavados com salmoura, secos em

sulfato de sódio, filtrados e concentrados. O produto foi utilizado sem purificação adicional (339 mg, 67 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 5,10 (s, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,92 (s, 3H).

Passo 2. 3-Metil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo

A uma solução de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina (0,216 g, 0,684 mmol) em ACN (4 ml, 0,08 mol) foi adicionado senecionitrilo bruto (0,111 g, 1,37 mmol), seguida por DBU (200 ml, 0,002 mol) e a mistura resultante foi aquecida até 60 °C durante 23 horas. A mistura foi arrefecida até temperatura ambiente e o ACN foi evaporado. A mistura foi diluída com acetato de etilo e lavada com HCl diluído e salmoura. A solução orgânica foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada. A purificação por meio de cromatografia em sílica gel (acetato de etilo/hexanos) proporcionou o produto desejado.

^1H RMN (300 MHz, d_6 -dmsO): δ 8,83 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,54 (dd, 2H), 3,08 (s, 2H), 1,84 (s, 6H), 0,91 (dd, 2H), -0,07 (s, 9H); MS (ES): 397 (M+1).

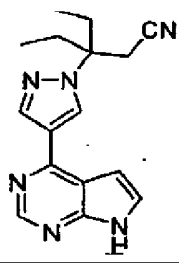
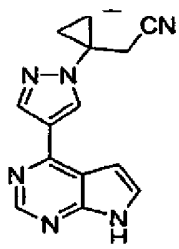
A uma solução deste produto em DCM a 0°C foi adicionado TFA suficiente para compreender 20 % do volume total. A solução foi agitada a esta temperatura durante 30 min, então a temperatura ambiente durante 2 horas e 15 minutos. O solventes foram retirados a vácuo e o resíduo foi agitado com metanol (10 ml) e etilenodiamina (0,4 ml, 0,006 mol) durante a noite. O solvente foi evaporado e o produto foi purificado por meio de HPLC preparativa/MS (coluna C18 eluindo com um

gradiente de ACN/H₂O que contém 0,15 % de NH₄OH) para proporcionar o produto (25 mg, 14 %).

¹H RMN (300 MHz, d₆-dmsO): δ 12,08 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,32 (s, 2H), 1,73 (s, 6H); MS(ES): 267 (M+1).

Os exemplos 69e e 69f na Tabela 5b foram preparados por um método análogo a aquele descrito anteriormente por exemplo 69d, com nitrilos insaturados preparados de acordo com procedimentos publicados na literatura, ou pelo método na Passo 1.

Tabela 5b

Ex. N°.	Estrutura	Nome	MS(ES) (M+1)
69e		3-etil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] pentanonitrilo	295
69f		1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] ciclopropilacetoneitrilo	265

Análogos adicionais foram preparados por meio de procedimentos análogos a aqueles descritos no Exemplo 69, utilizando diferentes materiais de partida tais como compostos de brometo ou mesilato alternativos para a Passo de substituição nucleofílica. Onde a amina livre foi obtida como o produto, o produto foi purificado após a desprotecção por meio de cromatografia em sílica gel (eluindo com 5 % de

metanol em DCM) ou por meio de HPLC preparativa (C18 eluindo com um gradiente de ACN/H₂O que contém 0,15 % de NH₄OH). Os resultados são sumarizados para os compostos listados na Tabela 6.

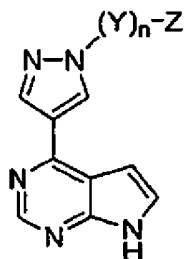
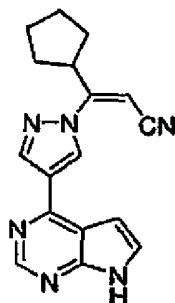


Tabela 6

Ex. N°.	Nome	-(Y)o-Z	MS (ES) (M+1)
70	4-1-[(2R)-(pirrolidin-2-il)metil]-1H-pirazol-4-il-7H-pirrolo [2,3-d]-pirimidina		269
71	4-(1-[(2R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-2-il]metil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina		347
73	sal trifluoroacetato de 2-metil-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanoato de etilo		300

Exemplo 74: (2Z)-3-Ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-acrilonitrilo



Passo 1. 3-Ciclopentilprop-2-inenitrilo

A uma solução de ciclopentilacetileno (0,50 g, 5,3 mmol) em THF (5 ml) a -78 °C foi adicionado 2,5 M n-butillítio em hexano (2,23 ml). A mistura foi agitada durante 15 min seguida pela adição gota a gota de cianato de fenilo (0,70 g, 5,8 mmol) em THF (3 ml). A reação foi aquecida até temperatura ambiente. Na mistura de reação foi deitado 6 N de NaOH, e a mistura foi agitada durante 5 minutos. O produto foi extraído com éter dietílico. Os extratos foram lavados com 6 N de NaOH e com salmoura, então secos em sulfato de sódio, decantados e o solvente foi retirado a vácuo para proporcionar o produto (600 mg, 95 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,81-2,68 (m, 1H), 2,07-1,54 (m, 8H).

Passo 2. (2Z)-3-Ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] acrilonitrilo

A uma mistura de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina (0,40 g, 1,2 mmol) e 3-ciclopentilprop-2-inenitrilo (0,30 g, 2,5 mmol) em DMF (8 ml) foi adicionado carbonato de potássio (0,09 g, 0,6 mmol). A mistura foi agitada durante 35 min. A reação foi diluída com acetato de etilo e salmoura, e a porção de fase aquosa foi extraída com três volumes de acetato de etilo. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura de novo, então foram secos em sulfato de sódio, decantados e concentrados a vácuo. O resíduo bruto foi purificado por meio de cromatografia flash em coluna (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar o produto desejado (290 mg, 53 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,98 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,21 (s,

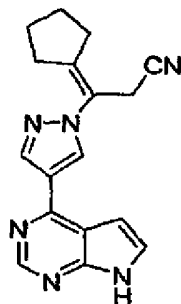
1H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,53 (t, 2H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,83-1,66 (m, 4H), 1,57-1,46 (m, 2H), 0,91 (t, 2H), -0,07 (s, 9H); MS(ES):435 (M+1).

Passo 3. (2Z)-3-Ciclopentil-3-[4-(7Hpirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]acrilonitrilo

Uma solução de (2Z)-3-ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]acrilonitrilo (0,030 g, 0,069 mol) em DCM (3 ml) e TFA (2 ml) foi agitada durante 1 hora. Os solventes foram retirados a vácuo e o produto foi agitado com THF (1,5 ml), hidróxido de sódio, 50 % de solução aquosa (0,75 ml) e água (0,75 ml) durante 2 horas. A mistura de reação foi neutralizada pela adição gota a gota de HCl conc.. O produto foi extraído com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo bruto foi purificado por meio de HPLC preparativa/MS (coluna C18 eluindo com um gradiente de ACN/H₂O que contém 0,15 % de NH₄OH) para proporcionar o produto desejado (16 mg, 76 %).

¹H RMN (400 MHz, d₆-dmsO): δ 9,08 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,76-1,48 (m, 6H); MS(ES):305 (M+1).

Exemplo 75: 3-Ciclopentilideno-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo



Passo 1. 3-Ciclopentilideno-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] propanonitrilo

A uma suspensão de 3-ciclopentilprop-2-inenitrilo (0,4 g, 0,003 mol) em ACN (10 ml) foi adicionado 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,53 g, 1,7 mmol) e DBU (0,33 ml, 2,2 mmol). Esta mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 50 minutos. A mistura de reação foi dividida em compartimentos entre acetato de etilo e HCl diluído. A porção de fase aquosa foi separada e extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com HCl diluído e salmoura, foram secos em sulfato de sódio, filtrados e concentrados a vácuo. O resíduo bruto foi purificado por meio de cromatografia flash em coluna (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar o produto desejado (540 mg, 74 %).

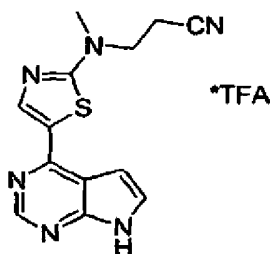
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,85 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,54 (dd, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 1,85 (dddd, 2H), 1,73 (dddd, 2H), 0,91 (dd, 2H), -0,06 (s, 9H); MS(ES): 435 (M+1).

Passo 2. 3-Ciclopentilideno-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1Hpirazol-1-il]propanonitrilo

Uma solução de 3-ciclopentilideno-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,030 g, 0,069 mmol) em DCM (3 ml) e TFA (2 ml) foi agitada durante 1 hora. Os solventes foram evaporados a vácuo e o produto foi agitado com hidróxido de sódio, 50 % de solução aquosa (0,75 ml) e água (0,75 ml) e THF (1,5 ml) durante 2 horas. A mistura de reação foi neutralizada pela adição gota a gota de HCl concentrado. O produto foi extraído com acetato de etilo. Os extratos orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio, filtrados e concentrados a vácuo. O resíduo bruto foi purificado por meio de HPLC preparativa/MS (coluna C18 eluindo com um gradiente de ACN/H₂O que contém 0,15 % de NH₄OH) para proporcionar o produto desejado (7 mg, 33 %).

¹H RMN (400 MHz, d₆-dmsO): δ 12,23-12,01 (s 1, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,42 (t, 2H), 1,76 (dddd, 2H), 1,65 (dddd, 2H); MS(ES): 305 (M+1).

Exemplo 76: 3-Metbil[5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]aminopropano-nitrilotrifluoroacetato sal



Passo 1. 4-(1,3-Tiazol-5-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7Hpirrolo[2,3-d]pirimidina

4-Cloro-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3,00 g, 0,0106 mol), e 1,3-tiazol (7,50 ml, 0,106 mol) foram dissolvidos em N,N-dimetilacetamida (40,0 ml). A solução foi distribuída em porções iguais em quatro recipientes que podem ir ao micro-ondas de 20 ml. Em cada recipiente de reação foi então adicionado acetato de potássio (0,777 g, 7,93 mmol) seguido por tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,60 g, 2,1 mmol). Cada recipiente de reação foi aquecido a 200°C no reator de micro-ondas durante 30 minutos. As reações foram combinadas e a maioria do solvente foi retirada a vácuo. O resíduo foi diluído com DCM, filtrado e concentrado. A purificação por meio de cromatografia flash em coluna (acetato de etilo/hexanos) proporcionou o produto desejado (2,25 g, 64 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,99 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,56 (dd, 2H), 0,93 (dd, 2H), -0,05 (s, 9H); MS(ES): 333 (M+1).

Passo 2. 4-(2-Bromo-1,3-tiazol-5-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

2,5 M n-Butillítio em hexano (0,860 ml) foi adicionado gota a gota a uma solução a - 78 °C de 4-(1,3-tiazol-5-il)- 7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (550 mg, 0,0016 mol) em THF (20 ml). A mistura foi agitada durante 30 minutos a -78°C, seguida pela adição lenta de tetrabrometo de carbono (658 mg, 0,00198 mol) como uma solução em THF (10 ml). Após 30 minutos, a mistura foi extinta com uma pequena quantidade de cloreto de amônio saturado, diluída com éter, e seca em sulfato de sódio. O resíduo obtido após filtração e

concentração foi purificado por meio de cromatografia flash em coluna (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar o produto desejado (387 mg, 57 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,85 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,55 (dd, 2H), 0,92 (dd, 2H), -0,05 (s, 9H); MS(ES): 411, 413 (M+1).

Passo 3. 4-(2-Bromo-1,3-tiazol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Uma solução de 4-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina (370 mg, 0,90 mmol) em DCM (5,0 ml) e TFA (1,0 ml) foi agitada a temperatura ambiente durante 7 horas. A mistura foi então concentrada, redissolvida em metanol (2 ml), e etilenodiamina (0,5 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada durante 6 horas a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com DCM (10 ml), e o precipitado foi isolado por filtração e lavado com uma pequena quantidade de DCM para proporcionar o produto desejado (182 mg, 72 %).

^1H RMN (300 MHz, d_6 -dmsO): δ 8,74 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,15 (d, 1H); MS(ES): 281,283 (M+1).

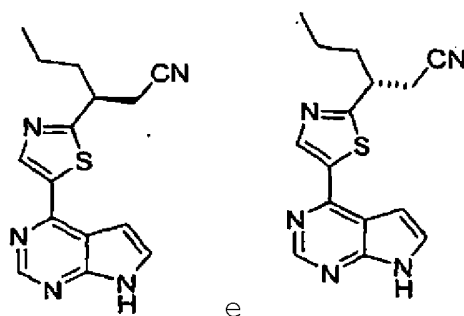
Passo 4. 3-Metil[5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4il)-1,3-tiazol-2-il]aminopropanonitrilo

Uma solução de 4-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (31 mg, 0,11 mmol) e 3-(metilamino) propionitrilo (103 ml, 0,00110 mol) em DMF (1,0 ml, 0,013 mol) foi agitada a 90°C durante 2 horas. A mistura bruta de reação foi purificada por meio de HPLC preparativa/MS (coluna C18 eluindo com um gradiente de ACN/H₂O que contém 0,15 % de NH₄OH) e de novo por meio de HPLC preparativa/MS (coluna C18 eluindo com um gradiente de ACN/H₂O que contém 0,1 % de TFA)

para proporcionar o produto desejado como o sal trifluoroacetato (30 mg, 68 %).

^1H RMN (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 12,25 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 3,89 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,94 (t, 2H); MS(ES): 285 (M+1).

Exemplo 77: (3S)- e (3R)-3-[5-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]hexano-nitrilo



Passo 1. N-Metoxi-N-metilbutanamida

A uma mistura de ácido butanóico (1,01 g, 0,0115 mol) e cloridrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,12 g, 0,0115 mol) em DCM (50 ml) foi adicionado hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfônio (5,6 g, 0,013 mol) e TEA (3,2 ml, 0,023 mol). A mistura foi agitada durante a noite a temperatura ambiente. A solução foi então lavada com água e salmoura, seca em sulfato de sódio, e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia flash em coluna (éter/hexanos). O solvente foi retirado (235 mbar/40°C) para proporcionar o produto (1,33 g, 88 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 3,68 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,40 (t, 2H), 1,74-1,59 (m, 2H), 0,96 (t, 3H).

Passo 2. 1-[5-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-butan-1-ona
2,5 M n-Butillítio em hexano (878 ml) foi adicionado lentamente gota a gota a uma solução a - 78 °C de 4-(1,3-tiazol-5-il)- 7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (501 mg, 1,37 mmol) em THF (20 ml). Após 45 minutos, N-metoxi-N-metilbutanamida (0,360 g, 2,74 mmol) foi adicionada. A reação continuou a -78°C durante 30 min, e foi então permitida que alcançasse a temperatura ambiente. A reação foi extinta com cloreto de amónio saturado, e foi extraída com acetato de etilo. Os extratos foram lavados com água e salmoura, secos em sulfato de sódio e concentrados a vácuo. A cromatografia flash em coluna (acetato de etilo/hexanos) proporcionou o produto (235 mg, 42 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,93 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,56 (dd, 2H), 3,19 (t, 2H), 1,92-1,77 (m, 2H), 1,05 (t, 3H), 0,93 (dd, 2H), -0,05 (s, 9H); MS(ES): 403 (M+1).

Passo 3. (2E)- e (2Z)-3-[5-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]hex-1-enenitrilo

A uma solução de 1,0 M terc-butóxido de potássio em THF (0,605 ml) em THF (4,0 ml) a 0°C foi adicionado cianometilfosfonato de dietilo (0,102 ml, 0,634 mmol) gota a gota. O banho de arrefecimento foi retirado e a reação foi aquecida até temperatura ambiente. Após 30 minutos, uma solução de 1-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]butan-1-ona (232 mg, 0,576 mmol) em THF (3,0 ml) foi adicionada gota a gota. A reação foi agitada durante 2 horas, e a mistura bruta foi então adsorvida sobre sílica gel e purificada por meio de

cromatografia flash em coluna (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar o produto como uma mistura de isómeros de olefina (225 mg, 92 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), isómero principal: δ 8,89 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,56 (dd, 2H), 2,96 (t, 2H), 1,88-1,72 (m, 2H), 1,08 (t, 3H), 0,93 (dd, 2H), - 0,07 (s, 9H); MS(ES): 426 (M+1).

Passo 4. (3S)- e (3R)-3-[5-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]hexanenitrilo

Acetato cúprico, monoidrato (0,7 mg, 0,004 mmol) e (oxidido-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) (2 mg, 0,004 mol) foi misturado em tolueno (0,24 ml). PMHS (30 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 25 minutos a temperatura ambiente seguida pela adição de (2E)-3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]hex-2-enenitrilo (51 mg, 0,12 mol) em tolueno (0,24 ml) e finalmente, álcool terc-butílico (0,043 ml). A mistura resultante foi agitada durante a noite. A mistura bruta foi purificada diretamente por meio de cromatografia flash em coluna (acetato de etilo/ hexanos) para proporcionar o produto desejado (39 mg, 76 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,87 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,60-3,46 (m, 3H), 2,99-2,82 (m, 2H), 2,05-1,89 (m, 2H), 1,50-1,34 (m, 2H), 0,97 (t, 3H), 0,92 (t, 2H), -0,06 (s, 9H); MS(ES): 428 (M+1).

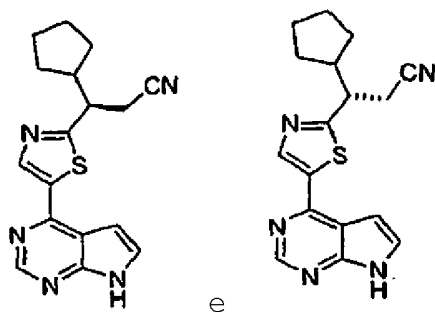
Passo 5. (3S)- e (3R)-3-[5-(7H Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4 il)-1,3-tiazol-2-il]hexanonitrilo

TFA (1,0 ml) foi adicionado a uma solução de 3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-

1,3-tiazol-2-il]hexanonitrilo (36 mg, 0,084 mmol) em DCM (4,0 ml) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi concentrada, e redissolvida em metanol (3 ml), a qual etilenodiamina (0,1 ml) foi adicionada. Após tempo de reação de 2 horas, a mistura foi concentrada e diretamente purificada por meio de HPLC preparativa/MS (coluna C18 eluindo com um gradiente de ACN/H₂O que contém 0,15 % de NH₄OH) para proporcionar o produto desejado (10 mg, 40 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,96 (s 1, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 1H), 3,59-3,44 (m, 1H), 3,01-2,82 (m, 2H), 2,06-1,87 (m, 2H), 1,51-1,34 (m, 2H), 0,98 (t, 3H); MS(ES): 298 (M+1).

Exemplo 78: (3R)- e (3S)-3-Ciclopentil-3-[5-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]propanonitrilo



A uma solução de (2E)- e (2Z)-3-ciclopentil-3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoximetil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]acrilonitrilo (199 mg, 0,440 mmol) (preparados, por exemplo, como no Exemplo 77, Passos 1 a 3) numa mistura de etanol (10 ml) e acetato de etilo (10 ml) foi adicionada uma quantidade catalítica de 10 % de paládio sobre carbono. A mistura foi agitada a temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogénio durante a noite. Foi então submetida a 50 PSI de H₂ até a reação ter completado. A filtração e

retirada do solvente proporcionou um óleo que foi dissolvido em DCM (4 ml) e TFA (1 ml). A solução foi agitada até que o material de partida foi consumido e a mistura foi então concentrada e redissolvida em metanol (3 ml), a qual etilenodiamina (0,4 ml) foi adicionada. A solução foi agitada a temperatura ambiente durante uma hora, e foi concentrada a vácuo. A mistura bruta foi purificada por meio de HPLC preparativa/MS (coluna C18 eluindo com um gradiente de ACN/H₂O que contém 0,15 % de NH₄OH) para proporcionar o produto desejado (36 mg, 25 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,44 (s 1, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 3,34 (dt, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,89 (dd, 1H), 2,44-2,31 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,80-1,52 (m, 5H), 1,40-1,24 (m, 2H); MS(ES): 324 (M+1).

Os seguintes compostos da Tabela 5c foram preparados (como mistura racêmicas) como é descrito para o Exemplo 77, 78 ou 86, como é indicado no seguinte quadro, utilizando diferentes amidas Weinreb (como preparadas no Exemplo 77, Passo 1):

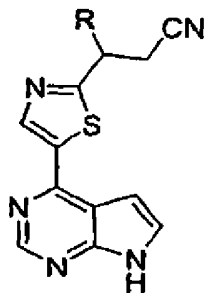

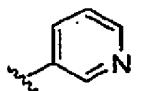
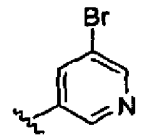
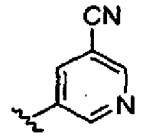
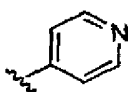
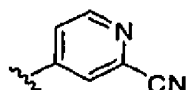
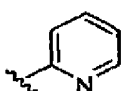


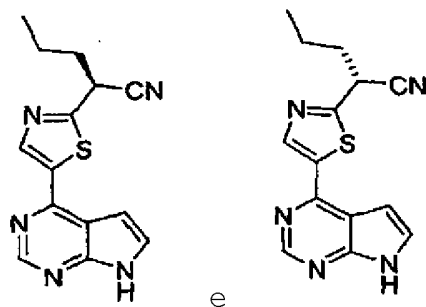
Tabela 5c

Ex. N°.	Nome	R	MS (ES) (M+1)	Método de preparação
79	5-metil-3-[5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-hexanonitrilo		312	Ex. 77
80	3-piridin-3-il-3-[5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-propanonitrilo		333	Ex.78
81	3-(5-bromopiridin-3-il)-3-[5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]propanonitrilo		411,413	Ex.77
82	5-2-ciano-1-[5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-etilnicotinonitrilo		358	Ex. 77 até a Passo 4, então Ex. 431 excluindo a purificação, então Ex. 77, Passo 5
83	3-[5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]butanonitrilo	Me	270	Ex. 86, Passo 3 submetido a condições de Ex. 77, Passos 4&5

(cont.)

Ex. N°.	Nome	R	MS (ES) (M+1)	Método de preparação
83A	3-piridin-4-il-3-[5-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]propanonitrilo		333	Ex. 78
83B	sal trifluoroacetato de 4-2-ciano-1-[5-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-etilpiridina-2-carbonitrilo		358	Ex. 77 até a Passo 3, então Ex. 431 excluindo a purificação, então Ex. 78, purificada por meio de prep- HPLC/MS utilizando H ₂ O/ACN que contém 0,1 % de TFA
83C	3-piridin-2-il-3-[5-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-propanonitrilo		333	Ex. 78

Exemplo 84: (2S)- e (2R)-2-[5-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]pentano-nitrilo



Passo 1. (2S)- e (2R)-2-[5-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]pentanenitrilo

A uma mistura de 1-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]butan-1-ona (preparada como no Exemplo 77) (101 mg, 0,251 mmol) e isocianeto de p-tolilsulfonil-metilo (147 mg, 0,753 mmol)

numa mistura de DMSO (5,0 ml) e etanol (61 ml) foi adicionado 1,0 M de terc-butoxido de potássio em THF (753 ml). A mistura foi então aquecida até 45°C durante 2 horas. Após o arrefecimento até temperatura ambiente, a mistura foi extinta pela adição de cloreto de amônio saturado, seguido por água. O produto foi extraído com éter, e os extratos foram lavados com água e salmoura, secos em sulfato de sódio, filtrados e concentrados a vácuo. A cromatografia flash em coluna (acetato de etilo/hexanos) proporcionou o produto (39 mg, 25 %).

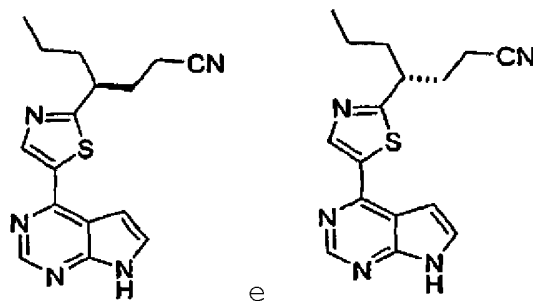
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,88 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,32 (dd, 1H), 3,55 (dd, 2H), 2,20-2,11 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 2H), 1,03 (t, 3H), 0,93 (dd, 2H); MS(ES): 414 (M+1).

Passo 2. (2S)- e (2R)-2-[5-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]pentanonitrilo

Uma solução de 2-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]pentanonitrilo (59 mg, 0,093 mmol) em DCM (3 ml) e TFA (0,5 ml) foi agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura foi então concentrada, e o resíduo foi então dissolvido em metanol (3 ml) a qual etilenodiamina (0,3 ml) foi então adicionado. A solução foi agitada a temperatura ambiente durante 40 minutos. O solvente foi retirado a vácuo, e a mistura bruta foi purificada por meio de HPLC preparativa/MS (coluna C18 eluindo com um gradiente de ACN/H₂O que contém 0,15 % de NH₄OH) para proporcionar o produto desejado (20 mg, 76 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,66 (s 1, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 4,33 (dd, 1H), 2,23-2,12 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,04 (t, 3H); MS(ES): 284 (M+1).

Exemplo 85: (4S)- e (4R)-4-[5-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-tiazol-2-il]heptano-nitrilo



A uma solução de fosfonoacetato de trietilo (188 mg, 0,838 mmol) em THF (6,0 ml) a 0 °C foi adicionado 1,0 M de terc-butóxido de potássio em THF (840 ml). A mistura foi então permitida que aquecesse até temperatura ambiente seguida por re-arrefecimento até 0°C, em cujo tempo 1-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il] butan-1-ona (preparada como no Exemplo 77) (225 mg, 0,559 mmol) em THF (4,0 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 1,5 horas, em cujo tempo foi extinta com água e extraída com acetato de etilo. Os extractos combinados foram lavados com água e salmoura, secos em sulfato de sódio e concentrados a vácuo. A cromatografia flash em coluna proporcionou o produto como uma mistura de isómeros de olefina (222 mg, 84 %). MS(ES): 473 (M+1).

3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]hex-2-enoato de etilo como uma mistura de (2E)- e (2Z)- isómeros (222 mg, 0,470 mmol) foi dissolvido em etanol (10 ml), e uma quantidade catalítica de 10 % de Pd-C foi adicionada. A mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogénio, proporcionada por um balão, durante

16 horas. A filtração e a concentração a vácuo proporcionou o produto desejado (201 mg, 90 %). MS(ES): 475 (M+1).

A uma solução de 3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il] hexanoato de etilo (201 mg, 0,423 mmol) em THF (5,0 ml) a -78 °C foi adicionado 1,00 M de hidreto de diisobutilalumínio em DCM (1,06 ml). A mistura foi permitida que aquecesse até -10 °C lentamente ao longo de 1,5 horas, seguida pela adição de tartrato de potássio e sódio tetrahidrato, água, e éter. A mistura foi agitada durante 1 hora, então as camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída adicionalmente com acetato de etilo. Os extratos orgânicos foram lavados com água e salmoura, secos em sulfato de sódio e concentrados a vácuo para proporcionar o produto desejado (176 mg, 96 %). MS(ES): 433 (M+1).

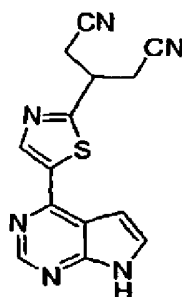
Uma solução de 3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]hexan-1-ol (88 mg, 0,20 mmol) em TFA (2 ml) foi agitada durante 30 minutos. O TFA foi então evaporado e o resíduo foi agitado em metanol (2 ml) que contém etilenodiamina (0,2 ml) e uma gota de água durante 30 minutos. A purificação via HPLC preparativa/MS (C18 eluindo com um gradiente de ACN/H₂O que contém 0,15 % de NH₄OH) proporcionou o produto desejado (36 mg, 58 %). MS(ES): 303 (M+1).

A uma mistura de 3-[5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]hexan-1-ol (36 mg, 0,12 mmol) e TEA (19,9 ml, 0,143 mmol) em DCM (5 ml) a 0°C foi adicionado cloreto de metanossulfonilo (11,0 ml, 0,143 mmol). Após agitar durante 10 minutos, a solução foi concentrada e dissolvida em DMSO

(1,6 ml) e cianeto de sódio (23 mg, 0,48 mmol) foi adicionado. A mistura foi então aquecida a 125 °C no microondas durante 30 minutos. A mistura foi então purificada diretamente utilizando HPLC preparativa/MS (C18 eluindo com um gradiente de ACN/H₂O que contém 0,15 % de NH₄OH) para proporcionar o produto desejado (10 mg, 27 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,37 (s 1, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 3,34-3,25 (m, 1H), 2,47-2,30 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 2H), 1,95-1,71 (m, 2H), 1,44-1,31 (m, 2H), 0,94 (t, 3H); MS (ES): 312 (M+1).

Exemplo 86: 3-[5-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]pentanodinitrilo



Passo 1. N-Metoxi-2-[(4-metoxibenzil)oxi]-N-metilacetamida

A uma mistura de ácido [(4-metoxibenzil)oxi] acético (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2001, pp. 2837-2841) (6,86 g, 0,0350 mol) e N,O-dimetilcloridrato de hidroxilamina (3,41 g, 0,0350 mol) em DCM (100 ml) foi adicionado hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloitris(dimetilamino)-fosfônio (17 g, 0,038 mol) seguido por TEA (9,7 ml, 0,070 mol). A mistura resultante foi agitada durante a noite a temperatura ambiente. A solução foi então lavada com água, 0,5 M de HCl, NaHCO₃ saturado, e salmoura, então foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada a

vácuo. A cromatografia flash em coluna (éter/hexanos) proporcionou o produto desejado (5,75 g, 69 %).

Passo 2. 2-[(4-Metoxibenzil)oxi]-1-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]etanona

A uma solução de 4-(1,3-tiazol-5-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina (2,12 g, 6,38 mmol) em THF (70 ml) a -78 °C foi adicionado 2,5 M n-butillítio em hexano (3,06 ml) lentamente gota a gota. Após agitar durante 30 minutos, N-metoxi-2-[(4-metoxibenzil)oxi]-N-metilacetamida (2,29 g, 9,56 mmol) foi adicionada. A reação continuou durante 30 minutos após a adição, a -78°C, então o banho de arrefecimento foi retirado e a reação foi extinta com cloreto de amónio saturado e extraída com éter. Os extratos foram secos com sulfato de sódio e concentrados a vácuo. A mistura bruta foi purificada por meio de cromatografia flash em coluna (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar o produto desejado (2,16 g, 66 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,93 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,56 (dd, 2H), 0,93 (dd, 2H), -0,05 (s, 9H); MS(ES): 511 (M+1).

Passo 3. (2E)- e (2Z)-4-[(4-Metoxibenzil)oxi]-3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]but-2-enenitrilo

A uma solução de 1 M de terc-butóxido de potássio em THF (4,44 ml) em THF (30 ml) a 0 °C foi adicionado cianometilfosfonato de dietilo (820 mg, 0,0046 mol) gota a gota. O banho foi retirado e a reação foi aquecida até temperatura ambiente. Após 30 minutos, uma solução de 2-[(4-

metoxibenzil)-oxi]-1-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-etanona (2,16 g, 0,00423 mol) em THF (20 ml) foi adicionada gota a gota. A reação foi agitada durante 1 hora, e foi então extinta com uma pequena quantidade de cloreto de amónio saturado, diluída com éter, seca em sulfato de sódio e concentrada a vácuo. A purificação por meio de cromatografia flash em coluna, eluindo com um gradiente de 0-35 % de acetato de etilo/hexanos proporcionou o produto desejado como uma mistura de isómeros de olefina em quantidades quase iguais (1,76 g, 78 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,90 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,31 (dd, 2H), 6,92 (dd, 2H), 6,90 (dd, 2H), 6,86 (d, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,10 (t, 1H), 5,70 (s, 4H), 4,75 (s; 2 H), 4,72 (d, 2H), 4,64 (s, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,56 (dd, 2H), 3,55 (dd, 2H), 0,96-0,90 (m, 4H), -0,05 (s, 9H), -0,054 (s, 9H); MS(ES): 534 (M+1).

Passo 4. 4-[(4-Metoxibenzil)oxi]-3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]butanonitrilo (2E)- e (2Z)-4-[(4-Metoxibenzil)oxi]-3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]but-2-enenitrilo (880 mg, 1,6 mmol) foi dissolvido numa mistura de etanol (20 ml) e acetato de etilo (20 ml). Uma quantidade catalítica de 10 % de Pd-C foi adicionada. A mistura foi agitada sob 50 PSI de hidrogénio. A mistura foi filtrada e concentrada a vácuo para proporcionar o produto desejado (0,85 g, 99 %). MS(ES): 536 (M+1).

Passo 5. 3-[5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]pentanodinitrilo

4-[(4-Metoxibenzil)oxi]-3-[5-(7-[2-(trimetilsilil) etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]butanonitrilo (251 mg, 0,468 mmol) em DCM (10 ml) foi tratado com diclorodicianoquinona (DDQ) (434 mg, 1,87 mmol), seguido por água (376 ml). Após 1,5 horas, saturado bicarbonato de sódio e água foram adicionado, e a reação foi extraída com acetato de etilo três vezes. Os extratos foram lavados com água, salmoura, seca em sulfato de sódio, filtradas e concentradas a vácuo para proporcionar o produto bruto que foi utilizado sem purificação adicional.

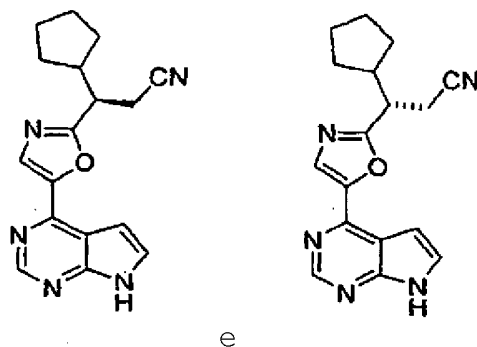
Uma solução do 4-hidroxi-3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]butanonitrilo preparado anteriormente em DCM (12 ml) a 0 °C foi tratada sequencialmente com TEA (130 ml, 0,94 mmol) e cloreto de metanossulfonilo (73 ml, 0,94 mmol). Após tempo de reação de 1 hora, a mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etilo três vezes. Os extratos foram lavados com água e salmoura, secos em sulfato de sódio, filtrados e concentrados a vácuo. O resíduo foi então dissolvido em DMSO (5 ml) e cianeto de sódio (110 mg, 2,3 mmol) foi adicionado. Após 30 minutos, a mistura foi diluída com água, extraída com éter, lavada com água, salmoura e seca em sulfato de sódio. A concentração e purificação por meio de cromatografia flash em coluna (acetato de etilo/hexanos) proporcionou o produto desejado (14 mg, 7 %). MS(ES): 425 (M+1).

Uma solução de 3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-2-

il]pentanodinitrilo (14 mg, 0,033 mmol) em DCM (3 ml) que contém TFA (0,6 ml) foi agitada durante 4 horas. A mistura foi então concentrada e o resíduo foi redissolvido em metanol (2 ml) a qual etilenodiamina (0,4 ml) foi então adicionada. Após tempo de reação de 1 hora, o produto foi purificado por meio de HPLC preparativa/MS (C18 eluindo com um gradiente de ACN/H₂O que contém 0,15 % de NH₄OH) para proporcionar o produto desejado (6 mg, 62 %).

¹H RMN (400 MHz, d₆-dmsO): δ 12,27 (s 1, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,17 (d, 4H); MS(ES): 295 (M+1).

Exemplo 87: (3R)-3-Ciclopentil-3-[5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-oxazol-2-il]-propanonitrilo, e (3S)-3-Ciclopentil-3-[5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-oxazol-2-il]propanonitrilo



Passo 1. 4-(1,3-Oxazol-5-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Uma mistura de 4-cloro-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,440 g, 1,55 mmol), 1,3-oxazol (0,306 ml, 4,65 mmol), acetato de potássio (0,456 g, 4,65 mmol) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,179 g, 0,155 mmol) em N,N-dimetilacetamida (8,0 ml) foi aquecida até 200 °C no reactor de microondas durante 30 minutos. A maioria do

solvente foi retirado a vácuo. O resíduo resultante foi diluído com DCM, e foi filtrado e concentrado. A cromatografia flash em coluna (acetato de etilo/hexanos) proporcionou o produto (330 mg, 67 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,96 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,60 (t, 2H), 0,98 (t, 2H), 0,00 (s, 9H); MS(ES): 317 (M+1).

Passo 2. Ciclopentil[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-oxazol-2-il]metanona

n-Butillítio em hexano (1,6 M, 0,30 ml) foi adicionado lentamente gota a gota a uma solução a -78 °C de 4-(1,3-oxazol-5-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (140,0 mg, 0,44 mmol) em THF (10,0 ml). Após 20 minutos, 1,0 M dicloreto de zinco em éter (0,53 ml) foi adicionado. A mistura de reação foi então agitada durante 60 min a 0 °C. Seguindo isto, iodeto de cobre (I) (84 mg, 0,44 mmol) foi adicionado, e esta mistura foi deixada a agitar durante 10 minutos. Cloreto de ciclopentanocarbonilo (108 ml, 0,885 mmol) foi então adicionado. A reação foi agitada a 0 °C durante 1 hora adicional, em cujo tempo foi permitida que aquecesse até temperatura ambiente. A reação foi extinta pela adição de solução de NH_4Cl saturada, e foi extraído com acetato de etilo. Os extratos foram lavados com água e salmoura, secos em sulfato de sódio, filtrados e concentrados a vácuo. A cromatografia flash em coluna (acetato de etilo/hexanos) proporcionou o produto (97 mg, 53 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,96 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,56 (t, 1H), 2,23-1,56 (m, 8H), 0,98 (t, 2H), 0,00 (s, 9H); MS(ES): 413 (M+1).

Passo 3. (3R)- e (3S)-3-Ciclopentil-3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-oxazol-2-il]propanonitrilo

A uma solução de 1,0 M terc-butóxido de potássio em THF (0,355 ml) e THF (3 ml) a 0 °C foi adicionado cianometilfosfonato de dietilo (66 mg, 0,37 mmol) gota a gota. O banho frio foi retirado e a reação foi aquecida até temperatura ambiente. Após 30 minutos, uma solução de ciclopentil[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-oxazol-2-il]metanona (1,40E2 mg, 0,338 mmol) em THF (2,0 ml) foi adicionada gota a gota. Após 3 horas de tempo de reação, a mistura foi adsorvida sobre sílica gel, e a cromatografia flash em coluna (acetato de etilo/hexanos) proporcionou o produto desejado como uma mistura de isômeros de olefina (89 mg, 60 %). MS(ES): 436 (M+1).

A uma mistura de acetato cúprico, monohidrato (4,0 mg, 0,020 mmol) e (oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) (11 mg, 0,020 mmol) em tolueno (0,40 ml, 0,0038 mol) foi adicionado PMHS (50 ml). A mistura resultante foi agitada durante 25 minutos a temperatura ambiente, seguida pela adição de (2E)-e (2Z)-3-ciclopentil-3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-oxazol-2-il]acrilonitrilo (88 mg, 0,20 mmol) em tolueno (0,40 ml), e então álcool terc-butílico (0,072 ml). Após falhas em fazer reagir a temperatura ambiente ao longo de 16 horas, acetato cúprico adicional, monohidrato e (oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) (0,10 mol equivalente cada) foram adicionados e a mistura de reação foi aquecida a 60°C durante 16 horas. A mistura bruta foi submetida a

cromatografia flash em coluna (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar o produto desejado (21 mg, 23 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,96 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,38-3,30 (m, 1H), 3,03 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,60-2,40 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,85-1,15 (m, 7H), 0,98 (t, 2H), 0,00 (s, 9H); MS(ES): 438 (M+1).

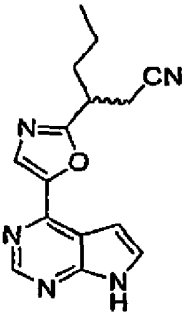
Passo 4. (3R)- e (3S)-3-Ciclopentil-3-[5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-oxazol-2-il]-propanonitrilo

Uma solução de 3-ciclopentil-3-[5-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1,3-oxazol-2-il]propanonitrilo (20,0 mg, 0,0457 mmol) foi agitada com TFA (0,1 ml) em DCM (0,2 ml) durante 6 horas. O solvente foi retirado, e o resíduo resultante foi agitado durante a noite com etilenodiamina (0,1 ml) em metanol (0,2 ml). O solvente foi retirado a vácuo. O produto desejado foi obtido via HPLC preparativa/MS (coluna C18 eluindo com um gradiente de ACN/ H_2O que contém 0,15 % de NH_4OH) (5,3 mg, 38 %).

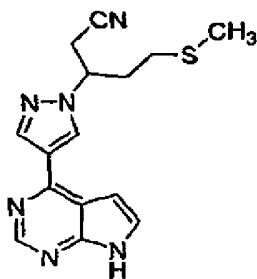
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 10,25 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,36-3,28 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,51-2,38 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,80-1,51 (m, 5H), 1,44-1,30 (m, 2H); MS(ES): 308 (M+1).

O seguinte composto da Tabela 5d foi também preparado como uma mistura racêmica, de acordo com o procedimento do Exemplo 87 anterior.

Tabela 5d

Ex. N°.	Estrutura	Nome	R	MS (ES) (M+1)
88		3-[5-(7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1,3-oxazol-2-il]-hexanonitrilo	Pr	282

Exemplo 90: 5-(Metiltio)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentano-nitrilo



Passo 1. (2E)-5-(Metiltio)pent-2-enonitrilo

A uma mistura a 0 °C de [cloro(trifenil)fosforanil]ACN (2,5 g, 0,0073 mol) em THF (10 ml, 0,1 mol) foi adicionado TEA (2,0 ml, 0,014 mol), e a mistura resultante foi agitada durante 30 min. O banho de gelo foi retirado durante 30 min, então a mistura foi re-arrefecida de volta a 0°C, Uma solução de 3-(metiltio)-propanol (0,68 ml, 0,0072 mol) em THF (1 ml, 0,02 mol) foi adicionada e a mistura foi agitada durante a noite. Água foi adicionada e a mistura foi filtrada. O filtrado foi lavado com água x3 e salmoura. A fase orgânica foi seca e o solvente foi retirado por meio de evaporação giratória para dar 2,1 g de um sólido branco pérola. O sólido foi triturado com MTBE e foi filtrado. O filtrado foi lavado com 1 N de HCl, água, NaHCO₃ sat. e salmoura. A fase orgânica foi seca e foi concentrada utilizando um evaporador giratório

para dar 0,62 g óleo laranja (44 % de rendimento, trans : cis - 2 : 1).

¹H RMN para trans (400 MHz, CDCl₃): δ 6,68 (1H, m); 5,14 (1H, d); 2,6 (2 h, m); 2,55 (2 h, t); 2,1 (3H, s).

Passo 2. 5-(Metiltio)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H pirazol-1-il]pentanonitrilo

Uma mistura de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina (0,30 g, 0,00095 mol), (2E)-5-(metiltio)pent-2-enenitrilo (0,28 g, 0,0016 mol) e DBU (45 ml, 0,00030 mol) em ACN (3 ml, 0,06 mol) foi agitada a ta durante 5 dias. O solvente foi retirado por meio de evaporação giratória para dar um óleo laranja. O óleo bruto foi submetido a cromatografia com 30-70 acetato de etilo/hex, para dar 0,35 g de um óleo incolor (83 % de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,95 (1H, s); 8,41 (1H, s); 8,4 (1H, s); 7,48 (1H, d); 6,84 (1H, d); 5,75 (2 h, s); 4,95 (1H, br); 3,6 (2 h, t); 3,1 (2 h, m); 2,58 (2 h, m); 2,28 (2 h, m); 2,1 (3H, s); 1,99 (2 h, t); 0,0 (9H, s). MS (M+H): 443.

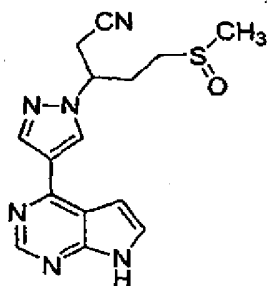
Passo 3. 5-(Metiltio)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1Hpirazol-1-il]pentanonitrilo

Uma solução de 5-(metiltio)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilo,7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pira- zol-1-il]pentanonitrilo (0,35 g, 0,00079 mol) em THF (4 ml, 0,05 mol) e 3,0 M de HCl (HCl) em água (4 ml) foi aquecida até refluxo durante a noite. O solvente foi retirado por meio de evaporação giratória para dar um óleo laranja pálido. O óleo foi agitado em etanol (3 ml, 0,05 mol) e 8,0 M de hidróxido de amónio em água (1 ml) durante a noite. A

reação foi concentrada e purificada por meio de LCMS prep (coluna C18 eluindo com um gradiente de ACN/H₂O que contém 0,15 % de NH₄OH) para dar 125 mg de uma espuma branca. A espuma branca foi triturada com MTBE (~ 1,5 ml). O sólido resultante foi filtrado, lavado e seco para dar 80 mg do produto (32 % de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,38 (1H, s); 8,88 (1H, s); 8,39 (1H, s); 8,38 (1H, s); 7,44 (1H, d); 6,8 (1H, d); 5,75 (2 h, s); 4,9 (1H, br); 3,05 (2 h, m); 2,5 (2 h, m); 2,23 (2 h, d); 2,1 (3H, s). MS (M+H): 313.

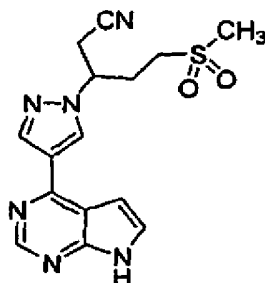
Exemplo 91: 5-(Metilsulfinil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-pentanonitrilo



Uma solução de 5-(metiltio)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-pentanonitrilo (0,065 g, 0,00021 mol) e peróxido de hidrogénio (0,022 ml, 0,00023 mol) em ACN (1 ml, 0,02 mol) foi agitada durante a noite. A reação foi concentrada e purificada por meio de HPLC para dar 21 mg de um sólido. O sólido foi triturado com MTBE (1 ml) /DCM (10 gotas). O sólido foi filtrado e lavado para dar 13 mg de um sólido branco (20 % de rendimento) que foi seco ta até 50 °C durante 2 h.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,95 (1H, s); 8,85 (1H, s); 8,4 (2 h, m); 7,4 (1H, d); 6,8 (1H, s); 4,9 (1H, br); 3,15 (2 h, m); 3,0 (2 h, m); 2,8-2,5 (2 h, m); 2,6 (3H, s). MS (M+H): 329.

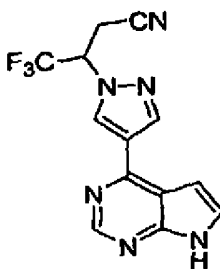
Exemplo 92: 5-(Metilsulfonil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-pentanonitrilo



Uma solução de 5-(metiltio)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-pentanonitrilo (0,040 g, 0,00013 mol) e peróxido de hidrogénio (0,5 ml, 0,005 mol) em ACN (1 ml, 0,02 mol) foi submetida a refluxo durante a noite. A reação foi purificada por meio de HPLC para dar 16 mg de um vidro/sólido branco que foi triturado com EtOH (~0,8 ml) para dar 13 mg de um sólido branco (30 % de rendimento).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,75 (1H, s); 8,48 (1H, d); 8,4 (1H, d); 7,43 (1H, d); 6,8 (1H, s); 5,0 (1H, br); 3,4 (2 h, m); 3,2-3,0 (2 h, m); 2,8-2,5 (2 h, m); 2,95 (3H, s). MS (M+H): 345.

Exemplo 93: 4,4,4-Trifluoro-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirazol-1-il]-butironitrilo



Passo 1. *4,4,4-Trifluoro-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo*

Uma mistura de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina (6,9 g, 0,022 mol), (2E)-4,4,4-trifluorobut-2-enenitrilo (2,8 g, 0,023 mol) e DBU (0,18 ml, 0,0012 mol) em ACN (70 ml, 1 mol) foi agitada durante 20 min. A reação foi filtrada e filtrado foi retirado por meio de evaporação giratória para dar um óleo laranja. O óleo bruto foi submetido a cromatografia com 20-50 % de acetato de etilo/hex para dar 9,1 g de um sólido/óleo (96 % de rendimento). Um único enantiômero (pico 2) foi separado por meio de cromatografia quiral em coluna (coluna de OD-H, 30 % de EtOH/hex) como um sólido/vidro esverdeado (3,3 g, 32 % de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,93 (1H, s); 8,46 (1H, s); 8,45 (1H, s); 7,5 (1H, d); 6,85 (1H, d); 5,75 (2 h, s); 5,2 (1H, m); 3,6 (2 h, t); 3,7-3,3 (2 h, m); 1,99 (2 h, t); 0,0 (9H, s). MS (M+H): 438.

Passo 2. *4,4,4-Trifluoro-3-[4-(7H pirrolo[2,3-d]pirimidin-4 il)-pirazol-1-il]-butironitrilo*

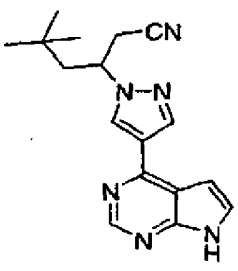
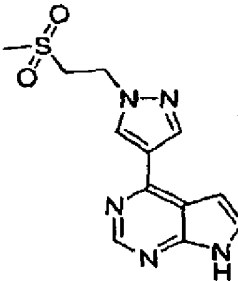
Uma solução de 4,4,4-trifluoro-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo (3,1 g, 0,0071 mol) from Passo 1 em THF (35 ml, 0,43 mol) e 3,0 M de HCl em água (35 ml) foi aquecida até refluxo durante a noite. O solvente foi retirado por meio de evaporação giratória para dar um óleo /vidro laranja esverdeado. O óleo foi agitado com acetato de etilo e NaHCO₃ sat. (50 ml). A fase aquosa foi extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura e reduzidas por meio de evaporação giratória para

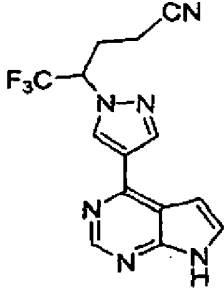
dar um resíduo de óleo/vidro. O resíduo foi agitado em etanol (20 ml, 0,3 mol) e 8,0 M de hidróxido de amónio em água (10 ml) ao longo de um fim de semana. O solvente foi retirado por meio de evaporação giratória para dar uma espuma/sólido laranja pálido. O produto bruto foi submetido a cromatografia com 0-7 % de MeOH/DCM, 0-0,7 % de NH₄OH para dar 3 g de uma pasta/sólido laranja pálido. O sólido foi recristalizado por EtOH para dar 1,6 g de cristais branco pérola (74 % de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 12,2 (1H, s); 8,95 (1H, s); 8,7 (1H, s); 8,5 (1H, s); 7,63 (1H, d); 6,96 (1H, d); 6,01 (1H, m); 3,7 (2 h, m). MS (M+H): 306.

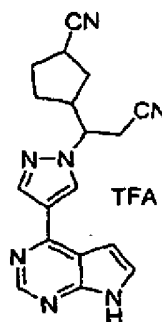
Os seguintes compostos da Tabela 5e foram preparados como é indicado na coluna marcada "Prep. Ex. N°."

Tabela 5e

Ex. N°.	Estrutura	Nome	MS (M+H)	Prep. Ex. N°.
94		5,5-Dimetil-3-[4-(7H-pirrólo[2,3-d] pirimidin-4-il)-pirazol-1-il]-hexanonitrilo	308	61 modificação G
95		4-[1-(2-Metanossulfonil-etil)-1H-pirazol- 4-il]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina	291	61 modificação G

96		5,5,5-Trifluoro-4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-pirazol-1-il]-pentanonitrilo	320	59 modificação G
----	---	--	-----	---------------------

Exemplo 97: trifluoroacetato 3-(2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)-ciclo-pentano-carbonitrilo



Passo 1: 3-(Dimetoximetil)ciclopentanocarbaldeído.

Num balão de fundo redondo de 3 tubuladuras 2-norborneno (5,500 g, 0,05841 mol) foi dissolvido em DCM (198,0 ml,) e metanol (38,5 ml) e foi arrefecido a -78°C . Ozono foi passado através da reação até que tornou-se azul e foi agitado a -78°C durante 30 minutos. Então azoto foi passado através de durante 20 minutos e ácido p-toluenosulfônico (0,95 g, 0,0055 mol) foi adicionado. A reação foi permitida que aquecesse a 20°C e foi agitada durante 90 minutos. Na reação foi adicionado bicarbonato de sódio (1,67 g, 0,0199 mol) e a mistura resultante foi agitada a 20°C durante 30 minutos e sulfureto de dimetilo (9,4 ml, 0,13 mol) foi adicionado. A reação foi agitada durante 16 horas e foi reduzida por meio de evaporação giratória a ~50 ml A reação foi extraída com

DCM e os extratos orgânicos foram lavados com água e salmoura, secos (MgSO_4), e retirados a vácuo. A reação foi destilada a 135 C (banho temperatura) a bomba de alto vácuo para dar o produto (7,5 g) como uma mistura ~2:1 de diastereómeros. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 9,64 & 9,62 (d, 1H), 4.15 & 4,12 (s, 1H), 3,35 & 3,34 (s, 6H), 2,77 m, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,35-2,00 (m, 6H).

Passo 2. (2E,Z)-3-[3-(Dimetoximetil) ciclopentil] acrilonitrilo.

Num balão que contem um 0°C solução de t-BuOK em THF (1,0 M, 6,10 ml) foi adicionado uma solução de cianometilfosfonato dietilo (1,1 g, 6,4 mmol) em THF (8 ml). O banho de arrefecimento foi retirado e a reação foi aquecida até temperatura ambiente, então uma solução de 3-(dimetoximetil)ciclopentanocarbaldeído (1,00 g, 5,81 mmol) em THF (2 ml) foi adicionado gota a gota. Brevemente após a conclusão da adição particulados semelhantes a gel laranja começaram a se formar, após aproximadamente 1 hora a reação era gelatinosa. A reação foi mantida com agitação a temperatura ambiente durante 16 horas em cujo tempo tlc indicou a reação completa. A reação foi dividida em compartimentos entre água e EtOAc e a fase aquosa foi lavada com EtOAc adicional. A fase orgânica combinada foi lavada com água, então NaCl sat., e então foi seca em MgSO_4 e reduzida a vácuo, e o resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia em coluna com 6:1 hexanos:EtOAc+ 1 % de TEA para obter o produto como uma mistura 1:1 de E/Z isómeros (760 mg, 61 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ prótons vinílicos a 6,69 (m, 0,5H), 6,37 (m, 0,5H), 5,32 (m, 0,5H), 5,23 (m, 0,5H), próton acetal metina a 4,14 (m, 1H), prótons metilo a 3,34 (s, 6H).

Passo 3. 3-[3-(Dimetoximetil)ciclopentil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo.

A uma solução de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (230 mg, 0,74 mmol) em ACN (5 ml) foi adicionado (2E,Z)-3-[3-(dimetoximetil)ciclopentil]acrilonitrilo (289 mg, 1,48 mmol), seguido por DBU (300 ml, 2,0 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 16 horas, em cujo ponto LCMS e TLC indicou reação completa. A reação foi reduzida até a secura a vácuo, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna para obter o produto como uma mistura de diastereómeros (293 mg, 77 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 7,40 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,54 (t, 2H), 3,36 (s, 1,5H), 3,34 (s, 1,5H), 3,30 (s, 1,5H), 3,26 (s, 1,5H), 3,12 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,0-1,0 (m, 6H), 0,92 (t, 2H), -0,56 (s, 9H). MS (EI) m/z = 511,3 (M+H).

Passo 4. 3-(3-Formilciclopentil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo.

A uma solução de 3-[3-(dimetoximetil)ciclopentil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (293 mg, 0,574 mmol) em THF (4,5 ml) foi adicionado HCl aquoso (1,0 M, 1,5 ml). A reação foi mantida a temperatura ambiente durante 2,5 horas em cujo ponto TLC e LCMS indicaram desproteção completa ao correspondente aldeído. A reação foi dividida em compartimentos entre água e EtOAc e a fase aquosa foi extraída com EtOAc adicional. A fase orgânica combinada foi

lavada com água, então NaHCO₃ sat., então NaCl sat., e então foi seca em MgSO₄ e filtradas e retirada até a secura para deixar o produto bruto como uma mistura de diastereómeros.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,69 (d, 0,5H), 9,64 (d, 0,5H), 8,85 (s, 0,5H), 8,84 (s, 0,5H), 8,35 (s, 0,5H), 8,34 (s, 0,5H), 8,32 (s, 0,5H), 8,30 (s, 0,5H), 7,41 (d, 0,5H), 7,40 (d, 0,5H), 6,80 (d, 0,5H), 6,79 (d, 0,5H), 5,68 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,1-1,1 (m, 6H), 0,92 (m, 2H), -0,058 (s, 9H). MS (EI) m/z = 465,1 (M+H).

Passo 5. 3-3-[(E,Z)-(Hidroxiimino)metil]ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil) etoxi] metil- 7H- pirrolo [2,3-d] pirimidin- 4-il)- 1H- pirazol- 1-il] propanonitrilo.

A uma solução de 3-(3-formilciclopentil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (336 mg, 0,000723 mol) em CH₃OH (5,0 ml, 0,12 mol) foi adicionado cloridrato de hidroxilamina (60 mg, 0,00087 mol) e KHCO₃ (110 mg, 0,0011 mol) e a reação foi mantida a temperatura ambiente durante 16 horas, em cujo ponto LCMS indicou reação completa. A reação foi reduzida até a secura a vácuo e o resíduo foi dividido em compartimentos entre água e EtOAc, e a fase aquosa foi extraída com EtOAc adicional. A fase orgânica combinada foi lavada com água, então NaCl sat., então foi seca em MgSO₄ e concentrada para deixar o produto bruto, que foi transferido à reação subsequente sem purificação. RMN indicou desaparecimento de prótons aldeídicos. MS (EI) m/z = 480,2 (M+H).

Passo 6. 3-(2-Ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)ciclopentanocarbonitrilo.

A uma solução de 3-3-[(E,Z)-(hidroxiimino)metil]ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)-etoxi]-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (324 mg, 0,67 mmol) em piridina (1,2 ml), foi adicionado cloreto de metanossulfonilo (210 ml, 2,7 mmol) gota a gota. A reação foi aquecida até 60 C durante 2,5 horas, em cujo ponto LCMS indicou reação completa. A reação foi dividida em compartimentos entre água e EtOAc, e a fase aquosa foi extraída com EtOAc adicional. A fase orgânica combinada foi lavada com água, então 0,1 N de HCl, então NaCl sat., e então foi seca em MgSO₄. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia em coluna para obter o produto como uma mistura de diastereómeros (164 mg, 52 %). Os diastereómeros foram então separados por meio de HPLC quiral para proporcionar quatro diastereómeros distintos, que foram tomados directamente na Passo de desproteção. MS (EI) m/z = 462,1 (M+H).

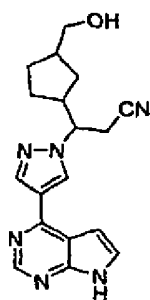
Passo 7. trifluoroacetato de 3-(2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)-ciclopentano-carbonitrilo.

Os quatro diastereómeros foram então separadamente desprotegidos nesta maneira representativa. A 3-2-ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etilciclopentanocarbonitrilo (35 mg, 0,076 mmol) dissolvido em CH₂Cl₂ (2,0 ml) foi adicionado TFA (1,0 ml) e a reação foi agitada durante 2 horas a temperatura ambiente em cujo ponto LCMS indicou clivagem completa ao intermediário N-

hidroximetilo. O solvente foi retirado e ao resíduo foi adicionado metanol (1,0 ml) seguido por etilenodiamina (40 ml, 0,61 mmol), a reação foi agitada durante 16 horas em cujo ponto LCMS indicou reação completa. O solvente foi retirado e o resíduo foi purificado por meio de LCMS preparativa para proporcionar o produto como um sal de TFA. As experiências NOE confirmam que todos isômeros têm geometria cis no anel ciclopentilo.

Isômeros 1 e 2: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,95 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,2-1,9 (m, 4H), 1,67 (m, 2 H). Isômeros 3 e 4: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,95 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,58 (m, 2H). MS (EI) m/z = 332,2 (M+H).

Exemplo 98: 3-[3-(Hidroximetil)ciclopentil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo



Passo 1: 3-[3-(Hidroximetil)ciclopentil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

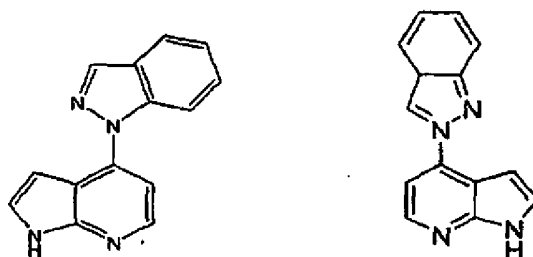
Uma solução de 3-(3-formilciclopentil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-

1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (50,0 mg, 0,108 mmol) em metanol (280 ml) foi arrefecida até 0 °C, então tetrahidroborato de sódio (14 mg, 0,37 mmol) foi adicionado. A reação foi mantida a 0°C durante 10 minutos, em cujo ponto LCMS e TLC indicaram reação completa. A reação foi extinta por adição cautelosa de 1 N de HCl (3 gotas) e metanol (1 ml), seguida por adição de NaHCO₃ aquoso e CHCl₃. As fases foram separadas e a fase aquosa foi lavada com CHCl₃ adicional. A fase orgânica combinada foi lavada com NaCl sat., seca em MgSO₄ e reduzido até a secura. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna para obter o produto como uma mistura de diastereómeros (37,4 mg, 74 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,84 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 7,40 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,53 (t, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,2-1,0 (m, 9H), 0,92 (t, 2H), -0,059 (s, 9H). MS (EI) m/z = 467,2 (M+H).

Passo 2. 3-[3-(Hidroximetil)cyc/opentil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo
A 3-[3-(hidroximetil)ciclopentil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (60,4 mg, 0,129 mmol) dissolvido em CH₂Cl₂ (2,0 ml) foi adicionado TFA (1,0 ml) e a reação foi agitada durante 1 hora em cujo ponto LCMS indicou clivagem completa ao intermediário N-hidroximetilo (m/z = 367). O éster de trifluoroacetato do hidroximetilo do anel ciclopentilo foi também observado (m/z = 463). O solvente foi retirado e ao resíduo foi adicionado metanol (1,0 ml) seguido por etilenodiamina (80 ml, 1,19 mmol). A mistura resultante foi agitada durante 16 horas em cujo ponto LCMS indicou reação completa ao produto desejado. O solvente foi retirado

e o resíduo foi purificado por meio de HPLC quiral para proporcionar quatro diastereómeros distintos (20,2 mg total de quatro isômeros, 46 %). As experiências NOE sugerem que todos os isômeros têm geometria cis no anel ciclopentilo. Isômeros 1 e 2: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,65 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,6-1,4 (m, 3H), 1,03 (m, 1H). Isômeros 3 e 4: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,66 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,71 (m; 1H), 1,55-1,25 (m, 3H), 1,04 (m, 1H). MS (EI) m/z = 337,1 (M+H).

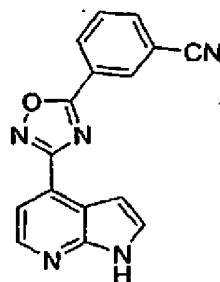
Exemplo 100: 1-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-indazole (100a) e 2-(1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-4-il)-2 h-em- dazole (100b)



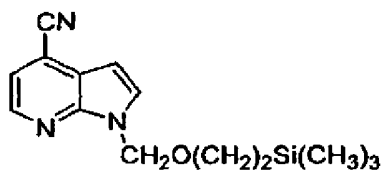
4-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,078 g, 0,00040 mol) e 1H-indazole (0,283 g, 0,00240 mol) foi aquecido puro num tubo selado a 200 °C (um banho de óleo) durante a noite com agitação. A reação foi deixada que arrefecesse até ta e o produto bruto foi purificado por meio de LC-MS prep numa coluna C-18 eluindo com um água/ACN gradiente que contém 0,2 % de TFA para dar o composto do título (0,015 g, 15 %), como um sólido branco amorfo, LC /MS (M+H)⁺ 235, ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ

12,01 (s 1, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 9,0), 7,67 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,07 (m, 2H).

Exemplo 106: 3-[3-(1H-Pirrolo(2,3-b)piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo



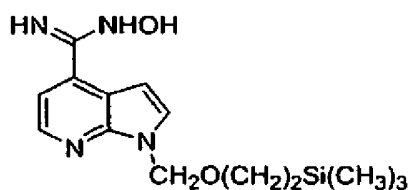
Passo 1. 1-[2-Tirimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carbonitrilo



4-Bromo-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. (0,300 g, 0,000917 mol) foi dissolvida em DMF (6,5 ml, 0,084 mol) e então cianeto de zinco (0,30 g, 0,0026 mol) foi adicionado. A solução foi desgaseificada com azoto e então bis(tri-t-butilfosfina)paládio (0,1 g, 0,0002 mol) foi adicionado. A reação foi selada e aquecida no micro-ondas até 100°C durante 30 minutos. A reação foi deixada que arrefecesse até ta, absorvida em acetato de etilo e lavada com água, carbonato de sódio saturado, salmoura, seca em sulfato de magnésio e concentrada para dar um óleo. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia flash em coluna (FCC) em sílica gel, eluindo com um hexano: acetato de etilo gradiente para dar o produto (0,25 g) como um óleo incolor. LC/M S (M+H)+274,

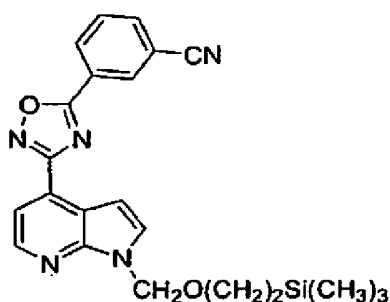
^1H RMN (CDCl_3) δ 8,22 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 0,0 (s, 9H).

Passo 2. *N*-Hidroxi-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carboximidamida



1-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carbonitrilo (0,05 g, 0,0002 mol) foi dissolvido em etanol (2,0 ml, 0,034 mol), e então cloridrato de hidroxilamina (0,023 g, 0,00033 mol) e carbonato de potássio (0,10 g, 0,00073 mol) foram adicionados. A reação foi aquecida a refluxo durante 5 h, e a reação foi então deixada que arrefecesse até ta e filtrada para eliminar os sólidos. O filtrado foi concentrado para dar o produto 0,06 g como resíduo oleoso amarelo, LC/MS (M+H)⁺ 307.

Passo 3. 3-[3-(1-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo



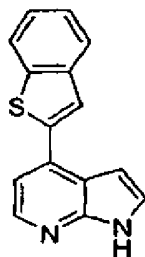
O produto bruto N-hidroxi-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-carboximidamida (0,06 g, 0,0002 mol) foi dissolvido em piridina (1,0 ml, 0,012 mol) e então cloreto de 3-cianobenzoilo (0,040 g, 0,00024 mol) foi adicionado a ta. Esta mistura foi agitada durante 1 h e aquecida até 80 C num banho de óleo. Após aquecimento durante 18 h a reação foi deixada que arrefecesse até ta e então diluída com ACN e concentrada a vácuo para dar 3-[3-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi] metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo 0,08 g como um resíduo branco pérola, LC/M S (M+H)+ 418.

Passo 4. 3-[3-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benzonitrilo

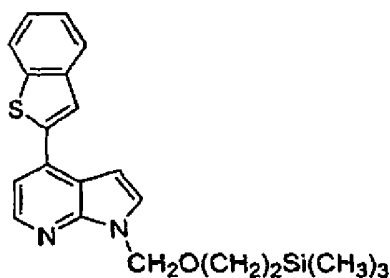
O produto bruto 3-[3-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1,2,4-oxa-diazol-5-il]benzonitrilo (0,08 g, 0,0002 mol) foi dissolvido em TFA (3,0 ml, 0,039 mol) sob azoto e então aquecido até 60 C. Após aquecimento durante 2 h a reação foi deixada que arrefecesse até ta e concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi absorvido em metanol e concentrado para eliminar tanto do TFA como possível. O resíduo foi absorvido em metanol (2,0 ml, 0,049 mol) e hidróxido de amónio (1 ml). Esta mistura foi agitada a ta durante 2 h e a reação foi então completa. A reação foi concentrada a vácuo para dar o produto bruto que foi purificado por meio de HPLC prep numa coluna C-18 eluindo com um gradiente de ACN:água com 0,2 % de TFA para dar o composto do título (0,025 g, 43 %) (M+H)+ 288,

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 12,1 (sl, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J = 6,4), 8,39 (d, 1H, J = 4,8), 8,16 (d, 1H, J = 6,4), 7,84 (t, 1H, J = 6,4), 7,75 (d, 1H, J = 4,8), 7,68 (m, 1H), 6,99 (m, 1H).

Exemplo 107: 4-(1-Benzotien-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



Passo 1. 4-(1-Benzotien-2-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1Hpirrolo[2,3-b]piridina

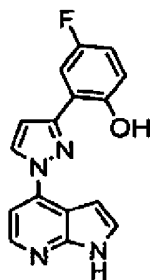


Ácido 1-Benzotien-2-ilborónico (0,05 g, 0,0003 mol) e 4-bromo-1-[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil-1H-pirrolo [2,3-b]piridina (0,10 g, 0,00031 mol) foram combinados em tolueno (3,0 ml, 0,028 mol) e etanol (1,0 ml, 0,017 mol). Carbonato de potássio (0,085 g, 0,00062 mol) dissolvido em água (1,0 ml) então foi adicionado e a reação foi desgaseificada com azoto. Então tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,05 g, 0,00004 mol) foi adicionado e a reação foi aquecida até 120°C num tubo selado no micro-ondas durante 60 minutos. Esta foi deixada que arrefecesse até ta, absorvida em acetato de etilo e lavada com água 2X, salmoura, seca em sulfato de magnésio e concentrada para dar 4-(1-benzotien-2-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina (0,10 g) como um óleo, LC /MS (M+H)+ 381.

Passo 2. 4-(1-Benzotien-2-il)-1Hpirrolo[2,3-b]piridina

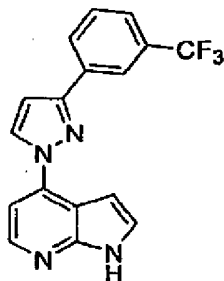
Utilizando um procedimento análogo ao Exemplo 106, Passo 4, mas utilizando 4-(1-benzotien-2-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, o composto do título foi preparado como um pó amarelo (0,015 g, 18 %), LC /MS (M+H)⁺: 251, ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11,95 (s 1, 1H), 8,28 (d, 1H, J = 5,4), 8,15 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,39 (d, 1H, J = 5,4), 6,95 (m, 1H).

Exemplo 120: 4-Flúor-2-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]fenol

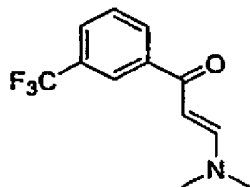


4-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,050 g, 0,00025 mol) e 4-flúor-2-(1H-pirazol-3-il)fenol (0,150 g, 0,000842 mol) foram aquecidos puros até 160°C durante 5 h. A reação foi deixada que arrefecesse até ta e o resíduo foi purificado por meio de LC-MS prep numa coluna C-18 eluindo com um gradiente de água/ACN que contêm 0,2 % de TFA para dar o composto do título, (0,052 g, 20 %, como um sólido branco amorfo, LC/MS (M+H)⁺295, ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,01 (s 1, 1H), 10,25 (s 1, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 5,5), 7,77 (d, 1H, J = 9,5), 7,64 (m, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 5,5), 7,32 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,01 (m, 1H).

Exemplo 127: 4-3-[3-(Trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

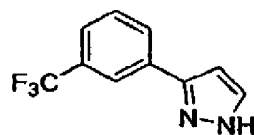


Passo 1. (2E)-3-(Dimetilamino)-1-[3-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-ona



1-[5-(Trifluorometil)fenil]etanona (0,20 ml, 0,0013 mol) e 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (0,17 ml, 0,0013 mol) foram combinadas num tubo selado e aquecidas num micro-ondas até 120°C durante 15 minutos, a reação foi permitida que arrefecesse e foi concentrada para eliminar o DMF acetal residual, para dar (2E)-3-(dimetilamino)-1-[3-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-ona, 0,32 g, como um óleo vermelho, LC /MS (M+H)+: 244.

Passo 2: 3-[3-(Trifluorometil)fenil]-1H-pirazol



A (2E)-3-(dimetilamino)-1-[3-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-ona (0,32 g, 0,0013 mol) foi dissolvida em etanol (10,0 ml, 0,171 mol) e hidrazina (0,24 ml, 0,0078 mol) sob azoto e aquecida até refluxo. A reação foi monitorizada por meio de

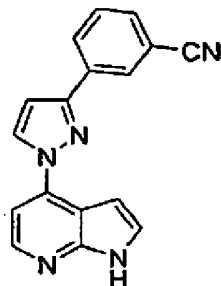
HPLC e foi completa quase imediatamente. A mistura foi deixada que arrefecesse até ta e concentrada para dar o produto bruto como um óleo. O produto foi purificado por meio de FCC em sílica gel eluindo com um gradiente de hexano: acetato de etilo para dar 3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol como um óleo (0,25 g, 89 %), LC /MS (M+H)+: 213, ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 7,5), 7,66 (d, 1H, J = 2,4), 7,57 (m, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 7,5), 6,69 (d, 1H, J = 2,4).

Passo 3. 4-3-[3-(Trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

4-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,028 g, 0,00014 mol) e 3-[3-(trifluorometil)-fenil]-1H-pirazol (0,03 g, 0,0001 mol) foram combinadas puras. A reação foi aquecida num tubo selado num banho de óleo até 175°C durante 20 para produzir um produto bruto que era um goma viscosa negra. O produto bruto foi purificado por meio de HPLC numa coluna C-18 eluindo com um gradiente de água:ACN com 0,2 % de TFA para dar o produto do título (0,025 g, 50 %) como um sólido branco amorfo, LC /MS (M+H)+: 329,

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11,95 (s 1, 1H), 8,83 (d, 1H, J = 2,7), 8,31 (m, 3H), 7,75 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, J = 2,7), 7,14 (m, 1H).

Exemplo 128: 3-[1-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]benzonitrilo



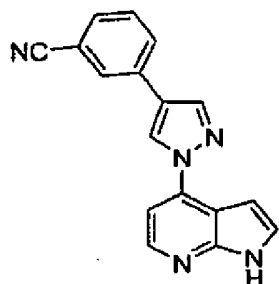
Passo 1. 3-[(2E)-3-(Dimetilamino)prop-2-enoil]benzonitrilo
3-Acetilbenzonitrilo (0,435 g, 0,00300 mol) e 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (0,400 ml, 0,00301 mol) foram combinados e aquecidos em tubo selado até 120°C no microondas durante 15 min. A reação foi então deixada que arrefecesse até ta dando o 3-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-benzonitrilo como um material cristalino vermelho-laranja, LC /MS (M+H)+: 201.

Passo 2. 3-(1H-Pirazol-3-il)benzonitrilo
O 3-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]benzonitrilo (0,600 g, 0,00300 mol) foi dissolvido em etanol (20,0 ml, 0,342 mol) e hidrazina (0,56 ml, 0,018 mol) sob uma atmosfera de azoto foi agitada a temperatura ambiente durante 1,5 h. A reação foi concentrada a vácuo para dar um produto escuro que foi purificada por meio de FCC em sílica gel, eluindo com acetato de etilo-hexano 1:1 para dar 3-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo como um óleo (0,430 g, 84 %), LC /MS (M+H)+: 170.

Passo 3. 3-[1-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]benzonitrilo
4-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,075 g, 0,00038 mol) e 3-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (0,161 g, 0,000952 mol) foram

aquecidos em tubo selado até 160°C durante 18 h. O produto resultante, goma viscosa escura, foi purificada por meio de HPLC numa coluna C-18 eluindo com um gradiente de água:ACN com 0,2 % de TFA para dar o produto do título (0,030 g, 27 %) como um sólido branco amorfo, LC /MS (M+H)⁺: 286, ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11,95 (s 1, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 7,5), 8,25 (d, 1H, J = 5,0), 7,79 (d, 1H, J = 7,5), 7,62 (t, 1H, J = 7,5), 7,53 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,11 (m, 1H).

Exemplo 153: 3-[1-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]benzonitrilo



Passo 1. 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirazol

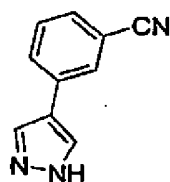
Uma solução de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,0 g, 0,010 mol) e DMF (30,0 ml, 0,387 mol) foi arrefecida até 0°C. Hidreto de sódio (320 mg, 0,013 mol) (60 % em óleo) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 10 min. Cloreto [P-(Trimetilsilil)etoxi]metilo (2,4 ml, 0,013 mol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada durante 20 min a 0 °C e 2 h a temperatura ambiente. A reação foi dividida em compartimentos entre água e acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em MgSO₄ e concentrada para dar 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirazol

como um material bruto. LC/MS (M+H)⁺: 325, ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,85 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,55 (t, 2H), 1,35 (s, 12H), 0,95 (t, 2H), 0,0 (s, 9H).

Passo 2. 3-(1-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirazol-4-il)benzonitrilo

Uma mistura de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil-1H-pirazol (150,0 mg, 0,0004625 mol) e 3-bromobenzonitrilo (0,10 g, 0,00056 mol) em tolueno (2,0 ml, 0,019 mol) e etanol (0,3 ml, 0,005 mol) foi tratada com carbonato de sódio (98 mg, 0,00092 mol) em água (0,5 ml, 0,03 mol). A mistura foi desgaseificada pelo borbulhamento de azoto. Tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (53 mg, 0,000046 mol) foi adicionado e azoto foi borbulhado durante 3 min. A reação foi aquecida num micro-ondas a 80°C durante 30 min, então deixada que arrefecesse até ta e absorvida em água e acetato de etilo. A camada orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada e concentrada para dar um produto bruto, que foi purificado por meio de FCC em sílica gel, eluindo com EtOAc/Hexanos (1:5) para dar 3-(1-[2-(trimetilsilil) etoxi]metil-1H-pirazol-4-il)benzonitrilo, como um óleo, LC /MS (M+H)⁺: 300.

Passo 3. Trifluoroacetato 3-(1 H-Pirazol-4-il)benzonitrilo



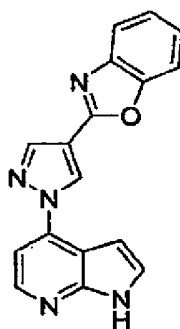
Uma solução de 3-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirazol-4-il)benzonitrilo (110,0 mg, 0,0003673 mol) foi absorvida em TFA (3,0 ml, 0,039 mol) e a mistura foi aquecida em micro-

ondas a 120°C durante 3 min. A mistura de reação foi deixada que arrefecesse até ta, e então foi concentrada para dar um resíduo bruto. O produto foi purificado por meio de HPLC numa coluna C-18 eluindo com um gradiente de água/ACN que contém 0,2 % de TFA para dar trifluoroacetato de 3-(1H-pirazol-4-il)benzonitrilo como um sólido branco amorfo, LC /MS (M+H)+: 170.

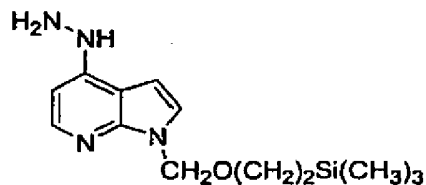
Passo 4. 3-[1-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]benzonitrilo

Uma mistura de 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (25,0 mg, 0,000127 mol) e trifluoroacetato de 3-(1H-pirazol-4-il)benzonitrilo (23,6 mg, 0,0000833 mol) foi aquecida a 180°C, puros durante a noite. O resíduo bruto foi purificado por meio de HPLC numa coluna C-18 eluindo com um água, gradiente de ACN que contém 0,2 % de TFA para dar o composto do título como um sólido branco amorfo, LC/MS (M+H)+: 286, ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11,85 (s 1, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 5,0), 8,07 (d, 1H, J = 7,0), 7,64 (d, 1H, J = 7,0), 7,56 (t, 1H, J = 7,0), 7,51 (m, 1H), 7,47 (d, 1H, J = 5,0), 7,03 (m, 1H).

Exemplo 170: 2-[1-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1,3-benzoxazol



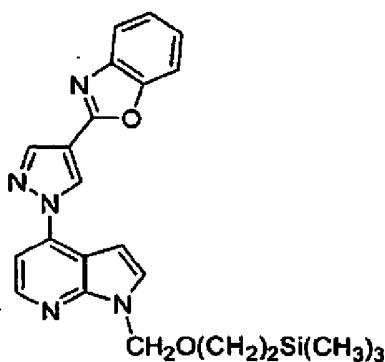
Passo 1. 4-Hidrazino-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



A 4-bromo-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,98 g, 0,00605 mol) foi adicionada hidrazina (11,0 ml, 0,350 mol) seguida por adição de metanol (1,0 ml, 0,025 mol) (para melhorar a solubilidade). A mistura de reação foi aquecida num tubo selado a 97°C (um banho de óleo) durante 18 h. A mistura de reação foi arrefecida até ta e formada um precipitado de sólido branco pérola. O sólido foi retirado por filtração e enxaguado com água fria e seco para dar 4-hidrazino-1-[2-(tri- metilsilil)etoxi]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,55 g) como um sólido amarelo claro, LC/MS (M+H)+:279,

^1H RMN (DM- SO- d_6) δ 7,98 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,56 (t, 2H), 0,90 (t, 2H), 0,0 (s, 9H).

Passo 2. 2-[1-(1-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1,3-benzoxazol

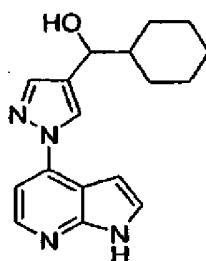


A 4-hidrazino-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,083 g, 0,00030 mol) 3782-117-1 e 1,3-benzoxazol-2-ilmalonaldeído (0,056 g, 0,00030 mol) em tolueno (1,5 ml, 0,014 mol) foi adicionado crivos moleculares. A mistura foi aquecida num tubo selado a 70°C (um banho de óleo) com agitação durante 2 h. O solvente foi retirado a vácuo e o produto bruto foi purificado por meio de FCC em sílica utilizando etilacetato:hexanos 3:7 para dar 2-[1-(1-[2-(trimetilsilil) etoxi]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1,3-benzoxazol (0,090 g) como um óleo, LC/MS (M+H)+: 432.

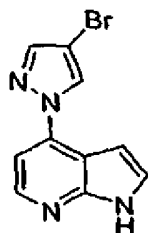
Passo 3.

Utilizando um procedimento análogo ao Exemplo 106, Passo 4, mas utilizando 2-[1-(1-[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1,3-benzoxazol, o composto do título foi preparado como um pó branco amorfo (0,015 g, 18 %), LC/MS (M+H)+:302, ¹H RMN (DMSO-d_e) δ 11,85 (s 1, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,36 (s 1, 1H), 7,7-7,6 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,56 (s 1, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,01 (d, 1H).

Exemplo 172: Ciclohexil[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]metanol

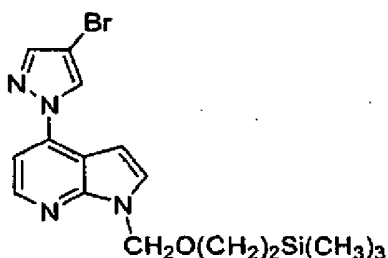


Passo 1. 4-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



Uma mistura de 4-bromo-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (1,10 g, 0,00558 mol) e 4-bromo-1H-pirazol (1,2 g, 0,0084 mol) foi aquecida pura até 150°C durante 2 h. DMF foi adicionado para dissolver o resíduo bruto. Este resíduo foi absorvido em EtOAc e lavado com 1N NaOH. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em MgSO₄, filtrada e concentrada para dar um resíduo de 4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina bruto, LC /MS (M+H)⁺: 263, 265.

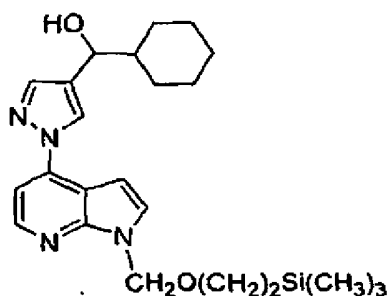
Passo 2. 4-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrólo[2,3-b]piridina



Uma solução de 4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilcloreto (1,4 ml, 0,0079 mol) foi adicionada e agitada durante 20 min a 0°C. A reação foi dividida em compartimentos entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em MgSO₄ e concentrada para dar o material bruto. O produto foi purificado por meio de FCC em sílica gel (EtOAc/Hexanos, 1/10) para dar 4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrólo(2,3-b]piridina como um produto sólido, LC /MS (M+H)⁺: 393, 394,

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,47 (d, 1H, $J = 7,0$), 8,27 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,52 (d, 1H, $J = 4,5$), 7,39 (d, 1H, $J = 7,0$), 7,069 (d, 1H, $J = 4,5$), 5,80 (s, 2H), 3,6 (t, 2H), 1,95 (t, 2H), 0,0 (s, 9H).

Passo 3. Ciclohexil[1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[1,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]metanol

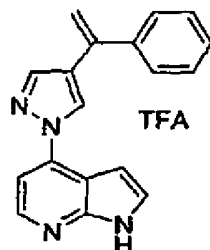


Uma mistura de 4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (50,0 mg, 0,000127 mol) em THF (2,0 ml, 0,025 mol) sob uma atmosfera de azoto foi arrefecida até -78°C e 1,6 M n-butillítio em água (1,00 ml, 0,0555 mol). A mistura foi agitada durante 3 min. A reação foi dividida em compartimentos entre água e EtOAc. A camada orgânica foi seca em MgSO_4 , filtrada e concentrada para dar o ciclohexil[1-(1:5) para dar 4-il)-1H-pirazol-4-il]metanol como um resíduo bruto, LC /MS (M+H) $^+$: 417.

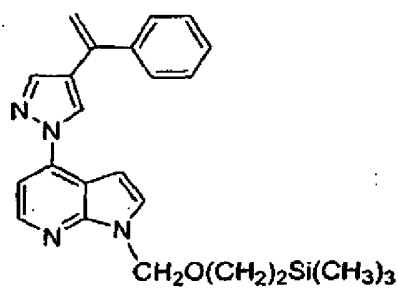
Passo 4. Ciclohexil[1-fenilvinil)-1H-pirazol-4-il]metanol

Utilizando um procedimento análogo ao Exemplo 106, Passo 4, mas utilizando ciclohexil[1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, o composto do título foi preparado como um pó branco amorfo (0,015 g, 18 %), LC /MS (M+H) $^+$: 297. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 11,85 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,44 (d, 1H, $J = 6,5$), 7,0 (s, 1H), 5,37 (s, 1H).

Exemplo 173: 4-[4-(1-Fenilvinil)-1H-pirazol-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



Passo 1. 4-[4-(1-Fenilvinil)-1H-pirazol-1-il]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



Uma mistura de ácido (1-fenilvinil)borónico (24,0 mg, 0,000162 mol) e 4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (50,0 mg, 0,000127 mol) em tolueno (2,00 ml, 0,0188 mol) e etanol (0,50 ml, 0,0086 mol) foi tratada com carbonato de potássio (35 mg, 0,00025 mol) em água (1,00 ml, 0,0555 mol). A mistura foi desgaseificada pelo borbulhamento de azoto. Tetrakis(trifenilfosfina)paládio(o) (10 mg, 0,00001 mol) foi adicionado e azoto foi borbulhado durante 3 min. A reação foi aquecida num tubo selado no micro-ondas a 100°C durante 30 min. A reação foi deixada que arrefecesse até ta e dividida em compartimentos entre acetato de etilo e água. A camada orgânica combinada foi seca em MgSO_4 , filtrada e concentrada para dar o material bruto. O produto bruto foi purificado por meio de FCC em sílica gel eluindo com EtOAc/Hexanos (1:5)

para dar 4-[4-(1-fenilvinil)-1H-pirazol-1-il]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina como um sólido resíduo, LC /MS (M+H)+: 417.

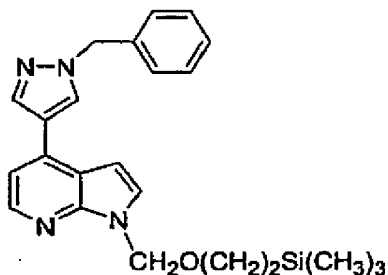
Passo 2.

Utilizando um procedimento análogo ao Exemplo 106, Passo 4, mas utilizando 4-[4-(1-fenilvinil)-1H-pirazol-1-il]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, o composto do título foi preparado como um pó branco amorfo (0,015 g, 31 %), LC /MS (M+14)+: 287,

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 11,85 (s 1, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,55 (s 1, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 5H), 7,01 (m, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,37 (s, 1H).

Exemplo 200: 4-(1-Benzil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Passo 1. 4-(1-Benzil-1H-pirazol-4 il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



4-Bromo-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,100 g, 0,000306 mol) foi combinada com 1-benzil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,113 g, 0,000398 mol) em tolueno (3,0 ml, 0,028 mol) e etanol (0,5 ml, 0,008 mol). Carbonato de potássio (0,084 g, 0,00061 mol) dissolvido em água (1,0 ml, 0,056 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi desgaseificada com

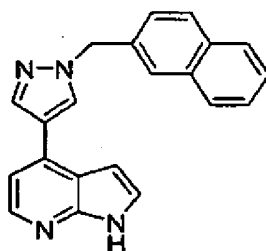
azoto. Tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,080 g, 0,000069 mol) foi adicionado, e de novo a mistura foi desgaseificada com azoto durante 5 min. A reação foi aquecida em tubo selado to 100°C num micro-ondas durante 30 minutos. A reação foi dividida em compartimentos entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca em sulfato de magnésio e concentrada para dar um resíduo bruto. O produto foi purificado por meio de FCC em sílica gel utilizando acetato de etilo:hexano 3:7, para dar 4-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 0,092 g como um resíduo semi-sólido, LC /MS (M+H)+: 405.

Passo 2. 4-(1-Benzil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Utilizando um procedimento análogo ao Exemplo 106, Passo 4, mas utilizando 4-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, o composto do título foi preparado como um pó branco amorfo (0,054 g), LC /MS (M+H)+: 275,

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 12,21 (s 1, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,25 (s m 1, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,49 (s 1, 1H), 7,4-7,2 (m, 5H), 6,99 (s, 1H), 5,42 (s, 2H).

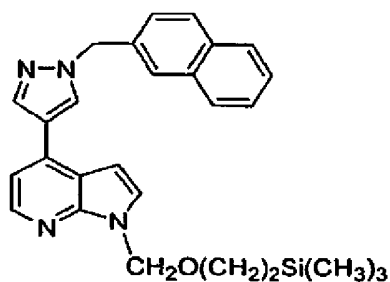
Exemplo 201 : 4-[1-(2-Naftilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



Passo 1. 1-(2-Naftilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

O 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,10 g, 0,00052 mol) foi combinado com naftaleno, 2-(bromometil)- (0,12 g, 0,00057 mol) em ACN (3,0 ml, 0,057 mol) sob azoto a ta. Então carbonato de césio (0,50 g, 0,0015 mol) foi adicionado e a reação foi completa. Após agitar durante 1 h. Esta foi dividida em compartimentos entre acetato de etilo e salmoura. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em sulfato de magnésio e concentrada para dar 1-(2-naftilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol 0,17 g, como um óleo, LC/MS (M+H)⁺: 335, ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,79-7,84 (m, 3H), 7,69 (s 1, 2H), 7,49-7,4 (m, 2H), 7,46-7,33 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 1,31 (s, 12H).

Passo 2. 4-[1-(2-Naftilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



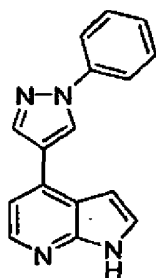
4-Bromo-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,06 g, 0,0002 mol) e 1-(2-naftilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,074 g, 0,00022 mol) foram combinados em tolueno (2,0 ml, 0,019 mol) e etanol (1,0 ml, 0,017 mol), e então carbonato de potássio (0,063 g, 0,00046 mol, em 1 ml de água) foi adicionado. A mistura de reação foi desgaseificada com azoto,

então tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,02 g, 0,00002 mol) foi adicionado, selado num tubo e aquecido até 120°C num micro-ondas durante 30 minutos. Isto foi permitida que arrefecesse e então foi dividido em compartimentos entre acetato de etilo e salmoura. A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio e concentrada para dar 4-[1-(2-naftilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina 0,08 g, como um resíduo oleoso, LC /MS (M+H)+: 455.

Passo 3

Utilizando um procedimento análogo ao Exemplo 106, Passo 4, mas utilizando 4-[1-(2-naftilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, o composto do título foi preparado como um pó branco amorfo (0,053 g, 88 %), LC /MS (M+H)+: 325, ¹H RMN (DMSO-d_e) δ 12,0 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 5,7), 7,82 (m, 4H), 7,56 (m, 1H), 7,43 (m, 4H), 6,92 (m, 1H), 5,54 (s, 2H).

Exemplo 219: 4-(1-Fenil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



Passo 1. 1-fenil-4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

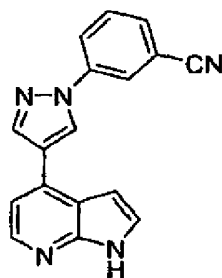
4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,07 g, 0,0003 mol) e ácido fenilborónico (0,083 g, 0,00068 mol) foram combinados em DMF (1,50 ml, 0,0194 mol). Então diacetato de cobre(II) (0,010 g, 0,000055 mol) e piridina (0,069 ml, 0,00085 mol) foram adicionados. A reação foi aquecida num tubo aberto até 80°C durante 40 minutos. A reação foi completa por meio de HPLC, deixada que arrefecesse até ta, absorvida em acetato de etilo, e lavada com água saturada com carbonato de sódio. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em sulfato de magnésio e concentrada para dar 1-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazo, 0,09 g como um resíduo oleoso, LC/MS (M+H)+: 271.

Passo 2. 4-(1-Fenil-1H-pirazol-4-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

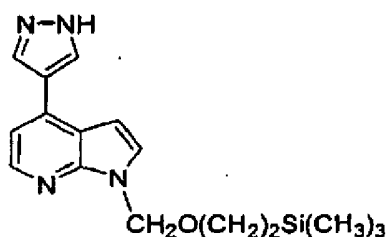
Utilizando um procedimento análogo ao Exemplo 201, Passos B e C, mas utilizando 1-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazo, o composto do título foi preparado como um pó branco amorfo (0,015 g, 18 %), LC/MS (M+H)+: 261,

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,05 (s 1, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 7,13 (m, 1H).

Exemplo 231: 3-[4-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo



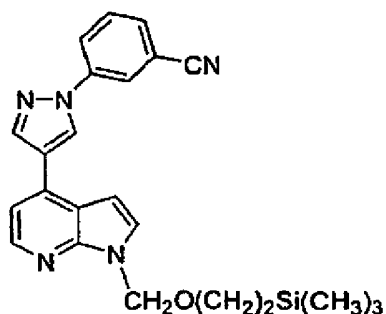
Passo 1. 4-(1 H-Pirazol-4-il)-1-[2-(trimetilsilil) etoxi] metil- 1H- pirrolo [2,3-b] piridina



4-Bromo-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,20 g, 0,00061 mol) e 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,15 g, 0,00079 mol) foram combinados em DMF (5,0 ml, 0,064 mol) e então carbonato de potássio (0,25 g, 0,0018 mol) em 1 ml de água foi adicionada. A reação foi desgaseificada com azoto, então tetrakis(trifenilfosfina)-paládio(0) (0,08 g, 0,00007 mol) foi adicionado e num tubo selado a reação foi aquecida até 120°C banho de óleo. A reação foi aquecida durante 30 minutos, permitida que arrefecesse e então absorvida em acetato de etilo. A mistura de reação foi lavada com salmoura, seca em sulfato de magnésio e concentrada para dar um óleo. O produto foi purificado por meio de FCC em sílica gel eluindo com um gradiente de hexano:acetato de etilo para dar 4-(1H-pirazol-4-il)-1-[2-(trimetil- silil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,13 g, 70 %) como um pó branco cristalino, LC /MS (M+H)+: 315,

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 13,35 (s 1, 1H), 8,59 (s 1, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 8,5), 8,26 (s 1, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 6,0), 7,45 (d, 1H, J = 8,5), 7,01 (d, 1H, J = 6,0), 5,73 (s, 2H), 3,61 (t, 2H), 0,92 (t, 2H), 0,0 (s, 9H).

Passo 2. 3-[4-(1-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo



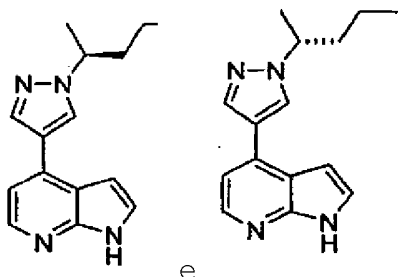
4-(1H-Pirazol-4-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,025 g, 0,00080 mol) e ácido (3-cianofenil)borónico (0,023 g, 0,00016 mol) foram combinados em DMF (1,50 ml, 0,0194 mol). Então diacetato de cobre(II) (0,002 g, 0,00001 mol) e piridina (0,019 ml, 0,00024 mol) foram adicionados. A reação foi aquecida num tubo aberto até 125°C durante 40 minutos, deixada que arrefecesse até ta, absorvida em acetato de etilo, e lavada com água saturada com carbonato de sódio. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em sulfato de magnésio e concentrada para dar 3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-benzonitrilo (0,025 g, 92 %) como um resíduo oleoso, LC /MS (M+H)+: 316.

Passo 3

Utilizando um procedimento análogo ao Exemplo 106, Passo 4, mas utilizando 3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo, o composto do título foi preparado como um pó branco cristalino (0,012 g, 60 %), LC/MS (M+H)+: 286,

¹H RMN (DMSO-d_e) δ 12,05 (s 1, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,30 (d, 1H, J = 5,2), 7,83 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,51 (d, 1H, J = 5,2), 7,12 (m, 1H).

Exemplo 250: 4-{1-[(1R)-1-Metilbutil]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (250a) e 4-{1-[(fS)-1-Metilbutil]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (250b)



Passo 1. 4-[1-(1-Metilbutil)-1H-pirazol-4-il]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina
4-(1H-Pirazol-4-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (50 mg, 0,0002 mol) (veja-se, Exemplo 231, Passo 1) foi dissolvido em DMF (2 ml, 0,02 mol) e arrefecida a 0°C. Esta solução foi tratada com hidreto de sódio (7,0 mg, 0,00029 mol) (60 % em óleo) e agitada durante 15 min. A mistura foi então tratada com 2-bromopentano (40 mg, 0,0002 mol) e foi agitada durante 5 h. A reação foi dividida em compartimentos entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em MgSO₄, filtrada e concentrada para dar o produto bruto 4-[1-(1-metilbutil)-1H-pirazol-4-il]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina como um óleo, LC/MS (M+H)⁺: 286.

Passo 2. 4-[1-(1-Metilbutil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Utilizando um procedimento análogo ao Exemplo 106, Passo 4, mas utilizando 4-[1-(1-metilbutil)-1H-pirazol-4-il]-1-[2-(tri-metilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, o

composto do título foi preparado como um pó branco amorfo (0,025 g, 60 %), LC /MS (M+H)+: 255,

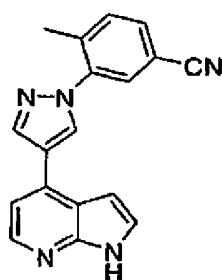
¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,21 (s 1, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,27 (s 1, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 1,9-1,8 (m, 1H), 1,7-1,6 (m, 1H), 1,47 (d, 3H), 1,2-1,0 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

Passo 3. Separação de Enantiómeros

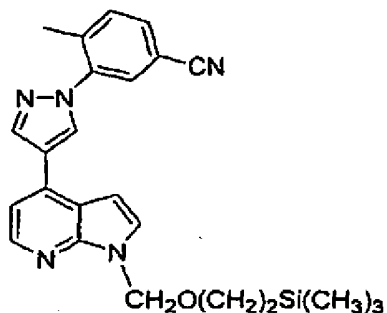
A separação dos enantiómeros de 4-[1-(1-metilbutil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina from Passo 2 foi realizado por meio de separação por HPLC preparativa em coluna quiral utilizando uma coluna de OD-H eluindo com um gradiente de isopropanol: hexano para dar os compostos do título como resíduos brancos amorfos, LC /MS (M+H)+: 255,

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,21 (s 1, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,27 (s 1, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 1,9-1,8 (m, 1H), 1,7-1,6 (m, 1H), 1,47 (d, 3H), 1,2-1,0 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

Exemplo 286: 4-Metil-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo



Passo 1. 4-Metil-3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo



A uma mistura de 4-(1H-pirazol-4-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina (0,050 g, 0,00016 mol) (veja-se, Exemplo 231, Passo 1) e carbonato de céσιο (0,10 g, 0,00032 mol) em DMF seca (1,0 ml, 0,013 mol) foi adicionado 3-flúor-4-metilbenzonitrilo (0,043 g, 0,00032 mol). A mistura de reação foi aquecida em tubo selado até 120°C durante 5,5 horas. A reação foi permitida que arrefecesse e dividida em compartimentos entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca em sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada para dar 4-metil-3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo como um produto bruto, LC /MS (M+H)⁺: 430.

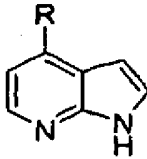
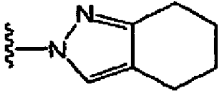
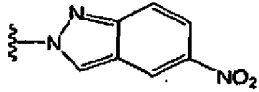
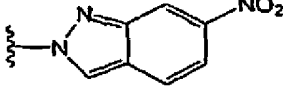
Passo 2. 4-Metil-3-(4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo

Utilizando um procedimento análogo ao Exemplo 106, Passo 4, mas utilizando 4-metil-3-[4-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo, o composto do título foi preparado como um pó branco amorfo (0,037 g, 88 %), LC /MS (M+H)⁺: 300,

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,19 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 7,0), 8,08 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, J = 10), 7,66 (d, 1H, J = 10), 7,63 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,07 (m, 1H), 2,4 (s, 3H).

Compostos de exemplo adicionais da invenção são proporcionados nas Tabelas 7, 8, 9, 10, e 11 a seguir. Os compostos listados nas Tabelas 7, 8, 9, 10 e 11 são racêmicos a não ser que os enantiômeros sejam indicados separadamente.

Tabela 7

				
Ex. N°.	R	MS (M+H) ⁺	Nome	Preparação
101		239	2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2h-indazole	Ex 100
102		280	5-nitro-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2 h-indazole	Ex 100
103		280	6-nitro-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2 h-indazole	Ex 100

(cont.)

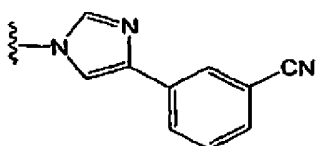
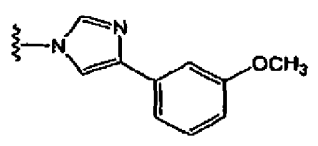
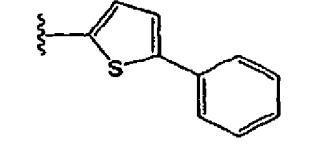
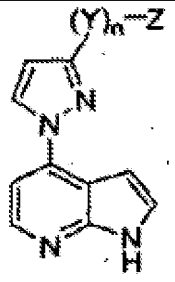
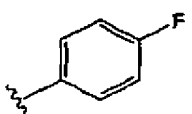
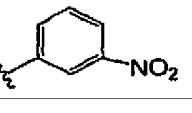
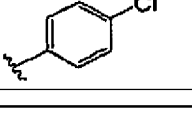
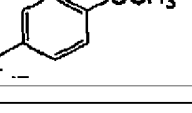
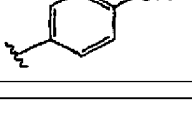
Ex. N°.	R	MS (M+H)+	Nome	Preparação
104		286	3-[1-(1H-pyrrolo[2,3-b]piridin-4-yl)-1H-imidazol-4-yl]-benzonitrilo	Ex 100
105		291	4-[4-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-yl]-1H-pirrólo[2,3-b]piridina	Ex 100
108		277	4-(5-fenil-2-tienil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina	Ex 107

Tabela 8

Ex. N°.	-(Y)n-Z	MS (M+H)+	Nome	Preparação
				
121		279	4-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-yl]-1H-pirrólo[2,3-b]piridina	Ex 120
122		306	4-[3-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-yl]-1H-pirrólo[2,3-b]piridina	Ex 120
123		295	4-[3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-yl]-1H-pirrólo[2,3-b]piridina	Ex 120
124		291	4-[3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-yl]-1H-pirrólo[2,3-b]piridina	Ex 120
125		286	4-[1-(1H-pirrólo[2,3-b]piridin-4-yl)-1H-pirazol-3-yl]benzonitrilo	Ex 120

(cont.)

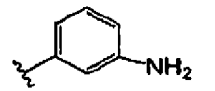
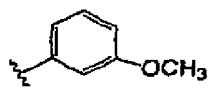
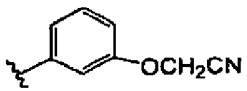
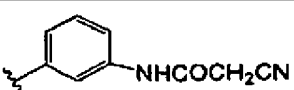
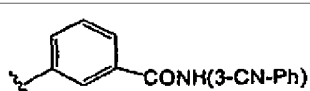
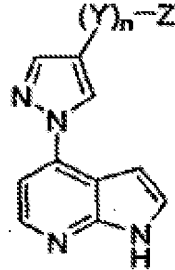
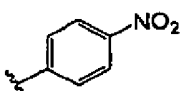
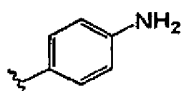
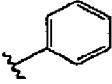
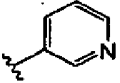
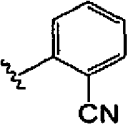
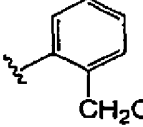
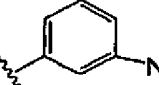
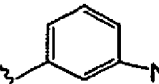
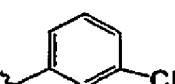



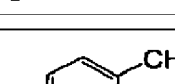
Ex. N°.	-(Y)n-Z	MS (M+H) ⁺	Nome	Preparação
126		276	3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]anilina	Ex 120
129		291	4-[3-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 128
130		316	{3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-fenoxi} acetonitrilo	Ex 128
131		343	2-ciano-N-{3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil}acetamida	Ex 128
132		405	3-ciano-N-{3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-3-il]-fenil}benzamida	Ex 128

Tabela 9

				
Ex. N°.	-(Y)n-Z	Spec. de Mass (M+H) ⁺	Nome	Prep.
150		306	4-[4-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 153
151		276	4-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]anilina	Ex 153

(cont.)

Ex. N°.	-(Y)n-Z	Spec. de Mass (M+H) +	Nome	Prep.
152		261	4-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 153
154		262	4-(4-piridin-3-il-1H-pirazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 153
155		286	2-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]benzonnitrilo	Ex 153
156		300	{2-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]fenil}acetonnitrilo	Ex 153
157		306	4-[4-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 153
158		276	3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]anilina	Ex 153
159		300	{3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]fenil}acetonnitrilo	Ex 153
160		286	4-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]benzonnitrilo	Ex 153
161		277	3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]fenol	Ex 153
162		319	metilo 3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]benzoato	Ex 153
163		300	{4-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]fenil}acetonnitrilo	Ex 153

(cont.)

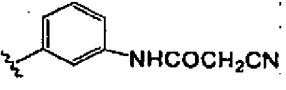
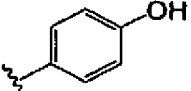
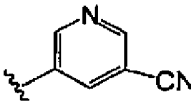
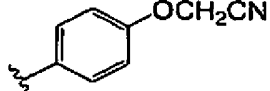
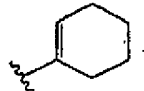
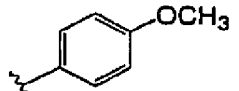
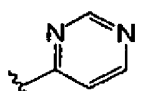
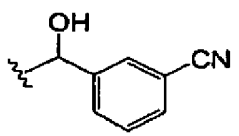
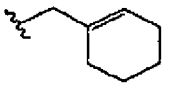
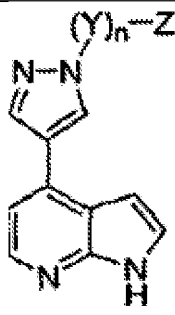
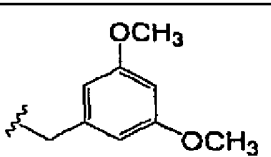
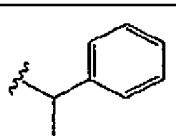
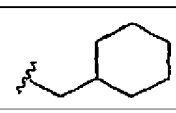
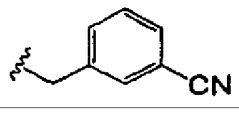
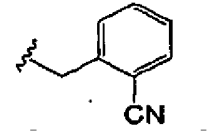
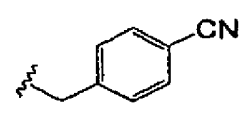
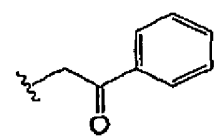
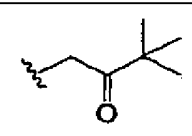
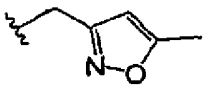
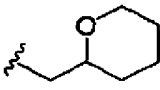
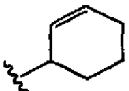
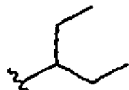
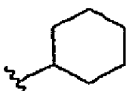
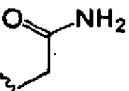
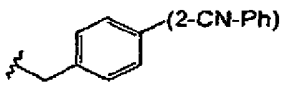
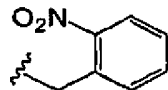
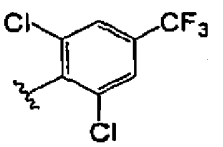
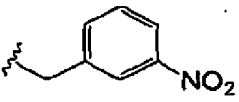
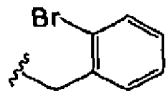
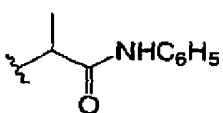
Ex. N°.	-(Y)n-Z	Spec. de Mass (M+H) +	Nome	Prep.
164		343	2-ciano-N-{3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-fenil} acetamida	Ex 153
165		277	4-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]fenol	Ex 153
166		287	5-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]nicotinonitrilo	Ex 153
167		316	{4-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]fenoksi}acetonitrilo	Ex 153
168		265	4-(4-ciclohex-1-en-1-il)-1H-pirazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 172
169		291	4-[4-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 153
171		263	4-(4-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 171
174		316	3-{hidroxi[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-metil} benzonitrilo	Ex 172
175		279	4-[4-(ciclohex-1-en-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 172

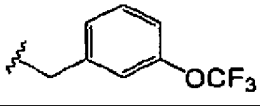
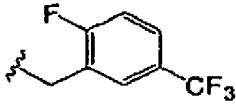
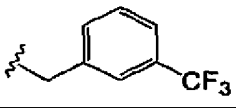
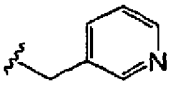
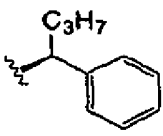
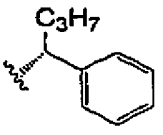
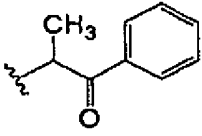
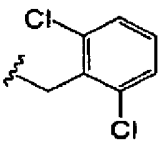
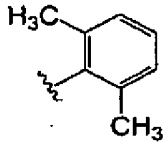
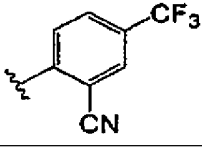
Tabela 10

				
Ex. N°.	MS (M+H) +	- (Y) n-Z	Nome	Prep.
202	335		4-[1-(3,5-dimetoxibenzil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 201
203	289		4-[1-(1-feniletíl)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 201
204	281		4-[1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 201
205	300		3-{{4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il}metil}benzonitrilo	Ex 201
206	300		2-{{4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il}metil}benzonitrilo	Ex 201
207	300		4-{{4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il}metil}benzonitrilo	Ex 201
208	303		1-fenil-2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etanona	Ex 201
209	283		3,3-dinietil-1-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butan-2-ona	Ex 201

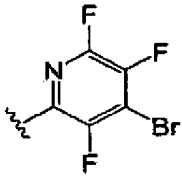
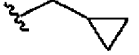
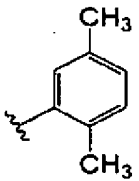
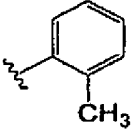
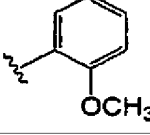
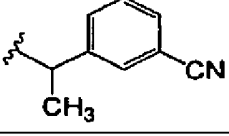
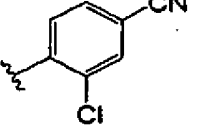
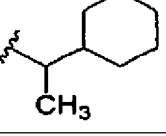
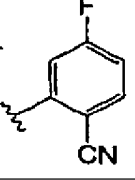
(cont.)

Ex. N°.	MS (M+H) ⁺	-(Y)n-Z	Nome	Prep.
210	280		4-{1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 201
211	283		4-[1-(tetraidro-2 h-piran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 201
212	265		4-(1-ciclohex-2-en-1-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3 b]piridina	Ex 201
213	255		4-[1-(1-etilpropil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 201
214	267		4-(1-ciclohexil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo [2,3-b]piridina	Ex 201
215	242		2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]acetamida	Ex 201
216	376		4'- {[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil}bifenil-2-carbonitrilo	Ex 201
217	320		4-[1-(2-nitrobenzil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 201
218	397, 399		4-{1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 201
220	320		4-[1-(3-nitrobenzil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 201
221	353, 355		4-[1-(2-bromobenzil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 201
222	332		N-fenil-2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanamida	Ex 201

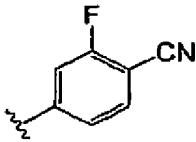
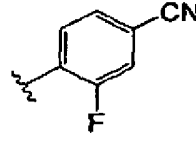
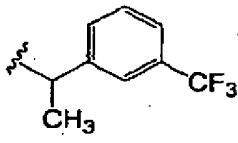
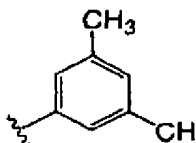
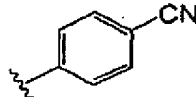
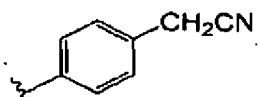
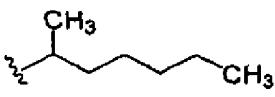
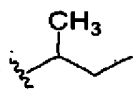
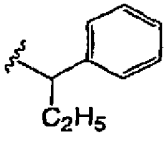
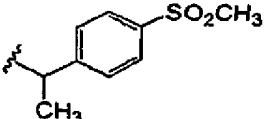
(cont.)

Ex. N°.	MS (M+H) ⁺	-(Y)n-Z	Nome	Prep.
223	359		4-{1-[3-(trifluorometoxi)benzil]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3b]piridina	Ex 201
224	361		4-{1-[2-flúor-5-(trifluorometil)-benzil]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 201
225	343		4-{1-[3-(trifluorometil)benzil]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 201
226	276		4-[1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 201
227	317		4-{-[1S]-1-fenilbutil}-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 201
228	317		4-{1-[(1R)-1-fenilbutil]-1H-pirrol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 201
229	317		1-fenil-2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ona	Ex 201
230	343, 345		4-[1-(2,6-diclorobenzil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 201
232	289		4-[1-(2,6-dimetilfenil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 231
233	354		2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-5-(trifluorometil)-benzonitrilo	Ex 286

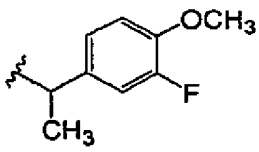
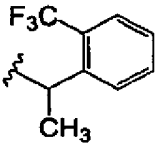
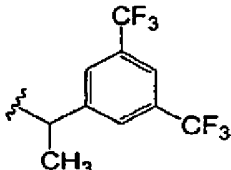
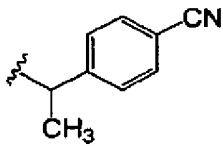
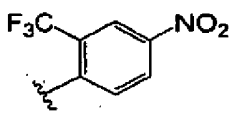
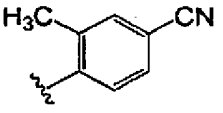
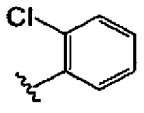
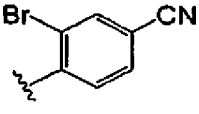
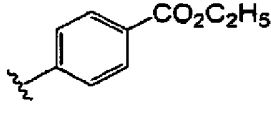
(cont.)

Ex. N°.	MS (M+H) ⁺	-(Y)n-Z	Nome	Prep.
234	393, 395		4-[1-(4-bromo-3,5,6-trifluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 286
235	239		4-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 201
236	289		4-[1-(2,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 231
237	275		4-[1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 231
238	291		4-[1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 231
239	314		3-{1-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}benzoniitrilo	Ex 250
240	320		3-cloro-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzoniitrilo	Ex 286
241	295		4-[1-(1-ciclohexilettil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 250
242	304		4-flúor-2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzoniitrilo	Ex 286

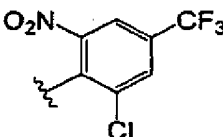
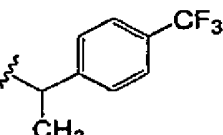
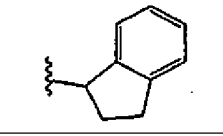
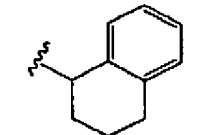
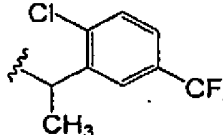
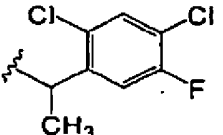
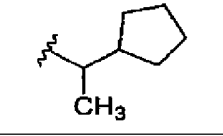
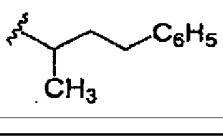
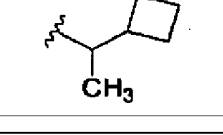
(cont.)

Ex. N°.	MS (M+H) ⁺	-(Y)n-Z	Nome	Prep.
243	304		2-flúor-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo	Ex 286
244	304		3-flúor-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo	Ex 286
245	357		4-(1-{1-[3-(trifluorometil)-fenil]etil}-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 250
246	289		4-[1-(3,5-dimetilfenil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 231
247	286		4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo	Ex 231
248	300		{4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]fenil} acetonitrilo	Ex 231
249	283		4-[1-(1-metilhexil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 250
251	241		4-(1-sec-butil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 250
252	303		4-[1-(1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 250
253	367		4-(1-{1-[4-(metilsulfonyl)-fenil]etil}-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 250

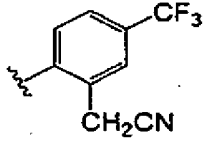
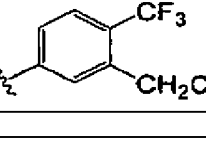
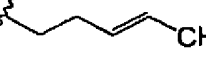
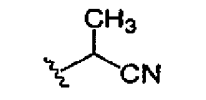
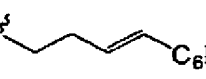
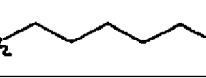
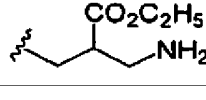
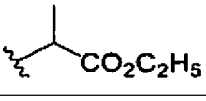
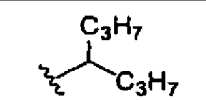
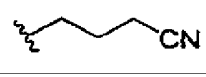
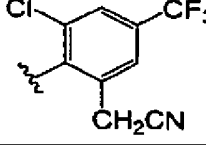
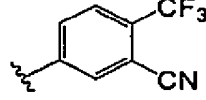
(cont.)

Ex. N°.	MS (M+H) ⁺	-(Y)n-Z	Nome	Prep.
254	337		4-{1-[1-(3-flúor-4-metoxi-fenil)etil]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 250
255	357		4-(1-{1-[2-(trifluorometil)-fenil]etil}-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 250
256	425		4-(1-{1-[3,5-bis(trifluorometil)-fenil]etil}-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 250
257	314		4-{1-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}benzotrilo	Ex 250
258	374		4-{1-[4-nitro-2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 286
259	300		3-metil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzotrilo	Ex 286
260	295, 297		4-[1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 231
261	364, 366		3-bromo-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-pirazol-1-il]benzotrilo	Ex 286
262	333		4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzoato de etilo	Ex 286

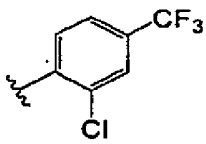
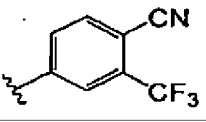
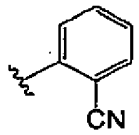
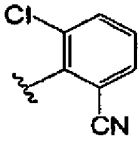
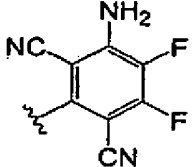

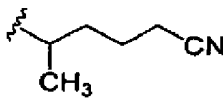
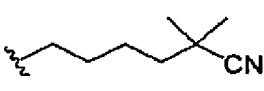
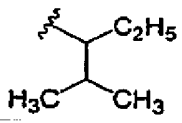
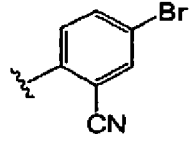
(cont.)

Ex. N°.	MS (M+H) ⁺	-(Y)n-Z	Nome	Prep.
263	408, 410		4-[1-[2-cloro-6-nitro-4-(trifluorometil) fenil]-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b] piridina	Ex 286
264	357		4-(1-[1-[4-(trifluorometil)-fenil]etil]-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 250
265	301		4-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 250
266	315		4-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 250
267	391		4-(1-[1-[2-cloro-5-(trifluorometil)-fenil]etil]-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 250
268	375		4-[1-[1-(2,4-dicloro-5-flúor-fenil)etil]-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 250
269	281		4-[1-(1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 250
270	317		4-[1-(1-metil-3-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 250
271	267		4-[1-(1-ciclobutiletil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 250

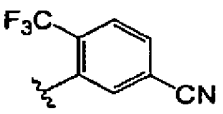
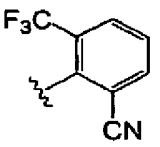
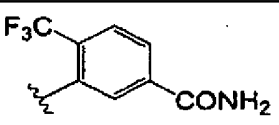
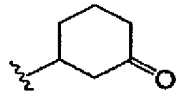
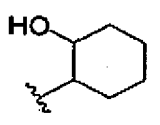
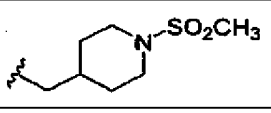
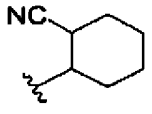
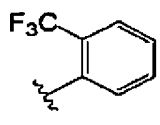
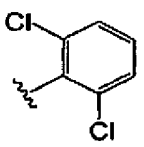
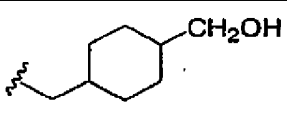
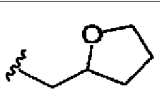
(cont.)

Ex. N°.	MS (M+H) ⁺	-(Y)n-Z	Nome	Prep.
272	368		[2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-5-(trifluorometil)fenil] acetonitrilo	Ex 286
273	368		[5-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-2-(trifluoroirietil)fenil] acetonitrilo	Ex 286
274	253		4-{1-[(3E)-pent-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 250
275	238		2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 250
276	315		4-{1-[(3E)-4-fenilbut-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 250
277	280		6-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]hexanonitrilo	Ex 250
278	314		3-amino-2-{[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-metilo} propanoato de etilo	Ex 250
279	285		2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanoato de etilo	Ex 250
280	283		4-[1-(1-propilbulil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 250
281	252		4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo	Ex 250
282	402, 404		[3-cloro-2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-5-(trifluorometil)fenil] acetonitrilo	Ex 286
283	354		5-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-2-(trifluorometil)-benzonitrilo	Ex 286

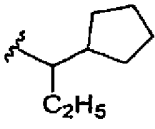
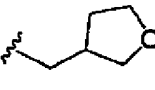
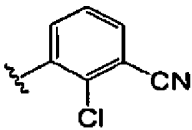
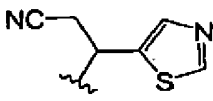
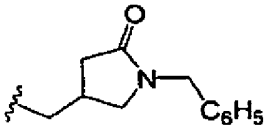
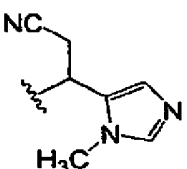
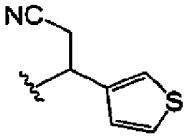
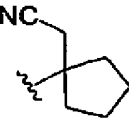
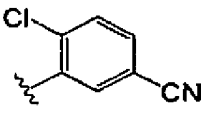
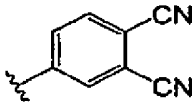
(cont.)

Ex. N°.	MS (M+H) ⁺	-(Y)n-Z	Nome	Prep.
284	363, 365		4-{1-[2-cloro-4-(trifluorometil)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 286
285	354		4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-2-(trifluorometil)-benzonitrilo	Ex 286
287	286		2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo	Ex 286
288	320, 322		3-cloro-2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo	Ex 286
289	362		4-amino-5,6-difluoro-2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]isofaltonitrilo	Ex 286
290	264		1-([4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-ciclopropanocarbonitrilo	Ex 250
291	280		5-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]pyndin-4-il)-1H-pirazol-1-il]hexanonitrilo	Ex 250
292	308		2,2-dimetil-6-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-hexanonitrilo	Ex 250
293	269		4-[(1-etil-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 250
294	364, 366		5-bromo-2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo	Ex 286

(cont.)

Ex. N°.	MS (M+H) ⁺	-(Y)n-Z	Nome	Prep.
295	354		3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-4-(trifluorometil)-benzonitrilo	Ex 286
296	354		2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(trifluorometil)-benzonitrilo	Ex 286
297	372		3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-4-(trifluorometil)-benzamida	Ex 286
298	281		3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanona	Ex 61
299	283		2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanol	Ex 250
300	360		4-(1-{[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]metil}-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 250
301	292		2-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanocarbonitrilo	Ex 61
302	329		4-(1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 286
303	329, 331		4-[1-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 286
304	311		(4-{[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil}-ciclohexil)metanol	Ex 250
305	269		4-[1-(tetrahidrofiiran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 250

(cont.)

Ex. N°.	MS (M+H) ⁺	-(Y)n-Z	Nome	Prep.
306	295		4-[1-(1-ciclopentilpropil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 250
307	269		4-[1-(tetrahidrofluan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 250
308	320		2-chloro-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonnitrilo	Ex 286
309	321		3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(1,3-tiazol-5-il)propanonitrilo	Ex 61
310	372		1-benzil-4-([4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]metil)pirrolidin-2-ona	Ex 250
311	318		3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 61
312	320		3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(3-tienil)propanonitrilo	Ex 61
313	292		(1-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclopentil)acetonnitrilo	Ex 61
314	320, 322		4-cloro-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzonnitrilo	Ex286
315	311		4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ftalonitrilo	Ex 286

(cont.)

Ex. N°.	MS (M+H) ⁺	-(Y)n-Z	Nome	Prep.
316	303		3-metil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]benzaldeído	Ex 286
317	320		4-[1-(2-metil-4-nitrofenil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 286
318	267		3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclopentanona	Ex 201
319	265		4-[1-(3-furilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 201
320	265		4-[1-(2-furilmetil)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina	Ex 201
321	339		3-[2-ciano-1-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]-benzoniitrilo	Ex 61
322	305		{3-metil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-fenil}metanol	Ex 286
323	283		4-metil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentan-2-ona	Ex 61
324	354		3-(1-benzofuran-2-il)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo trifluoroacetato	Ex 61
325	304		3-(3-furil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ex 61

(cont.)

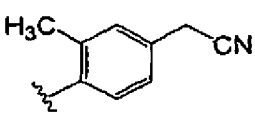
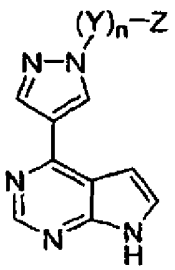
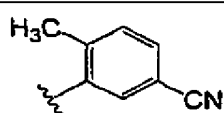
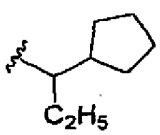
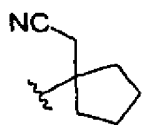
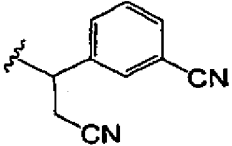
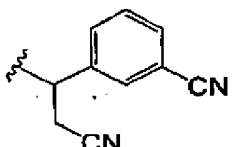
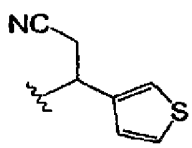
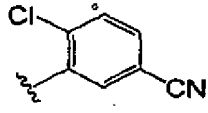
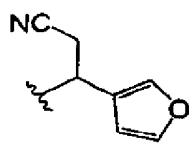
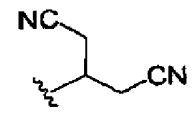
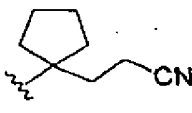
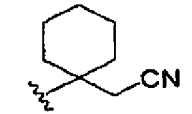
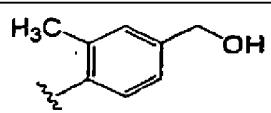
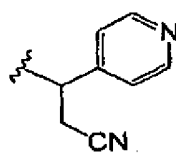
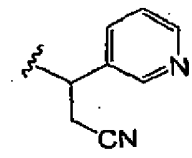
Ex. N°.	MS (M+H) ⁺	-(Y) _n -Z	Nome	Prep.
326	314		{3-metil-4-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-fenil}acetoneitrilo	Ex 286

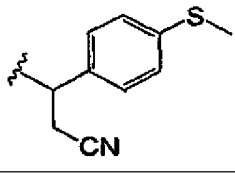
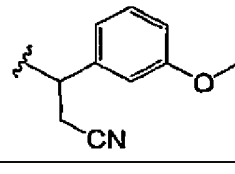
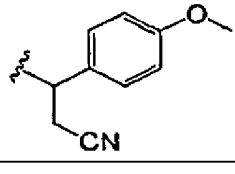
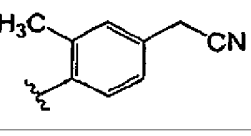
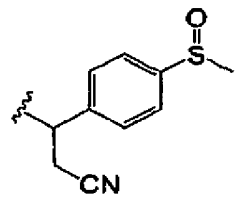
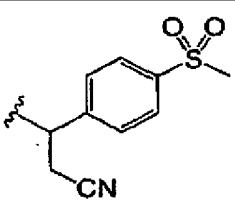
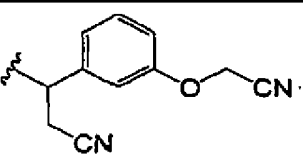
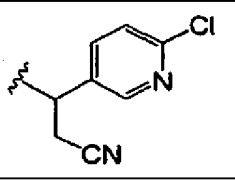
Tabela 11

Ex. N°.	-(Y) _n -Z	MS (M+H) ⁺	Nome	Prep.
				
400		301	trifluoroacetato de 4-metil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-benzoniitrilo	Ex 286
401		296	trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentilpropil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina	Ex 201
402		293	trifluoroacetato de {1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclo-pentil} acetoneitrilo	Ex 61
403R		340	trifluoroacetato de 3-((1R)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil} benzoniitrilo	Ex 61
403S		340	trifluoroacetato de 3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil} benzoniitrilo	Ex 61

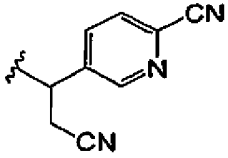
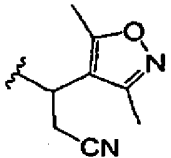
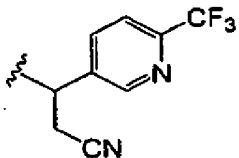
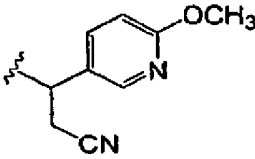
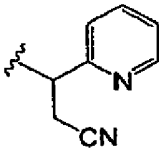
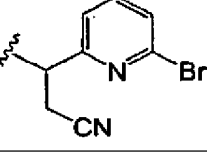
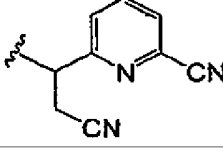
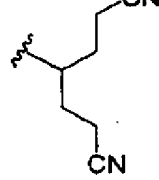
(cont.)

Ex. N°.	-(Y)n-Z	MS(M+H)+	Nome	Prep.
404		321	trifluoroacetato de 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(3-tienil)propanonitrilo	Ex 61
405		321, 323	4-cloro-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-benzonitrilo	Ex 286
406		305	3-(3-furil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ex 61
407		278	3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-pentanodinitrilo	Ex 407
408		307	3-{1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-ciclopentil}propanonitrilo	Ex 61
409		307	trifluoroacetato de {1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexil}-acetoneitrilo	Ex 61
410		306	trifluoroacetato de {3-metil-4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-fenil}metanol	Ex 286
411		316	3-piridin-4-il-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 61
412		316	trifluoroacetato de 3-piridin-3-il-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 61

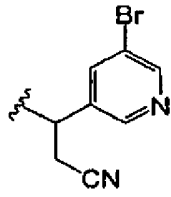
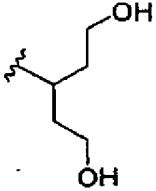
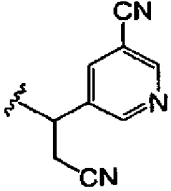
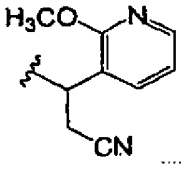
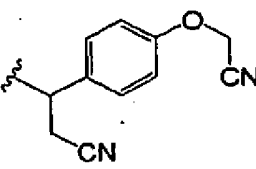
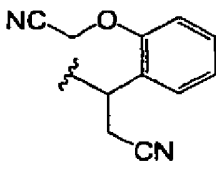
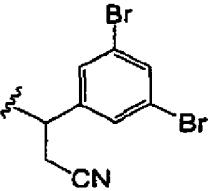
(cont.)

Ex. N°.	-(Y)n-Z	MS(M+H) ⁺	Nome	Prep.
413		360	trifluoroacetato de 3-[4-(metiltio)fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 61
414		345	trifluoroacetato de 3-(3-metoxifenil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 61
415		345	3-(4-metoxifenil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 61
416		314	trifluoroacetato de {3-metil-4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-fenil}acetoneitrilo	Ex 153
417		376	3-[4-(metilsulfinil)fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 61
418		392	3-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 61
419		369	3-[3-(cianometoxi)fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 61
420		349 351	3-(6-cloropiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 61

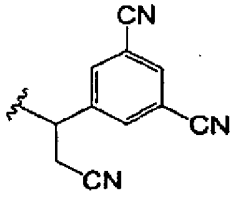
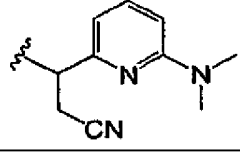
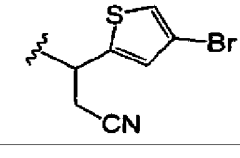
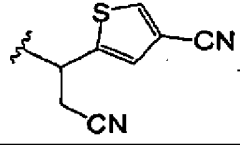
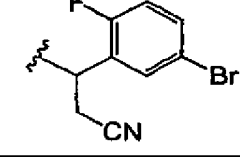
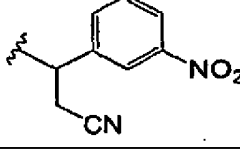
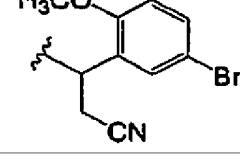
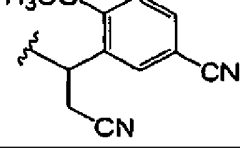
(cont.)

Ex. N°.	-(Y)n-Z	MS(M+H) ⁺	Nome	Prep.
421		340	trifluoroacetato de 5-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil) piridina-2-carbonitrilo	Ex 421
422		334	trifluoroacetato de 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 61
423		384	trifluoroacetato de 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-[6-(trifluorometil) piridin-3-il]-propanonitrilo	Ex 61
424		345	trifluoroacetato de 3-(6-metoxipiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 61
425		316	3-piridin-2-il-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 61
426		394 396	trifluoroacetato de 3-(6-bromopiridin-2-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 61
427		341	trifluoroacetato de 6-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil) piridina-2-carbonitrilo	Ex 421
428		306	4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-heptanodinitrilo	Ex 428

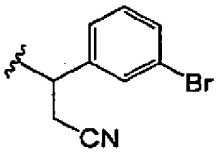
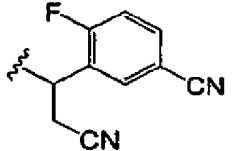
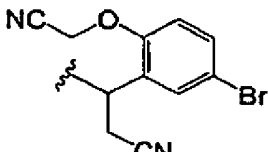
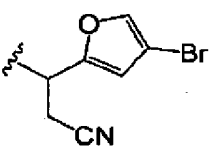
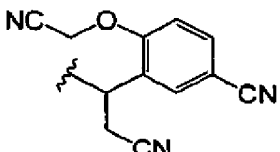
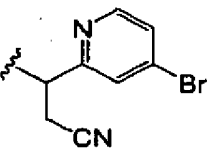
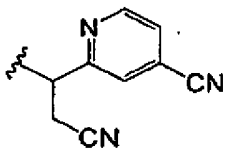
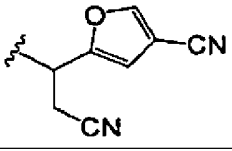
(cont.)

Ex. N°.	-(Y)n-Z	MS (M+H) ⁺	Nome	Prep.
429		393 395	3-(5-bromopiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 429
430		288	4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-heptanodinitrilo	Ex 430
431		340	trifluoroacetato de 5-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil) nicotinonitrilo	Ex 431
432		345	trifluoroacetato de 3-(2-metoxipiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 61
433		369	trifluoroacetato de 3-[4-(cianometoxi)fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 61
434		369	trifluoroacetato de 3-[2-(cianometoxi)fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 61
435		473	3-(3,5-dibromofenil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 61

(cont.)

Ex. N°.	-(Y)n-Z	MS(M+H) ⁺	Nome	Prep.
436		365	trifluoroacetato de 5-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil) isoftalonitrilo	Ex 431
437		359	trifluoroacetato de 3-[6-(dimetilamino)piridin-2-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propano-nitrilo	Ex 421
438		401 399	trifluoroacetato de 3-(4-bromo-2-tienil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] propanonitrilo	Ex 61
439		346	trifluoroacetato de 5-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil) tiofeno-3-carbonitrilo	Ex 431
440		410 412	trifluoroacetato de 3-(5-bromo-2-fluorofenil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 61
441		359	3-(3-nitrofenil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] propanonitrilo trifluoroacetato	Ex 61
442		422 424	3-(5-bromo-2-metoxifenil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 61
443		369	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil) -4-metoxibenzonitrilo	Ex 61

(cont.)

Ex. N°.	-(Y)n-Z	MS (M+H) +	Nome	Prep.
444		392 394	trifluoroacetato de 3-(3-bromofenil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1Hpirazol-1-il] propanonitrilo	Ex 61
445		357	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)-4-fluorobenzonitrilo	Ex 61
446		447 449	3-[5-bromo- 2-(cianometoxi)-fenil]-3-[4-(7H- pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ex 61
447		385 383	3-(4-bromo-2-furil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] propanonitrilo	Ex 61
448		394	4-(cianometoxi)-3-(2-ciano- 1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)- 1H-pirazol-1-il]etil)-benzonitrilo trifluoroacetato	Ex 61
449		396 394	3-(4-bromopiridin-2-il)-3-[4-(7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H- pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 61
450		341	trifluoroacetato de 2-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil) isonicotinonitrilo	Ex 431
451		330	trifluoroacetato de 5-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-etil) -3-furonitrilo	Ex 431

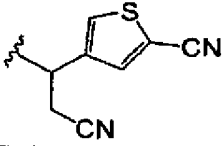
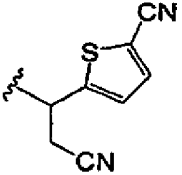
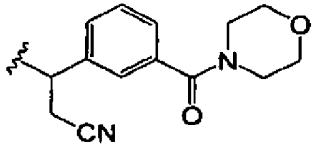
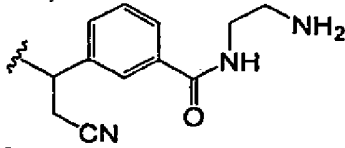
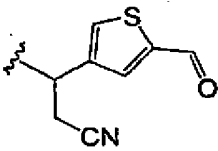
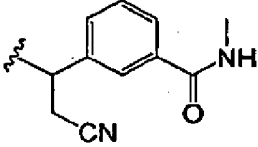
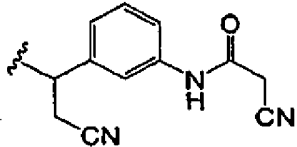
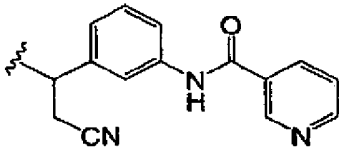
(cont.)

Ex. N°.	-(Y)n-Z	MS (M+H) ⁺	Nome	Prep.
452		447 449	3-[2-bromo-5-(cianometoxi)-fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ex 61
453		394	trifluoroacetato de 4-(cianometoxi)-2-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-benzonitrilo	Ex 61
454		317	trifluoroacetato de 3-pirimidin-5-il-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 61
455		396 394	trifluoroacetato de 3-(2-bromopiridin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 61
456		341	trifluoroacetato de 4-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}piridina-2-carbonitrilo	Ex 421
457		346	trifluoroacetato de 3-(5-metoxipiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 61
458		348	trifluoroacetato de 3-(3-clorofenil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 61
459		382	trifluoroacetato de 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanonitrilo	Ex 61

(cont.)

Ex. N°.	-(Y)n-Z	MS(M+H)+	Nome	Prep.
460		406	trifluoroacetato de 3-(3-fenoxifenil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] propanonitrilo	Ex 61
461		398	trifluoroacetato de 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]- 3-[3-(trifluorometoxi)fenil] propano-nitrilo	Ex 61
462		373	3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] etil}benzoato de metilo	Ex 61
463		359	ácido 3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil} benzóico	Ex 61
464		380	3-[3-(1H-pirazol-4-il)fenil]- 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)- 1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 482
467		329	Bis trifluoroacetato de 3-(3-aminofenil)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] propanonitrilo	Ex. 467
468		371	trifluoroacetato de N-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil} fenil)-acetamida	Ex 468
469		407	N-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil} fenil)-metanossulfonamida	Ex 468

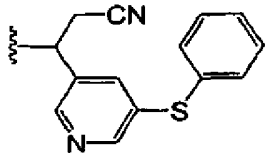
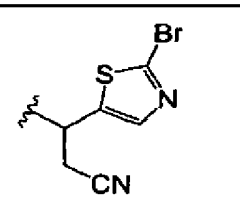
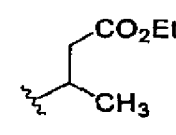
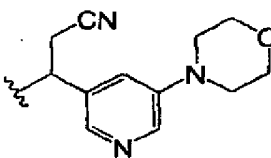
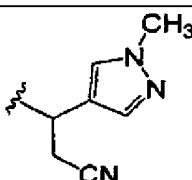
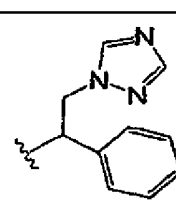
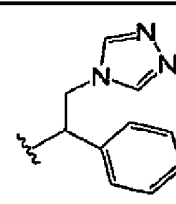
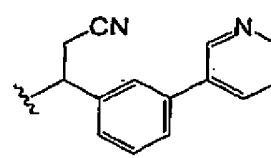
(cont.)

Ex. N°.	-(Y)n-Z	MS (M+H) +	Nome	Prep.
470		346	trifluoroacetato de 4-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil) tiofeno-2-carbonitrilo	Ex 470
471		346	trifluoroacetato de 5-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil) tiofeno-2-carbonitrilo	Ex 471
472		428	trifluoroacetato de 3-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)-fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ex 472
475		401	Bis trifluoroacetato de N-(2-aminoetil)-3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)benzamida	Ex 472
476		349	trifluoroacetato de 3-(5-formil-3-tienil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 61
477		372	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)-N-metilbenzamida	Ex 472
478		396	trifluoroacetato de 2-ciano-N-(3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)fenil)acetamida	Ex 472
479		434	Bis trifluoroacetato de N-(3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)fenil)nicotinamida	Ex 478

(cont.)

Ex. N°.	-(Y)n-Z	MS (M+H) +	Nome	Prep.
480		414	trifluoroacetato de N-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil} fenil)-N'-isopropilureia	Ex 468
481		415	trifluoroacetato de isopropilo (3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] etil}fenil)-carbamato	Ex 468
482		392	trifluoroacetato de 3-(5-fenilpiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo-	Ex 482
483		393	trifluoroacetato de 3-(3,3'-bipiridin-5-il)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] propanonitrilo-	Ex 482
484		394	3-(5-pirimidin-5-ilpiridin-3-il)- 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1 H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 482
485		396	trifluoroacetato de 3-[5-(1-metil-1H-pirazol-4- il)-piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1- il]-propanonitrilo	Ex 482
486		339	trifluoroacetato de 3-(5-etinilpiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 486

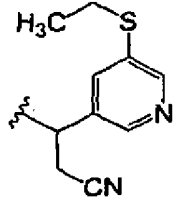
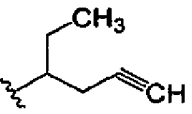
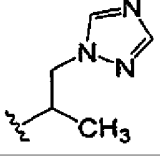
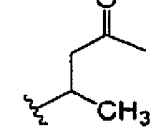
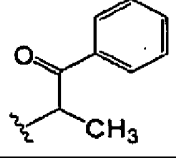
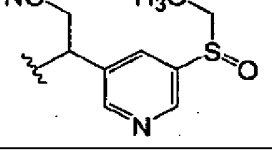
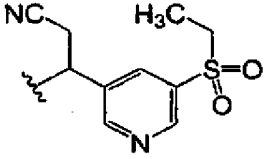
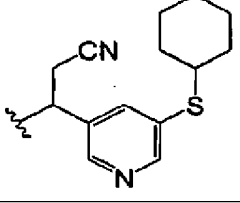
(cont.)

Ex. N°.	-(Y)n-Z	MS(M+H) ⁺	Nome	Prep.
488		424	trifluoroacetato de 3-[5-(feniltio)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 488
489		402 400	3-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 61
490		300	3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-butanoato de etilo	Ex 61
491		401	3-(5-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 491
492		319	3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-[4(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 61
493		357	4-{1-[1-fenil-2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)etil]-1H-pirazol-4-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	Ex 250
494		357	4-{1-[1-fenil-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	Ex 250
495		392	3-(3-piridin-3-ilfenil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 482

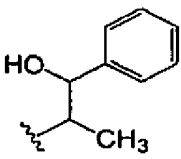
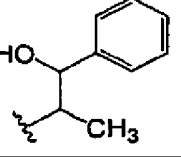
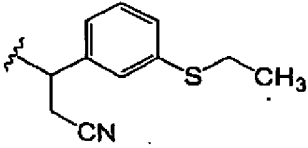
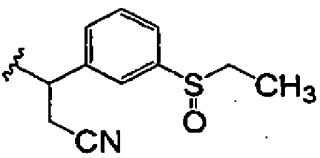
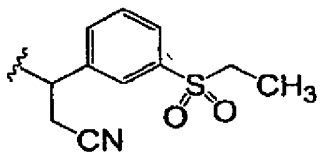
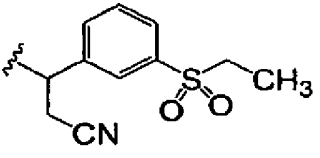
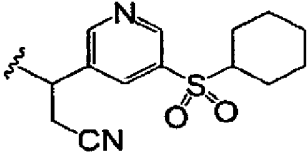
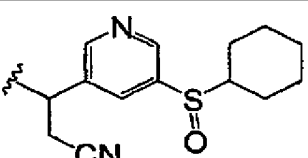
(cont.)

Ex. N°.	-(Y)n-Z	MS (M+H) +	Nome	Prep.
496		440	trifluoroacetato de 3-[5-(fenilsulfinil)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propano-nitrilo	Ex 496
497		456	trifluoroacetato de 3-[5-(fenilsulfonil)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propano-nitrilo	Ex 497
498		272	3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentan-1-ol	Ex 498
499		330	3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-pentilo carbonato de metilo	Ex 499
500 (um)		285	(1E)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-pentanal oxima	Ex 500
501		299	(1E)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-pentanal O- metiloxima	Ex 501
502		299	(1Z)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-pentanal O- metiloxima	Ex 502
503		426	trifluoroacetato de 4-[1-(4,4-dibromo-1-etilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina	Ex 503
504		431	bis (trifluoroacetato) de 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-[5-(1,3-tiazol-2-iltio)piridin-3-il]-propanonitrilo	Ex 488

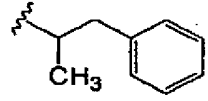
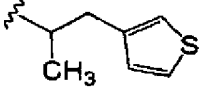
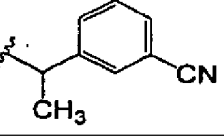
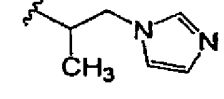
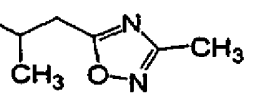
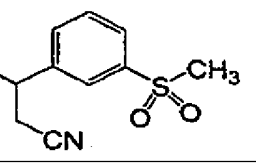
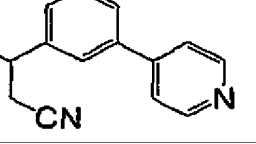
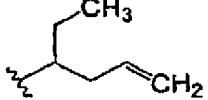
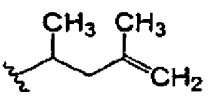
(cont.)

Ex. N°.	-(Y)n-Z	MS (M+H) ⁺	Nome	Prep.
505		376	3-[5-(etiltio)piridin-3-il]-3-[4-(7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H- pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 488
506		266	trifluoroacetato de 4-[1-(1-etilbut-3-in-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	Ex 506
507		295	4-{1-[1-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il) etil]-1H-pirazol-4-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	Ex 250
508		270	trifluoroacetato de 4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentan-2-ona	Ex 61
509		318	1-fenil-2-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] propan-1-ona	Ex 250
510		392	3-[5-(etilsulfinil)piridin-3-il]- 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)- 1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 496
511		408	3-[5-(etilsulfonil)piridin-3-il]- 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)- 1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 497
512		430	3-[5-(ciclohexiltio)piridin-3-il]- 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)- 1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ex 488

(cont.)

Ex. N°.	-(Y)n-Z	MS(M+H) ⁺	Nome	Prep.
513 de#1		320	1-fenil-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] propan-1-ol	Ex 509
513 de#2		320	1-fenil-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propan-1-ol	Ex 509
514		375	3-[3-(etiltio) fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 516
515		391	3-[3-(etilsulfinil) fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 516
516 ee#1		407	3-[3-(etilsulfonil) fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 516
516 ee#2		407	3-[3-(etilsulfonil) fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 516
517		462	3-[5-(ciclohexilsulfonil)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ex 497
518		446	3-[5-(ciclohexilsulfinil)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ex 496

(cont.)

Ex. N°.	-(Y)n-Z	MS(M+H) ⁺	Nome	Prep.
519		304	4-[1-(1-metil-2-feniletile)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina	Ex 250
520		310	4-{1-[1-metil-2-(3-tienil)etile]-1H-pirazol-4-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	Ex 250
521		315	3-{1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-etile}benzonitrile	Ex 250
522		294	4-{1-[2-(1H-imidazol-1-il)-1-metiletile]-1H-pirazol-4-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	Ex 250
523		310	4-{1-[1-metil-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etile]-1H-pirazol-4-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	Ex 250
524		393	3-[3-(metilsulfonil)fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrile	Ex 516
525		392	3-(3-piridin-4-ilfenil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrile	Ex 482
526		268	4-[1-(1-etilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	Ex 526
527		268	4-[1-(1,3-dimetilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	Ex 526

(cont.)

Ex. N°.	-(Y)n-Z	MS(M+H) ⁺	Nome	Prep.
528		390	3-[5-(isopropiltio)piridin-3-il]- 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)- 1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 488
529		406	3-[5-(isopropilsulfinil)piridin-3-il]- 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)- 1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 496
530		422	3-[5-(isopropilsulfonil)piridin-3-il]- 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)- 1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 497
531 ee#1		384	3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)- 4H-pirazol-1-il]-3-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-propanonitrilo	Ex 431
531 ee#2		384	3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)- 1H-pirazol-1-il]-3-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-propanonitrilo	Ex 431
532		401	2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)- 1H-pirazol-1-il]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-propanamida	Ex 250
533		383	N-2-naftil-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanamida	Ex 250
534		383	N-1-naftil-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanamida	Ex 250

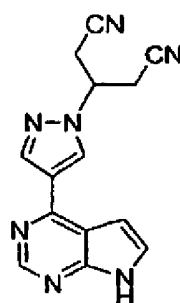
(cont.)

Ex. N°.	-(Y)n-Z	MS (M+H) +	Nome	Prep.
535		358	N-(3-cianofenil)-2-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] propanamida	Ex 250
536		347	N-benzil-2-[4-(7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] propanamida	Ex 250
537		347	N-Fenil-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-butanamida	Ex 250
538		439	N-(4-fenoxifenil)-2-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanamida	Ex 250
539		397	N-2-naftil-2-[4-(7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] butanamida	Ex 250
540		372	N-(3-cianofenil)-2-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] butanamida	Ex 250
541		423	N-bifenil-4-il-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] butanamida	Ex 250
542		437	N-(bifenil-4-ilmetil)-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanamida	Ex 250

(cont.)

Ex. N°.	-(Y)n-Z	MS(M+H)+	Nome	Prep.
543		437	N-(bifenil-3-ilmetil)-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanamida	Ex 250
544		372	N-(4-cianofenil)-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanamida	Ex 250
545		397	N-1-naftil-2-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanamida	Ex 250
546		435	trifluoroacetato de 5-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-fenilnicotinamida	Ex 431
547		430,432	4-{1-[1-(5-bromopiridin-3-il)-4,4-difluorobut-3-en-1-il]1H-pirazol-4-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	Ex 717
548		378	5-{4,4-difluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-en-1-il}nicotinonitrilo	Ex 717

Exemplo 407: 3-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanodinitrilo



Passo 1: 3-[4-(7-([2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanodioato de dimetilo

4-(1H-Pirazol-4-il)-7-[2-(trimethylsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (31,0 g, 0,0983 mol) foi suspensa em ACN (620 ml, 12 mol), e DBU (9,3 ml, 0,062 mol) foi adicionado sob azoto. A reação foi aquecida até 65°C e (2E)-pent-2-enedioato de dimetilo (16 ml, 0,12 mol) foi adicionado em 5 ml porções ao longo de 2 h. Após agitar durante a noite, a reação foi completa. A reação foi deixada que arrefecesse até temperatura ambiente e foi concentrada a vácuo para dar um óleo escuro. O óleo foi dividido em compartimentos entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi lavada com 1,0 N de HCl, salmoura, seca em sulfato de magnésio, e então concentrada para dar um óleo escuro. O óleo viscoso foi triturado com éter etílico 3X 500 ml para dar um precipitado escuro. O óleo foi absorvido em acetato de etilo para formar um sólido. Os sólidos foram colhidos, lavados com éter etílico e secos para dar 3-[4-(7-([2-(trimethylsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanodioato de dimetilo como um pó branco (29,5 g, 64 %), LC/MS (M+H)+: 474,

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,1 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 5,78 (s, 2H), 5,27 (m, 1H), 3,65 (m, 8H), 3,15 (m, 4H), 0,95 (t, 2H), 0,1 (s, 9H).

Passo 2: ácido 3-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-pentanodióico
3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanodioato de dimetilo (43,0 g, 0,0908 mol) foi dissolvido em metanol (271,2 ml, 6,695 mol) e hidróxido de lítio monoidrato (15 g, 0,36 mol) dissolvido em água (125 ml) foi adicionado. A reação foi agitada a ta durante 2 h. O metanol foi retirado a vácuo e uma camada aquosa resultante foi arrefecida num banho de gelo. A solução foi tornada ácida pH ~4 com IN HCl para dar um precipitado branco. O sólido precipitado foi colhido, lavado com água, seco para dar 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi] ácido metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanodióico como um pó branco cristalino (31,8 g, 80 %), LC/MS (M+H)+: 446,
¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,85s (1H), 8,75 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 5,71 (s, 2H), 5,18 (m, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,05 (m, 4H), 0,92 (t, 2H), 0,1 (s, 9H).

Passo 3: 3-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-pentanodiamida
Ácido 3-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanodióico (31,80 g, 0,07137 mol) foi dissolvido em DMF (636 ml, 8,21 mol) sob azoto arrefecido num banho de gelo e CDI (34,7 g, 0,214 mol) foi adicionado. Esta mistura foi deixada a agitar durante 30 minutos e então permitida que aquecesse até ta. Após agitar durante 2 h, amónia (12,2 g, 0,714 mol) foi borbulhada através da solução durante 30 minutos dando um suspensão turva. A mistura de reação foi concentrada para eliminar algum DMF (~200 ml) e então água foi adicionada lentamente para dar um precipitado branco. Esta mistura foi arrefecida

num banho de gelo e o sólido precipitado foi colhido, lavado com água e seco a vácuo para dar 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentano- diamida como um pó branco (29,0 g, 91 %), LC /MS (M+H)+: 444,

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,75 (s, 2 H), 7,15 (d, 1H), 6,95 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 5,29 (m, 1H), 3,63 (t, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 0,90 (t, 2H), 0,1 (s, 9H).

Passo 4: 3-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-pentanodinitrilo

3-[4-(7-[2-(Trimetilsilil) etoxi] metil- 7H- pirrolo [2,3- d] pirimidin-4-il)- 1H- pirazol-1-il] pentanodiamida (29,0 g, 0,0654 mol) foi parcialmente dissolvida em DMF (200 ml, 2 mol), DCM (200 ml, 3 mol) e TEA (36 ml, 0,26 mol) e arrefecida num banho de gelo sob atmosfera de azoto. O triclorocloreto de acetilo (15 ml, 0,14 mol) foi adicionado gota a gota tornando a reação a uma solução escura. Esta foi agitada a 0°C durante 1/2 h. A reação foi então concentrada para eliminar o DCM e a solução de DMF resultante foi diluída com água para precipitar o produto. O sólido precipitado foi colhido e lavado com água para dar um sólido escuro. O sólido foi então dissolvido em DCM e lavado com salmoura, seco em sulfato de magnésio e concentrado para dar um resíduo oleoso muito escuro. O resíduo foi absorvido em DCM, e hexano foi adicionado até a solução tornou-se ligeiramente turva. Esta foi agitada a ta para precipitar 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil) etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanodinitrilo como cristais semelhantes a agulhas brancas (22,7 g, 85 %), LC/MS (M+H)+: 408,

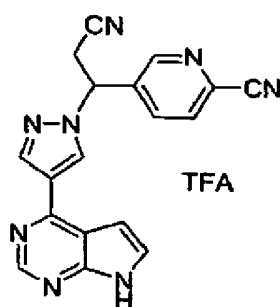
¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,30 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 3,40 (m, 4H), 0,91 (t, 2H), 0,10 (s, 9H).

Passo 5: 3-[4-(7H Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanodinitrilo

3-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanodinitrilo (10,0 g, 0,0245 mol) foi dissolvido em ACN (200 ml, 3,83 mol) e água (20 g, 1,1 mol) a ta. A este tetrafluoroborato de lítio (23,0 g, 0,245 mol) foi adicionado dando uma solução turva. A reação foi aquecida até refluxo e monitorizada por meio de HPLC. Após aquecimento durante 24 h a reação foi deixada que arrefecesse até ta e então foi arrefecida num banho de gelo. A esta, hidróxido de amónio (23 ml, 0,59 mol) foi adicionado lentamente. A reação foi permitida que aquecesse até ta. Após agitar durante 18 h a reação foi diluída com água e concentrados a vácuo para eliminar o ACN, dando um precipitado. Os sólidos foram colhidos, lavados com água e secas para dar o composto do título como um sólido branco pérola (6. 2 g, 91 %), LC/MS (M+H)⁸: 278,

¹H RMN (DMSO- d₆) δ 8,9 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,21 (m, 1H), 3,25 (m, 4H).

Exemplo 421: trifluoroacetato de 5-{2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-piridina-2-carbonitrilo



Passo 1: 3-(6-Cloropiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

3-(6-Cloropiridin-3-il)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (preparado por meio de métodos análogos a aqueles descritos por exemplo 61) (0,070 g, 0,00014 mol) em TFA (3,0 ml, 0,039 mol) e DCM (3,0 ml, 0,047 mol) foi agitado a temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi retirado a vácuo, e o resíduo foi dissolvido em metanol (4,0 ml, 0,099 mol) e etilenodiamina (0,07 ml, 0,001 mol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi retirado a vácuo, o produto bruto foi purificado por meio de HPLC preparativa eluindo com um gradiente de ACN; água tamponado com hidróxido de amónio a pH = 10, para dar 3-(6-cloropiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo como um pó branco (35 mg, 69 %), LCMS (M+1)+:350,

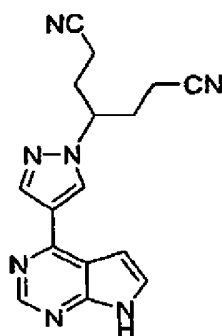
^1H RMN (DMSO- d_6) δ 12,21 (b, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,22 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,78 (m, 1H)

Passo 2: trifluoroacetato de 5-2-Ciano- 1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etilpiridina-2-carbonitrilo
 Uma mistura de 3-(6-cloropiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,025 g,

0,000071 mol) e cianeto de zinco (0,08 g, 0,0007 mol) em DMF (1,0 ml, 0,013 mol) foi desgaseificada com azoto. A esta mistura, tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,04 g, 0,00004 mol) foi adicionado e a mistura resultante desgaseificada de novo com diazoto. A mistura de reação foi aquecida num tubo selado a 170°C durante 15 minutos num micro-ondas (Personal Chemistry). Após o arrefecimento até a temperatura ambiente, os sólidos foram filtrados, enxaguados com DMF e o solvente combinado foi concentrado a vácuo. O resíduo foi triturado com hexanos (3x), e as lavagens de hexanos foram descartadas. O produto bruto foi purificado por meio de HPLC preparativa eluindo com um gradiente de ACN; água que contém 0,2 % de TFA para dar o composto do título como um pó branco (16 mg, 49,27 %), LCMS (M+1)+: 341,

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,50 (b, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,18 (m, 2 H), 7,78 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,20 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,77 (m, 1H).

Exemplo 428: 4-[4-(7H-Pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanodinitrilo



Passo 1: 3-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1Hpirazol-1-il]pentano-1,5-diol
3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanodioato de dietilo,

preparado substancialmente como é descrito no Exemplo 407 (0,80 g, 0,0016 mol), foi dissolvido em THF (40 ml, 0,49 mol) e arrefecido num banho de gelo sob uma atmosfera de azoto. A esta mistura, 1,0 M de tetrahydroaluminato de lítio em THF (3,2 ml) foi adicionado lentamente. A reação foi agitada durante 1 h, extinta com gelo e dividida em compartimentos entre acetato de etilo e 1 N de HCl. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em sulfato de magnésio e concentrada para dar um óleo âmbar. O produto foi purificado por meio de FCC em sílica gel eluindo com um gradiente de acetato de etilo: metanol para dar 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentano-1,5-diol como um óleo viscoso transparente (0,51 g, 76 %), LC /MS (M+H)+: 418,

^1H RMN (DMSO- d_6) δ , 8,85 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,91 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,45 (m, 2 H), 2,18 (m, 4H), 0,95 (m, 2 H), 0,1 (s, 9H).

Passo 2: dimetanossulfonato de 3-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentano-1,5-diilo

Uma mistura de 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentano-1,5-diol (50 mg, 0,0001 mol) em DCM (2 ml, 0,03 mol) foi arrefecida a 0°C. A esta mistura, TEA (50 ml, 0,0004 mol) foi adicionado. A reação foi agitada durante 15 minutos. Cloreto de metanossulfonilo (23 ml, 0,00030 mol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada durante 1 hora. Água foi adicionada e o produto foi extraído com acetato de etilo. Os extratos combinados foram lavados com cloreto de sódio saturado, secos em sulfato de magnésio, filtrados e

concentrados para dar dimetanossulfonato de 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-pentano-1,5-diilo (57 mg, 80 %) como um óleo. MS(ES): 574 (M+1).

Passo 3: 4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanodinitrilo

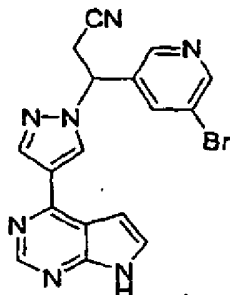
A uma mistura de dimetanossulfonato de 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentano-1,5-diilo (57 mg, 0,000099 mol) em DMSO (1 ml, 0,01 mol), cianeto de sódio (10 mg, 0,0003 mol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 2 horas. A mistura foi aquecida a 60 °C durante 1 hora. Água foi adicionada e o produto foi extraído com acetato de etilo. Os extratos combinados foram lavados com cloreto de sódio saturado, secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados para dar 4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanodinitrilo (40 mg, 90 %) como um óleo. MS(ES): 436 (M+1).

Passo 4: 4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]heptanodinitrilo

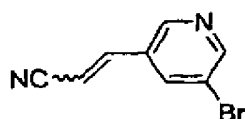
Utilizando um procedimento análogo ao Exemplo 61 para a retirada do grupo protector SEM, o composto do título foi preparado como um sólido branco amorfo, (17 mg, 60 %)

¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,75 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 4,5 (m, 1H), 2,35 (m, 4 H), 2,2 (m, 4H). MS(ES): 306 (M+1).

Exemplo 429: 3-(5-Bromopiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo



Passo 1: (2Z&E)-3-(5-Bromopiridin-3-il)acrilonitrilo



A uma mistura de 1,0 M terc-butóxido de potássio em THF (2,7 ml) a 0°C (banho de água-gelo, sob uma atmosfera de azoto) foi adicionado cianometilfosfonato de dietilo (0,48 ml, 0,0030 mol) em THF (4,0 ml, 0,049 mol), gota a gota. A mistura de reação foi aquecida até temperatura ambiente, e então foi arrefecida até 0°C, seguido por adição gota a gota de 5-bromonicotinaldeído (0,5 g, 0,003 mol) em THF (1,0 ml, 0,012 mol). Após agitar a temperatura ambiente durante 20 horas, a mistura de reação foi extinta com água e extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em sulfato de magnésio anidro, filtrada, e concentrada para dar um produto bruto como um óleo escuro. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia flash em sílica gel utilizando acetato de etilo-hexanos 3:7 como eluente para dar uma mistura de isómeros cis e trans de (2)-3-(5-bromopiridin-3-il)acrilonitrilo como um sólido branco pérola (268 mg, 47,69 %). LCMS (M+1)+: 209,211, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,75 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,00 (d, 1H).

Passo 2: 3-(5-Bromopiridin-3-il)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

A 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,200 g, 0,000634 mol) em 1,0 ml de ACN seco foi adicionado DBU (0,10 ml, 0,00067 mol), seguido pela adição de (2Z&E)-3-(5-bromopiridin-3-il)acrilonitrilo (0,234 g, 0,00112 mol) em 1,0 ml de ACN. A mistura de reação foi agitada a 67°C durante 4 horas. Após o arrefecimento, a mistura foi dividida em compartimentos entre ácido clorídrico diluído e acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio saturado, seca em sulfato de sódio anidro, e concentrada. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia flash em sílica gel utilizando acetato de etilo:hexanos(7:3) para dar 3-(5-bromopiridin-3-il)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)-etoxi]-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo como um sólido branco pérola (225 mg, 67,66 %). LCMS (M+1)+:524,526:

¹H RMN (400 MHz, CDC13): δ 8,90 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,40 (s, EM), 8,00 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,81 (m, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 1,00 (m, 2H), 0,08 (s, 9H).

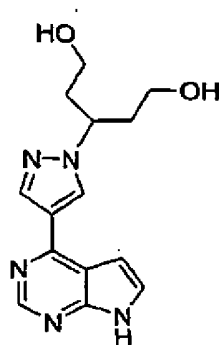
Passo 3: 3-(5-Bromopiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

O 3-(5-bromopiridin-3-il)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,220 g, 0,000419 mol) em DCM (9,0 ml, 0,14 mol) e TFA (9,0 ml, 0,12 mol) foi agitado a temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi concentrada em para dar um resíduo. Este intermediário bruto foi dissolvido em metanol (12 ml, 0,30 mol) e etilenodiamina (0,2

ml, 0,003 mol) e foi agitado durante a noite a temperatura ambiente. A reação foi concentrada a vácuo para dar o produto bruto que foi purificado por meio de HPLC preparativa eluindo com um gradiente de água: ACN tamponado com hidróxido de amônio (pH = 10) para dar 3-(5-bromopiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo como um pó branco amorfo (118 mg, 71,36 %). LCMS (M+1)+: 394,396,

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,05 (s 1, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,50 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,21 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,70 (m, 1H).

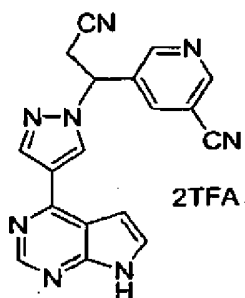
Exemplo 430: 3-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentano-1,5-diol



Utilizando um procedimento análogo ao Exemplo 61 para a retirada do grupo protector SEM, mas utilizando 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-pentano-1,5-diol od Exemplo 428, o composto do título foi preparado como um sólido branco amorfo, (25 mg, 70 %)

¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,65 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,0 (d, 1H), 4,6 (m, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,1 (m, 2 H), 1,9 (m, 2 H). MS (ES): 288 (M+1).

Exemplo 431: bis(trifluoroacetato) de 5-(2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)-nicotinonitrilo



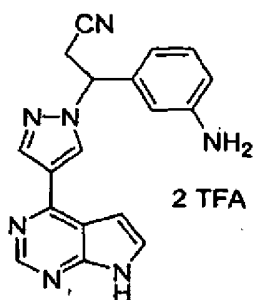
Uma suspensão de 3-(5-bromopiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,050 g, 0,00013 mol) (do Exemplo 429), DMF (2,0 ml, 0,026 mol) e cianeto de zinco (0,1 g, 0,001 mol) foi desgaseificada por purga com azoto. Então tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,07 g, 0,00006 mol) foi adicionado e a suspensão resultante de novo foi desgaseificada com azoto. A reação foi selada e aquecida a 170°C durante 15 minutos num micro-ondas (Personal Chemistry). A reação foi permitida que arrefecesse e os sólidos foram retirados por filtração. As frações combinadas de DMF foram concentradas a vácuo. O resíduo foi triturado com acetato de etilo-hexanos 2:8, então com éter etílico para retirar subprodutos. O produto bruto foi purificado por meio de HPLC preparativa eluindo com um gradiente de água: acetonitrilo que contém 0,2 % de TFA para dar o composto racémico do título (43 mg, 59,65 %). LCMS (M+1)+:341,

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,60 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,30 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,70 (m, 1H).

Exemplo 431R e Exemplo 431S

Os enantiómeros R-5-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-etil)nicotinonitrilo e S-5-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-etil)nicotinonitrilo foram separados por meio de HPLC em coluna quirál.

Exemplo 467: bis(trifluoroacetato) de 3-(3-Aminofenil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo



Passo 1: 3-(3-Nitrofenil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

A 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,500 g, 0,00158 mol) em 8,0 ml de seco ACN foi adicionado DBU (0,24 ml, 0,0016 mol) seguido por adição de (2Z)-3-(3-nitrofenil)acrilonitrilo (0,36 g, 0,0021 mol) em 2,0 ml de ACN. A mistura de reação foi aquecida a 67°C durante 18 horas. Esta foi arrefecida até temperatura ambiente, e a mistura foi dividida em compartimentos entre diluída ácido clorídrico e acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio saturado, seca em sulfato de magnésio anidro, e concentrada. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia flash em sílica gel utilizando acetato de etilo-hexanos 6:4, para dar 3-(3-

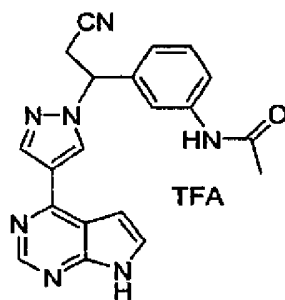
nitrofenil)- 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo como um óleo escuro laranja, (688 mg, 88,65 %). LCMS (M+1)+:490

Passo 2. 3-(3-Aminofenil)-3-(4-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo
O 3-(3-nitrofenil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] propanonitrilo (0,630 g, 0,00129 mol) foi dissolvido em etanol (65 ml, 1,1 mol), desgaseificado com azoto, e então paládio (0,55 g, 0,0052 mol) (10 % sobre carbono) foi adicionado. A mistura de reação foi de novo purgada com azoto, e foi então carregada a 50 psi de hidrogénio num agitador Parr durante 60 minutos. A mistura de reação foi filtrada e concentrada para dar 3-(3-aminofenil)-3-(4-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo como um óleo incolor (550 mg, 95,92 %), LCMS (M+1)+ = 460,

Passo 3. bis(trifluoroacetato) de 3-(3-Aminofenil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo
Utilizando um procedimento análogo a esse do Exemplo 61 para a retirada do grupo protetor SEM, o composto do título foi preparado como um sólido branco amorfo (18 mg, 38 %), LCMS (M+1)+ = 329:

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 12,61 (b, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,85 (m, 2 H), 6,02 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,60 (m, 1H).

Exemplo 468: trifluoroacetato de N-(3-(2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)-fenil)acetamida



Passo 1 - (3-2-Ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etilfenil)acetamida

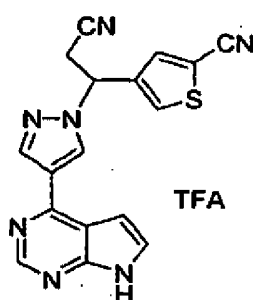
A 3-(3-aminofenil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,070 g, 0,00015 mol) (do Exemplo 467) em DCM seco (1,0 ml, 0,016 mol) foi adicionado TEA (0,042 ml, 0,00030 mol). A reação foi arrefecida num banho de gelo e cloreto de acetilo (0,016 ml, 0,00023 mol) foi adicionado. A mistura de reação agitada durante 30 minutos e foi diluída com água e extraída com acetato de etilo (2x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de sódio saturado, seca em sulfato de magnésio anidro, filtrada, e concentrada a vácuo para dar N-(3-2-ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etilfenil)acetamida como um óleo incolor, (65 mg, 85,08 %), LCMS (M+1)+ = 502.

Passo 2 trifluoroacetato de N-(3-2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etilfenil)acetamida

Utilizando um procedimento análogo a esse do Exemplo 61 para a retirada do grupo protetor SEM, o composto do título foi preparado como um sólido branco amorfo (40 mg, 68,9 %), LCMS (M+1)+ = 372,

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 12,61 (b, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,10 (m, 2 H), 6,05 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 1,98 (s, 3H).

Exemplo 470: trifluoroacetato de 4-(2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)-tiofeno-2-carbonitrilo



Passo 1. 4-Bromo-2-(dietoximatil)tiofeno

Uma mistura de 4-bromotiofeno-2-carbaldeído (1,2 g, 0,0063 mol) em etanol (10 ml, 0,2 mol) foi tratada com cloreto de amônio (0,42 g, 0,0078 mol) e ortoformato de etilo (1,2 g, 0,0078 mol). A mistura foi agitada a 60°C durante 2 horas. A reação foi extinta com água e extraída com acetato de etilo. A camada orgânica combinada foi lavada com cloreto de sódio saturado, seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para dar 4-bromo- 2-(dietoximatil)tiofeno como um óleo (1,3 g, 81 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,22 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 3,63 (q, 4H) 1,24 (t, 6H).

Passo 2 5-(Dietoximatil)tiofeno-3-carbaldeído

Uma solução de 4-bromo-2-(dietoximatil)tiofeno (500 mg, 0,002 mol) em éter (5 ml, 0,05 mol) foi arrefecida a -78°C. A esta

solução, 2,5 M n-butillítio em hexano (0,83 ml) foi adicionado gota a gota. A reação foi agitada a -78°C durante 1 hora. À reação foi adicionado DMF (0,4 g, 0,006 mol) a -78°C e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A reação foi extinta com água e extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de sódio saturado, secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por meio de cromatografia flash em coluna para proporcionar o 5-(dietoximatil)tiofeno-3-carbaldeído como um óleo (170 mg, 42,0 %). Por ¹H RMN dois diferentes regioisómeros de aldeídos foram formados e não foram separados; (nota: desvios de RMN são para o isómero principal somente)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,85 (s, 1H), 8,05, 7,7 (s, 1H), 7,45, 7,15 (s, 1H), 5,7 (s, 1H), 3,65 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

Passo 3 (2E)-3-[5-(Dietoximatil)-3-tienil]acrilonitrilo

A uma solução de cianometilfosfonato de dietilo (100 mg, 0,0008 mol) em THF (2 ml, 0,02 mol) arrefecida a 0 °C e 1,0 M de terc-butóxido de potássio em THF (0,8 ml) foi adicionado gota a gota. O banho foi retirado e a reação foi aquecida até temperatura ambiente durante 30 minutos. A reação foi arrefecida até 0°C e uma solução de 5-(dietoximatil) tiofeno-3-carbaldeído (170 mg, 0,00079 mol) em THF (2 ml, 0,02 mol) foi adicionado gota a gota. A reação foi agitada durante a noite a temperatura ambiente. A reação foi dividida em compartimentos entre água e acetato de etilo. Os extratos combinados foram lavados com cloreto de sódio saturado, secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo bruto foi purificado por meio de cromatografia flash em coluna em sílica gel eluindo (acetato de etilo:hexano, 1:5) para dar (2E)-

3-[5-(dietoximatil)-3-tienil]acrilonitrilo como um óleo (160 mg, 84,9 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,4-7,0 (m, 3H), 5,65 (m 1H), 4,2 (m, 1H), 3,65 (m, 4H), 1,25 (m, 6H).

Passo 4 3-[5-(Dietoximatil)-3-tienil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

A uma solução de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina (200 mg, 0,0007 mol) em ACN (2 ml, 0,04 mol) e (2E)-3-[5-(dietoximatil)-3-tienil]acrilonitrilo (160 mg, 0,00067 mol) (mistura de regioisómeros) DBU (80 ml, 0,0005 mol) foi adicionado. A reação foi agitada durante a noite a qual água foi adicionada e o produto foi extraído com acetato de etilo. Os extratos combinados foram lavados com cloreto de sódio saturado, secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo bruto foi purificado por meio de cromatografia flash em coluna em sílica gel eluindo (50 % de EtOAc/Hexano) para dar 3-[5-(dietoximatil)-3-tienil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (160 mg, 43 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,92 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,29 (b, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,74 (d, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,71 (m, 8H), 3,59 (m, 1H), 1,32 (m, 4H), 0,95 (m, 2H), -0,08 (s, 9H); MS(ES): 553 (M+1).

Passo 5 3-(5-Formil-3-tienil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

Uma solução de 3-[5-(dietoximatil)-3-tienil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (70 mg, 0,0001 mol) em THF (1 ml, 0,01 mol) foi tratada com 1 M de HCl em água (400 ml). A reação foi agitada a temperatura ambiente. Água foi adicionada e o produto foi extraído com acetato de etilo. Os extractos combinados foram lavados com cloreto de sódio saturado, secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados para dar 3-(5-formil-3-tienil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo como um resíduo semi-sólido (60 mg, 98 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,96 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,44 (m, 2 H), 7,46 (1H), 5,73 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,73-3,43 (m, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,03 (s, 9H); MS(ES): 479 (M+1).

Passo 6: 5-[(E)-(Hidroxiimino)metil]-3-tienil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

Uma solução de 3-(5-formil-3-tienil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (65 mg, 0,00014 mol) em metanol (2 ml, 0,05 mol) foi tratada com cloridrato de hidroxilamina (11 mg, 0,00016 mol) e bicarbonato de potássio (23 mg, 0,00023 mol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. Água foi adicionada e o produto foi extraído com acetato de etilo. Os extratos combinados foram lavados com cloreto de sódio saturado, secos em sulfato de

magnésio, filtrados e concentrados para dar 3-5-[(E)-(hidroxiimino)metil]-3-tienil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] propanonitrilo como um óleo semissólido (60 mg, 89,5 %). (O produto bruto continha ambos os isômeros de oxima e também ambos os regioisômeros de tiofeno). MS (ES): 494 (M+1).

Passo 7: 4-(2-Ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)tiofeno-2-carbonitrilo

A uma mistura de 3-5-[(E)-(hidroxiimino)metil]-3-tienil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (70 mg, 0,0001 mol) em piridina (1 ml, 0,01 mol), cloreto de metanossulfonilo (100 ml, 0,001 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 60°C durante 2 horas. Água foi adicionada e o produto foi extraído com acetato de etilo. Os extratos combinados foram lavados com 0,1 N de HCl, salmoura, secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados para dar 4-(2-ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)tiofeno-2-carbonitrilo como um produto bruto (30 mg, 44 %). MS (ES): 476 (M+1).

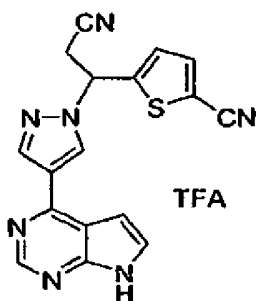
Passo 8: trifluoroacetato 4-(2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4il)-1H-pirazol-1-il]etil)tiofeno-2-carbonitrilo

Uma mistura de 4-(2-ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)tiofeno-2-carbonitrilo (50 mg, 0,0001 mol) em DCM (2 ml, 0,03 mol) e TFA (1 ml, 0,01 mol) foi agitada durante 1 hora. O material de partida foi consumido e

o composto hidroximetil desejado foi formado. A mistura foi concentrada a vácuo para eliminar TFA. O produto intermediário bruto foi dissolvido em metanol (3 ml, 0,07 mol) e foi tratado com etilenodiamina (1 ml, 0,01 mol). A mistura foi agitada durante a noite e concentrada a vácuo. Os produtos foram purificados por meio de HPLC preparativa eluindo com ACN: água com 0,2 % de TFA para dar dois regioisômeros, o composto do título como um sólido branco amorfo (30 mg, 60 %).

^1H RMN (500 MHz, DMSO): δ 8,95 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,25 (m, 1H), 3,80-3,60 (m, 2H); MS (ES): 346 (M+1).

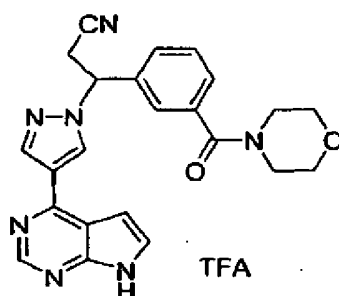
Exemplo 471: trifluoroacetato 5-(2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-5-il]etil)-tiofeno-2-carbonitrilo



Isolado como o segundo regioisômero do Exemplo 470, o composto do título foi isolado como um sólido branco amorfo (4 mg, 8 %).

^1H RMN (500 MHz, DMSO): δ 9,0 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,45 (m, 1H), 3,8 (dd, 2H); MS (ES): 346 (M+1).

Exemplo 472 : trifluoroacetato de 3-[3-(Morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] propanonitrilo



Passo 1: ácido 3-(2-ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazo/-1-il]etil)benzóico

A uma solução de 3-2-ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etilbenzoato de metilo (50 mg, 0,0001 mol) (preparados como no Exemplo 61) em metanol (2 ml, 0,05 mol), hidróxido de lítio (1 mg, 0,0001 mol) em água (1 ml, 0,06 mol) foi adicionado lentamente. Água foi adicionada e também algum 1 N de HCl foi adicionado até a solução era ligeiramente ácida. A camada aquosa foi extraída com acetato de etilo. Os extratos combinados foram secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados para dar ácido 3-(2-ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)benzóico como um resíduo bruto (35 mg, 72,0 %). MS (ES): 489 (M+1).

Passo 2: 3-[3-(Morfo/ine-1-ilcarbonil)fenil]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

A uma solução de ácido 3-(2-ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-

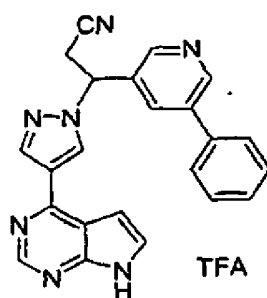
1H-pirazol-1-il]etil)benzóico (40 mg, 0,00008 mol) em DMF (1 ml, 0,01 mol), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-0-(7-azabenzotriazol-1-il)urônio (36 mg, 0,000095 mol) e DIPEA (30 ml, 0,0002 mol) foram adicionados. A reação foi agitada durante 10 minutos e então morfolina (10 mg, 0,00012 mol) foi adicionada e a mistura resultante foi agitada durante 3 horas. Água foi adicionada e o produto foi extraído com acetato de etilo. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 1 N de HCl, salmoura, secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados para dar 3-[3-(morfolina-1-ilcarbonil)fenil]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo como um produto bruto (40 mg, 88 %). MS (ES): 558 (M+1).

Passo 3: trifluoroacetato de 3-[3-(Morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

Utilizando um procedimento análogo a esse do Exemplo 61 para a retirada do grupo protetor SEM, o composto do título foi isolado como um sólido branco amorfo (18 mg, 50 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9,05 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,85 (b, 1H), 7,665 (s, 1H), 7,55- 7,35 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 6,15 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,65-3,4 (m, 6H), 3,25 (m, 2H), 3,05 (m, 1H); MS (ES): 428 (M+1).

Exemplo 482: trifluoroacetato de 3-(5-Fenilpiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo



Passo 1: 3-(5-Fenilpiridin-3-il)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

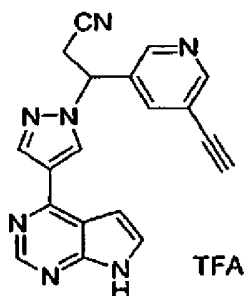
A uma solução de 3-(5-bromopiridin-3-il)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (do Exemplo 429) (60 mg, 0,0001 mol) em 1,4-Dioxano (2 ml, 0,02 mol), ácido fenilborónico (15 mg, 0,00012 mol) e bicarbonato de sódio (30 mg, 0,0003 mol) em água (0,5 ml, 0,03 mol) foram adicionados. A mistura resultante foi desgaseificada utilizando azoto. Tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (10 mg, 0,00001 mol) foi adicionado e azoto foi borbulhado através da reação de novo. A reação foi aquecida a 80°C em banho de óleo durante 1 hora. Água foi adicionada e o produto foi extraído com acetato de etilo. Os extratos combinados foram lavados com cloreto de sódio saturado, secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados para dar 3-(5-fenilpiridin-3-il)-3-[4-(7-[2-(tri- metilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (50 mg, 80 %) como um produto bruto. MS (ES): 522 (M+1).

Passo 2: trifluoroacetato de 3-(5-Fenilpiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo.

Utilizando um procedimento análogo a esse do Exemplo 61 para a retirada do grupo protetor SEM, o composto do título foi isolado como um sólido branco amorfo (20 mg, 40 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO): 9,15 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,85 (b, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,45 (m 2 H), 7,43 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,25 (m 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,0 (m, 1H); MS (ES): 392,1 (M+1)

Exemplo 486: trifluoroacetato de 3-(5-Etetilpiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo



Passo 1: 3-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-5-[(trimetilsilil) etinil]piridin-3-ilpropanonitrilo

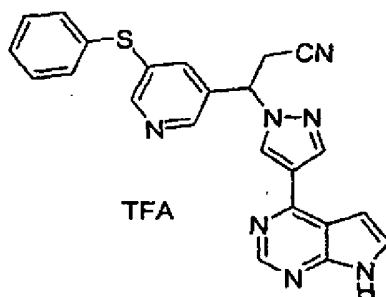
A uma solução de 3-(5-bromopiridin-3-il)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (do Exemplo 429) (0,080 g, 0,00015 mol) em TEA (0,300 ml, 0,00215 mol) foi desgaseificada com azoto, e então iodeto de cobre(I) (0,005 g, 0,00003 mol), (trimetilsilil)acetileno, e cloreto de bis(trifenil-fosfina)paládio(II) foram adicionados. A mistura de reação foi selado num tubo e agitada a temperatura ambiente durante a noite. A solução negra resultante foi dividida em compartimentos entre água (10 ml) e éter etílico. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio saturado, seca em sulfato de magnésio e concentrada a vácuo para dar 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-5-
[(trimetilsilil)etnil]piridin-3-ilpropanonitrilo como um
óleo amarelo (60 mg, 72,6), LCMS (M+1>+:542).

Passo 2: trifluoroacetato de 3-(5-Etnilpiridin-3-il)-3-[4-
(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4il)-1H-pirazol-1-
il]propanonitrilo

3-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-
d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-5-[(trimetilsilil)
etnil]piridin-3-ilpropanonitrilo (0,050 g, 0,000092 mol) foi
dissolvido em DCM (5,0 ml, 0,078 mol) e TFA (2,0 ml, 0,026
mol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente,
durante 90 minutos e foi concentrada a vácuo. O resíduo seco
dissolvido em metanol arrefecido num banho de gelo e uma
solução de hidróxido de potássio (0,482 g, 0,00859 mol) em
metanol (10 ml, 0,2 mol) foi adicionado. A solução de reação
foi agitada durante 30 min foi concentrada e o produto bruto
foi purificado por meio de HPLC preparativa eluindo com um
gradiente de água: ACN com 0,2 % de TFA, para dar o composto
do título como um sólido branco amorfo (15 mg, 35,85 %). LCMS
(M+1)⁺:340, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): ⁵- 12,1 (s, 1H), 9,02
(s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,70 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,00 (s,
1H), 7,80 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,20 (m, 1H), 4,82 (s, 1H),
3,90 (m, 1H), 3,70 (m, 1H).

Exemplo 488: trifluoroacetato de 3-[5-(Feniltio)piridin-3-
il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-
il]propanonitrilo



Passo 1: 3-[5-(Feniltio)piridin-3-il]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

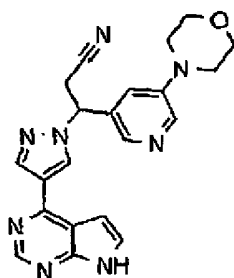
Ao 3-(5-bromopiridin-3-il)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,130 g, 0,000248 mol) do Exemplo 429 Passo 2, em 1,4-Dioxano seco (1,60 ml, 0,0205 mol) foi adicionado DIPEA (0,085 ml, 0,00049 mol). A solução foi desgaseificada com azoto, seguida por adição de (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,007 g, 0,00001 mol), bis(dibenzilidenoacetona)paládio(0) (0,0036 g, 0,0000062 mol), e benzenotiol (0,025 ml, 0,00025 mol). De novo a solução foi purgada com azoto. A mistura de reação num tubo selado foi aquecida até refluxo durante 3h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etilo, lavada com água (2X), salmoura (1X), seca em sulfato de magnésio, filtradas, e o solvente foi evaporado a vácuo. O produto bruto foi triturado com hexano-acetato de etilo 9:1 para proporcionar 3-[5-(feniltio)piridin-3-il]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (110 mg, 80 %). LC/MS (M+H)⁺: m/z = 554,2.

Passo 2: trifluoroacetato de 3-[5-(Feniltio)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

O 3-[5-(feniltio)piridin-3-il]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,110 g, 0,000199 mol) foi dissolvido em DCM (5,0 ml, 0,078 mol) e TFA (2,0 ml, 0,026 mol), e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi retirado a vácuo, e o resíduo resultante foi dissolvido em metanol (5,0 ml, 0,12 mol), e etilenodiamina (0,1 ml, 0,002 mol) foi adicionado. Esta mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi concentrada a vácuo, e o produto bruto foi purificado por LCMS (pH = 2) para proporcionar o composto do título como um sólido amorfo (62 mg, 58,07 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO): ⁵- 12,80 (s), 9,10 (s) 8,87(d), 8,60 (s), 8,50 (s), 8,43 (s), 7,82 (s), 7,78 (m), 7,39 (m), 7,25 (m), 7,18 (d), 6,20 (m), 3,84 (m), 3,70 (m). LC/MS (M+H)⁺: m/z = 424,15

Exemplo 491: 3-(5-Morfolin-4-ilpiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo



Passo 1: 4-(5-Bromopiridin-3-il)morfolina

A uma solução de [3,5-dibromopiridina (1000 mg, 0,004 mol) em 1,4-Dioxano (8 ml, 0,1 mol), morfolina (400 mg, 0,004 mol) e terc-butóxido de sódio (400 mg, 0,004 mol) foram adicionados. A reação foi borbulhada com azoto. Tetrakis (trifenilfosfina) paládio(0) (200 mg, 0,0002 mol) foi adicionado e azoto foi borbulhado ao longo de um par de minutos. A mistura foi

aquecida a 80°C durante a noite. A reação foi deixada que arrefecesse até ta e foi então dividida em compartimentos entre água e acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio saturado, seca em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para dar um resíduo bruto. O produto bruto foi purificado por meio de FCC em sílica gel eluindo com 1:1, EtOAC:Hexano deu para dar 4-(5-bromopiridin-3-il)morfolina como um óleo viscoso (400 mg, 40 %).

¹H RMN (400

MHz, CDCl₃): δ 8,2 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 3,8 (m, 4H), 3,2 (m, 4H).

Passo 2: 5-Morfolin-4-ilnicotinaldeído

Uma solução de 4-(5-bromopiridin-3-il)morfolina (100 mg, 0,0004 mol) em éter (2 ml, 0,02 mol) arrefecida a -78 °C foi tratada com 2,5 M n-butillítio em hexano (0,2 ml) e foi agitada durante 1 h. A esta mistura foi adicionado DMF (0,5 ml, 0,006 mol) gota a gota. A reação foi extinta com água e extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de sódio saturado, secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para dar 5-morfolin-4-ilnicotinaldeído (70 mg, 90 %) como um produto bruto.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,1 (s, 1H), 8,0 (s, 2H), 7,6 (s, 1H), 3,8 (m, 4H), 3,2 (m, 4H).

Passo 3: (2E)-3-(5-Morfolin-4-ilpiridin-3-il)acrilonitrilo

A uma solução de cianometilfosfonato de dietilo (70 mg, 0,0004 mol) em THF (2 ml, 0,02 mol) arrefecida a 0°C foi adicionado 1,0 M terc-butóxido de potássio em THF (0,50 ml) gota a gota. O banho frio foi retirado e a reação foi aquecida até temperatura ambiente ao longo de 30 minutos. A

reação foi arrefecida até 0°C e uma solução de 5-morfolin-4-ilnico-tinaldeído (70 mg, 0,0004 mol) em THF (2 ml, 0,02 mol) foi adicionado gota a gota. A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 4 h, extinta com água e extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de sódio saturado, secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para dar (2E)-3-(5-morfolin-4-ilpiridin-3-il)acrilonitrilo (75 mg, 100 %) como uma mistura de isômeros; LC/MS: 216 (M+1).

Passo 4: 3-(5-Morfolin-4-ilpiridin-3-il)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

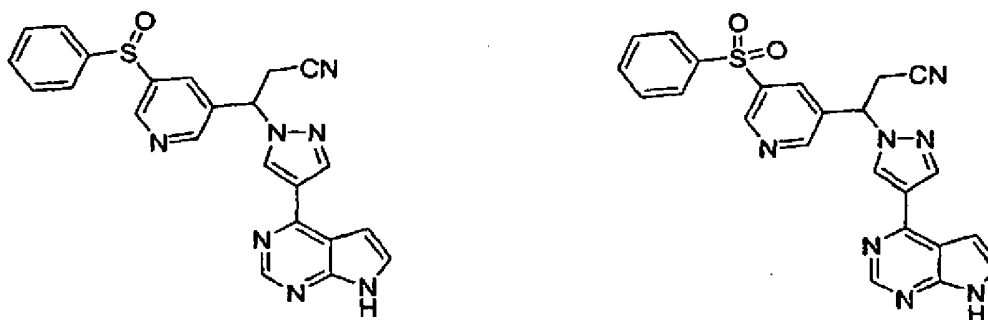
A uma solução de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina (120 mg, 0,00038 mol) em ACN (10 ml, 0,2 mol) e (2E)-3-(5-morfolin-4-ilpiridin-3-il)acrilonitrilo (70 mg, 0,0003 mol) (mistura de isômeros), DBU (50 ml, 0,0003 mol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada durante a noite. A mistura foi dividida em compartimentos entre água e acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de sódio saturado, secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para dar 3-(5-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil) etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (200 mg, 100 %) como um produto bruto; L/MS = 531 (M+1).

Passo 5: 3-(5-Morfolin-4-ilpiridin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo
Utilizando um procedimento análogo ao Exemplo 61 para a retirada do SEM que protege o composto do título foi isolado como um sólido branco amorfo (18 mg, 50 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,8 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,4 (m, 1H), 6,9 (d, 1H), 6 (m, 1H), 3,8 (dd, 1H), 3,7 (m, 4H), 3,6 (dd, 1H), 3,1 (m, 4 H); LC/MS: 401 (M+1).

Exemplo 496: 3-[5-(Fenilsulfinil)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, e

Exemplo 497: 3-[5-(Fenilsulfonil)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo



À solução de trifluoroacetato de 3-[5-(feniltio)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,050 g, 0,000093 mol) do Exemplo 488, Passo 2, em THF (1,0 ml, 0,012 mol) foi adicionado MCPBA (0,022 g, 0,00013 mol) (0,031 g de 77 % em água), num banho de água gelada. A mistura de reação foi agitada durante 1 h a temperatura ambiente. Os produtos brutos foram purificados por LCMS (pH = 10). Dois picos foram colhidos:

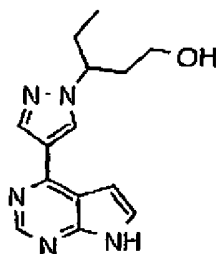
1 - para proporcionar 3-[5-(fenilsulfinil)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

(8 mg, 19,57 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ - 12,1 (s), 8,89 (d), 8,80 (d), 8,70 (s), 8,62 (s), 8,40 (s), 8,19 (s), 7,70 (m), 7,58 (s), 7,42 (m), 6,90 (s), 6,20 (m), 3,82 (m), 3,65 (m). LC/MS (M+H)⁺: m/z = 440,0

2 - para proporcionar 3-[5-(fenilsulfonil)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

(21 mg, 50 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 12,1 (s), 9,10 (s), 8,86 (m), 8,61(s), 8,40 (m), 7,98 (m), 7,62 (m), 7,58 (m), 6,90 (s), 6,20 (m), 3,82 (m), 3,65 (m). LC/MS (M+H) $^+$: m/z = 456,0

Exemplo 498: 3-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentan-1-ol



Passo 1: 3-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4il)-1H pirazol-1-il]pentanal

A uma solução de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina (100 mg, 0,0003 mol) em ACN (2 ml, 0,04 mol) e DBU (50 ml, 0,0003 mol), o (2E)-pent-2-enal (4,0E1 mg, 0,00048 mol) em 1 ml ACN foi adicionado gota a gota. A reação foi agitada durante 1 h, e então água foi adicionada e a mistura resultante extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de sódio saturado, secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para dar o produto bruto como a forma do produto hidratado. LC/MS (M+H) $^+$: m/z = 400.

Passo 2: 3-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4il)-1H-pirazol-1-il]pentan-1-ol

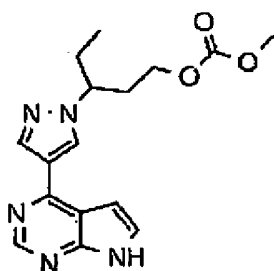
Uma mistura de [3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanal (50 mg, 0,0001 mol) em metanol (2 ml, 0,05 mol) foi tratada com tetrahidroborato de sódio (8 mg, 0,0002 mol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 1 h, e então água foi adicionada e o produto foi extraído com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de sódio saturado, secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para dar o produto desejado como um óleo. LC/MS (M+H)⁺: m/z = 402.

Passo 3:

Utilizando um procedimento análogo ao Exemplo 61 para a retirada do grupo protetor SEM o composto do título foi isolado como um sólido branco amorfo (6 mg, 20 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,65 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,50 (b, 1H), 4,4 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,8-2,0 (m, 3H), 0,7 (t, 3H); LC/MS (M+H)⁺: m/z = 272.

Exemplo 499: 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentilo carbonato de metilo



Passo 1: 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentilo carbonato de metilo

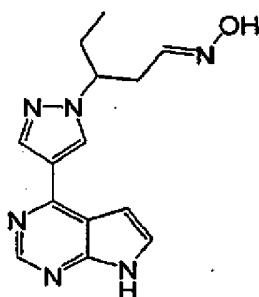
A uma solução de [3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentan-1-ol (50 mg, 0,0001 mol) do Exemplo 498 Passo 2 em piridina (1 ml, 0,01 mol), cloroformato de metilo (30 µl, 0,0003 mol) foi adicionado. A reação foi agitada durante 3 h, água foi adicionada e o produto foi extraído com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas 1 N de HCl, salmoura, seca em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para dar metilo 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentilo carbonato como um resíduo semissólido (30 mg, 50 %). LC/MS (M+H)+: m/z = 460.

Passo 2:

Utilizando um procedimento análogo ao Exemplo 61 para a retirada do SEM que protege o composto do título foi isolado como um sólido branco amorfo (8 mg, 20 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 12,0 (b, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,65 (b, 1H), 7,600 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 0,75 (t, 3H); LC/MS (M+H)+: m/z = 330.

Exemplo 500(a): (1E)-3-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanal oxima



Passo 1: (1E)-3-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanal oxima
A uma solução de 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanal (60 mg, 0,0002 mol) do Exemplo 498, Passo 2 em metanol (2 ml, 0,05 mol) foi adicionado cloridrato de hidroxilamina (16 mg, 0,00022 mol) e bicarbonato de potássio (22 mg, 0,00022 mol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h, água foi adicionada e o produto foi extraído com acetato de etilo. Os extratos combinados foram lavados com cloreto de sódio saturado, secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados para dar (1E)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanal oxima como um resíduo semi-sólido (50 mg, 80 %). LC/MS (M+H)⁺: m/z = 415.

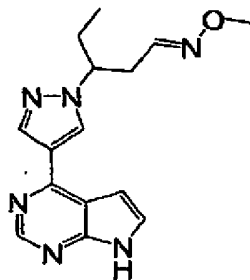
Passo 2:

Utilizando um procedimento análogo ao Exemplo 61 para a retirada do SEM que protege o composto do título foi isolado como um sólido branco amorfo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 12,0 (b, 1H), 8,6 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,1 e 6,5 (t, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 2,6-2,8 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 0,65 (t, 3H); LC/MS (M+H)⁺: m/z = 285.

Exemplo 501 (a): (1E)-3-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanal O-metiloxima, e

Exemplo 502 (a): (1Z)-3-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanal O-metiloxima



Passo 1: (1E)-3-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4il)-1H-pirazol-1-il]pentanal-O-metiloxima e

(1Z)-3-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanal O-metiloxima

A uma solução de 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanal (70 mg, 0,0002 mol) em metanol (2 ml, 0,05 mol) foi adicionado cloridrato de metoxilamina (19 mg, 0,00022 mol) e bicarbonato de potássio (22 mg, 0,00022 mol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h, água foi adicionada e o produto foi extraído com acetato de etilo. Os extratos combinados foram lavados com cloreto de sódio saturado, secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados para dar 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanal O-metiloxima como uma mistura de isómeros (70 mg, 90 %) produto bruto. LC/MS (M+H)⁺: m/z = 429.

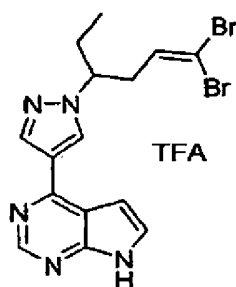
Passo 2:

Utilizando um procedimento análogo ao Exemplo 61 para a retirada do SEM que protege o composto do título foi isolado como um sólido branco amorfo (4 mg, 25 %). Isómero 1,

¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,7 (s, 2H), 8,3 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,0 (s, 1H), 4,6 (m, 1H), 3,3 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 0,8 (t, 3H); LC/S (M+H)⁺: m/z = 299.

Isômero 2 (3 mg, 22 %), ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,7 (s, 2H), 8,3 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,7 (t, 1H), 4,5 (m, 1H), 3,3 (s, 3H), 2,8-3,0 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 0,8 (t, 3H); LC/MS (M+H)⁺: m/z = 299.

Exemplo 503: trifluoroacetato de 4-[1-(4,4-Dibromo-1-etilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina



Passo 1: 4-[1-(4,4-Dibromo-1-etilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A uma solução de 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanal (300 mg, 0,0008 mol) em DCM (4 ml, 0,06 mol) arrefecida a 0 °C, trifetilfosfina (800 mg, 0,003 mol) e tetrabrometo de carbono (500 mg, 0,002 mol) foram adicionados. A reação foi agitada a 0°C durante 10 min, água foi adicionada e extraída com acetato de etilo. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com cloreto de sódio saturado, secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado por meio de prep LC-MS (ACN, água, NH₄OH) para dar 4-[1-(4,4-dibromo-1-etilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina como um sólido amorfo (50 mg, 10 %).

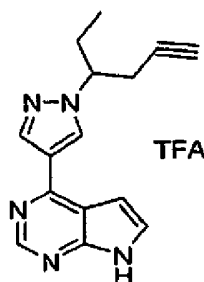
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,9 (s, 2H), 8,4 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (s, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,4 (m, 1H), 5,7 (s, 2H), 4,2 (m, 1H), 3,6 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,0 (m, 5H), LC/MS (M+H)⁺: m/z = 556

Passo 2:

Utilizando um procedimento análogo ao Exemplo 61 para a retirada do SEM que protege o composto do título foi isolado como um sólido branco amorfo (8 mg, 40 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,8 (s, 2H), 8,4 (s, 1H), 7,7 (b, 1H), 7,2 (b, 1H), 6,5 (t, 1H), 4,4 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 0,8 (t, 3H); LC/MS (M+H)⁺: m/z = : 426.

Exemplo 506: trifluoroacetato de 4-[1-(1-Etilbut-3-in-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



Passo 1: 4-[1-(1-Etilbut-3-in-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Uma solução de 4-[1-(4,4-dibromo-1-etilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (20 mg, 0,00004 mol) (do Exemplo 503 Passo 1) em THF (1 ml, 0,01 mol) a -78 °C foi tratada com 2,5 M n-butillítio em hexano (0,032 ml). A mistura foi agitada a -78°C durante 1 h e então a temperatura ambiente durante 1 h. A reação foi extinta com água (1 ml, 0,06 mol) e 1 N de HCl. A reação foi dividida em compartimentos entre água e acetato

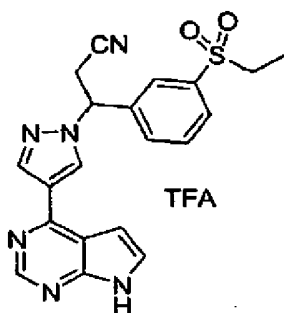
de etilo. O extrato orgânico foi lavado com cloreto de sódio saturado, seco em sulfato de magnésio, filtrado e concentrado para dar 4-[1-(1-etilbut-3-in-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina como um semi-sólido (12 mg, 80 %). LC/MS (M+H)⁺: m/z = 396.

Passo 2:

Utilizando um procedimento análogo ao Exemplo 61 para a retirada do SEM que protege o composto do título foi isolado como um sólido branco amorfo (4 mg, 30 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO): 12,2 (b, 1H), 8,8 (s, 2H), 8,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 4,4 (m, 1H), 2,8 (m, 3H), 1,9 (m, 2H), 0,8 (t, 3H); LC/MS (M+H)⁺: m/z = 266.

Exemplo 516: (R)-3-[3-(Etilsulfonil)fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, e (S)-3-[3-(Etilsulfonil)fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo



Passo 1: 1-Bromo-3-(etiltio)benzeno

Iodoetano (0,46 ml, 0,0058 mol) foi adicionado a uma suspensão de 3-bromotiofenol (0,50 ml, 0,0048 mol), ACN (7,11 ml, 0,136 mol) e carbonato de potássio (2,0 g, 0,014 mol). A reação foi agitada durante 2 h a ta, foi diluída com acetato de etilo e filtrada para eliminar os sólidos. A reação foi

concentrada a vácuo para dar 1-bromo-3-(etiltio) benzeno como um óleo incolor 1,0 g, 100 %

Passo 2: 1-Bromo-3-(etilsulfonil)benzeno

O MCPBA (2,37 g, 10,6 mmol) foi adicionado a uma solução de 1-bromo-3-(etiltio)benzeno (1,00 g, 4,80 mmol) em DCM (10 ml, 156 mmol) arrefecida até 0°C. A reação foi agitada durante 1 h e então foi diluída com água e extraída com acetato de etilo três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas a vácuo. O resíduo bruto resultante foi purificado por meio de cromatografia flash em coluna com um gradiente de hexano: acetato de etilo para dar 1-bromo-3-(etilsulfonil)benzeno como um óleo incolor 1,1 g 92 %,

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,09 (m, 1H), 7,85 (d, 1 H), 7,78 (d, 1H) 7,45 (t, 1H), 3,14 (q, 2H), 1,25 (t, 3H).

Passo 3: (2E & Z)-3-[3-(Etilsufonil)fenil]acrilonitrilo

1-Bromo-3-(etilsulfonil)benzeno (1,3 g, 0,0052 mol) foi dissolvido no DMF (15,0 ml, 0,194 mol) e 2-propenenitrilo (0,68 ml, 0,010 mol), TEA (1,4 ml, 0,010 mol) e trifenilfosfina (0,23 g, 0,00089 mol) foram adicionados. A solução resultante foi desgaseificada com azoto, e acetato de paládio (0,07 g, 0,0003 mol) foi adicionado. De novo a reação foi desgaseificada com azoto e então aquecida até 110°C num tubo selado durante 8 h. A reação foi completa por meio de HPLC, e foi então deixada que arrefecesse até ta e então dividida em compartimentos entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em sulfato de magnésio e concentrada. O produto foi purificado por meio de FCC em sílica gel eluindo com um gradiente de hexano; acetato de etilo para dar (2E&Z)-3-[3-

(etilsulfonil)fenil]acrilonitrilo como um óleo âmbar (1,1 g, 92 %) LC/MS (M+H)+: m/z = 222.

Passo 4: 3-[3-(Etilsulfonil)fenil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

O (2E&Z)-3-[3-(etilsulfonil)fenil]acrilonitrilo (1,0 g, 0,0045 mol) foi combinado com 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,3 g, 0,0041 mol) e DBU (0,61 ml, 0,0041 mol) em ACN (10,0 ml, 0,191 mol) sob azoto a ta. A reação foi agitada a rt durante 24 h. Esta foi dividida em compartimentos entre acetato de etilo e água, e 0,1 N de HCl foi adicionado para ajustar o pH a 7. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos em sulfato de magnésio e concentrados para dar um bruto óleo. O produto foi purificado por meio de FCC em sílica gel eluindo com um gradiente de hexano: acetato de etilo para dar 3-[3-(etilsulfonil)fenil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo como um óleo (1,5 g, 68 %). LC/MS (M+H)+; m/z = 537. O óleo era um recemato, que foi separado por meio de cromatografia quiral em coluna (ChiracelOD-H, eluindo com etanol: metanol: hexano 30:30:40, Rt 13,2 e 17,1 minutos) para dar os dois enantiómeros, cada como um vidro (0,51 g) LC/MS (M+H)+: m/z = 537,

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,89 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,85 (t, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,78-3,42 (m, 4H), 3,18 (m, 2H), 1,35 (t, 3H), 0,97 (t, 2H), 0,05 (s, 9H).

Passo 5:

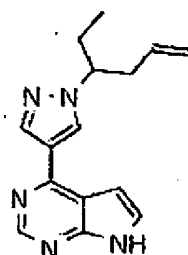
Utilizando um procedimento análogo ao Exemplo 61 para a retirada do grupo protetor SEM os compostos do título foram preparados para dar isómero #1 como um sólido branco amorfo (300 mg, 80 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9,1 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,6-7,9 (m, 4H), 7,1 (s, 1H), 6,3 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,7 (m, 1H) 3,2 (q, 2H), 1,0 (t, 3H); MS(ES) (M+H)⁺: m/z = 407.

Utilizando um procedimento análogo ao Exemplo 61 para a retirada do grupo protetor SEM os compostos do título foram preparados para dar isómero #2 como um sólido branco amorfo (300 mg, 80 %).

^1H NMP (400 MHz, DMSO): δ 9,1 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,6-7,9 (m, 4H), 7,1 (s, 1H), 6,3 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,7 (m, 1H) 3,2 (q, 2H), 1,0 (t, 3H); MS(ES) (M+H)⁺: m/z = 407.

Exemplo 526: 4-[1-(1-Etilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



Passo 1: 4-[1-(1-Etilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina

A uma solução arrefecida com gelo de trifenilfosfônio brometo de metilo (100 mg, 0,0004 mol) em THF (2 ml, 0,02 mol) foi

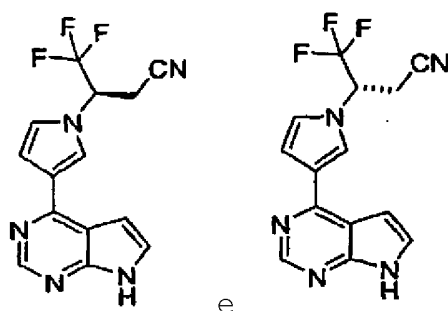
adicionado 0,5 M bis(trimetilsilil)amida de potássio em tolueno (0,8 ml). A mistura foi agitada durante 1 h a 0 °C banho de gelo, e foi então arrefecida até -78 °C e tratada com 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanal (80 mg, 0,0002 mol) (do Exemplo 498). A reação foi agitada a -78 °C e gradualmente foi aquecida até temperatura ambiente durante a noite. A reação foi dividida em compartimentos entre água e acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio saturado, seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para dar 4-[1-(1-etilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina 150 mg como um produto bruto. LC/MS = 398 (M+1).

Passo 2: 4-[1-(1-Etilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Utilizando um procedimento análogo ao Exemplo 61 para a retirada do grupo protector SEM o composto do título foi isolado como um sólido branco amorfo (25 mg, 1 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,6 (s, 2H), 8,2 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 5,8 (m, 1H), 5,0 (dd, 2H), 4,2 (m, 1H), 2,4-2,6 (m, 2H), 1,7-1,9 (m, 2H), 0,6 (t, 3H); LC/MS: 268 (M+1).

Exemplo 500: (3R) - e (3S)-4,4,4-Trifluoro-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]butanonitrilo



Passo 1. 4-Cloro-7-(dietoximatil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina
 Uma mistura de 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina (2,00 g, 0,0130 mol) e ortoformato de etilo (25 ml, 0,15 mol) foi aquecida até refluxo durante 2 horas. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia flash em coluna (eluindo com acetato de etilo/hexanos) para proporcionar o produto desejado (1,13 g, 34 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,63 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 3,77-3,67 (m, 2H), 3,58-3,49 (m, 2H), 1,23 (t, 3H), 1,23 (t, 3H).

Passo 2. 7-(Dietoximatil)-4-(1H-pirrol-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A uma solução desgaseificada de 4-cloro-7-(dietoximatil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,13 g, 0,00442 mol) e ácido 1-(triisopropilsilil)-3-borônico (1,00 g, 0,00374 mol) e carbonato de sódio (0,396 g, 0,00374 mol) em 1,2-dimetoxietano (15 ml) e água (3 ml) foi adicionado tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,22 g, 0,00019 mol). Esta mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, e então foi aquecida até refluxo durante 4 horas. A mistura foi então arrefecida, concentrada, e purificada por meio de cromatografia flash em coluna (eluindo com acetato de etilo/hexanos) para proporcionar um resíduo como um óleo. ACN

foi adicionado ao resíduo, e o produto que precipitou foi retirado por filtração e lavado com uma pequena quantidade de ACN (165 mg, 13 %).

^1H RMN (400 MHz, D_6 -dmsO): δ 11,44 (s 1, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,74-3,65 (m, 2H), 3,59-3,50 (m, 2H), 1,15 (t, 6H); MS(ES): M+H = 287.

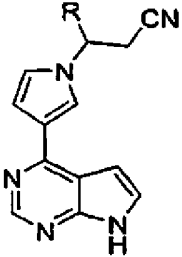
Passo 3.

A uma solução de 7-(dietoximatil)-4-(1H-pirrol-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,125 g, 0,436 mmol) e 4,4,4-trifluorobut-2-enenitrilo (0,0476 ml, 0,480 mmol) em ACN (1 ml) foi adicionado DBU (0,0653 ml, 0,436 mmol). TFA (0,5 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 1 hora. O TFA e solvente foi retirado a vácuo. O resíduo foi purificado por meio de HPLC preparativa/MS ($^{\circ}\text{C}$ -18 eluindo com um gradiente de $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ que contém 0,15 % de NH_4OH) para proporcionar o produto (102 mg, 76 %). Onde for desejado, os enantiômeros foram separados em forma substancialmente pura por meio de HPLC quiral (AD- H, 20 % EtOH/Hexano).

^1H RMN (300 MHz, D_6 -dmsO): δ 12,05 (s 1, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 5,89-5,74 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,66 (dd, 1H); MS(ES): M+H = 306.

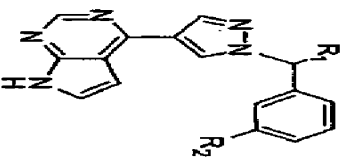
O análogo na Tabela 12 foi preparado em forma racêmica de acordo com o mesmo procedimento, utilizando um aceitador de conjugado diferente e com a exceção de que na adição de conjugado na Passo 3, a reação foi levada a cabo a 40°C durante 3 dias.

Tabela 12

				
Ex. N°.	Nome	R	MS (ES) (M+1)	Método de preparação e separação quiral
501	3-[3-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-, 1H-pirrólo-1-il]butanonitrilo	CH 3	252	Ex. 500, enantiómeros não separados

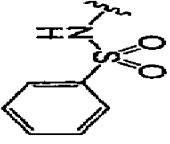
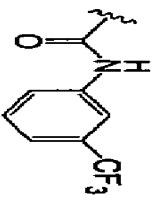
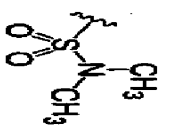
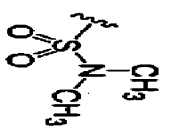
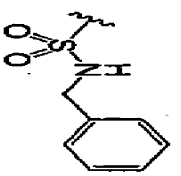
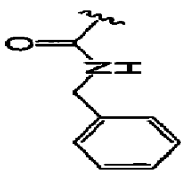
Os seguintes compostos na Tabela 13 foram preparados como é indicado na coluna marcada "Método de Prep." e os pormenores de certos procedimentos sintéticos exemplares são proporcionados seguindo a Tabela 13.

Tabela 13

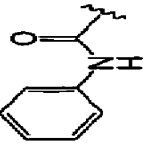
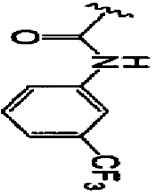
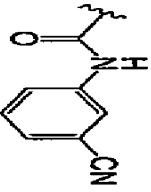
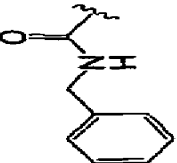
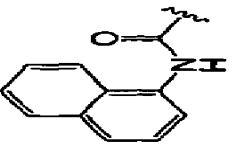


Ex. n°	R ¹	R ²	M+1	Nome	Método de prep.
601	CH ₃ OH		502	N-(3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)]-1H-pirazol-1-il]etil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida	Ex 468
602	H		463	N-(3-([4-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)]-1H-pirazol-1-il]metil)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida	Ex 468
603 ee#1	CH ₃ OH	so ₂ ch ₃	393	3-[3-(metilsulfonil)fenil]-3-[4-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)]-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ex 516
603 ee#2	CH ₃ OH	so ₂ ch ₃	393	3-[3-(metilsulfonil)fenil]-3-[4-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)]-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ex 516

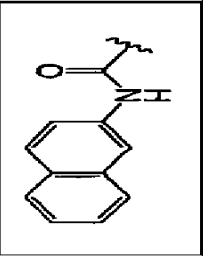
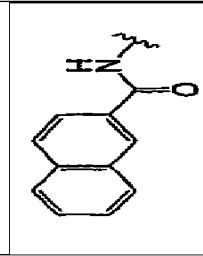
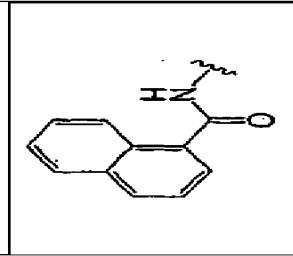
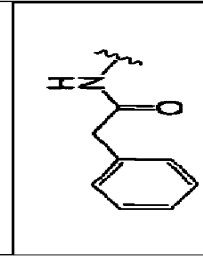
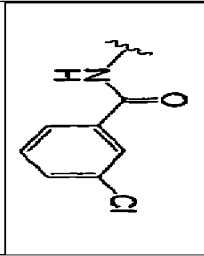
(cont.)

Ex. n°	R ¹	R ₂	M+1	Nome	Método de prep.
604	H		431	N-(3-([4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-11)-1H-pirazol-1-11] metil) fenil)benzeno-sulfonamida	Ex 469
605	H		463	3-([4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-11)-1-H-pirazol-1-11] metil)-N-(3-(trifluoro-metil) fenil)benzamidá	Ex 472
606 ee#1	CH ₃ OH		422	3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-11)-1H-pirazol-1-11] etil)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida	Ex 649
606 ee#2	CH ₃ OH		422	3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-11)-1H-pirazol-1-11] etil)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida	Ex 649
607	CH ₃ OH		484	trifluoroacetato de N-benzil-3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-11)-1H-pirazol-1-11]etil) benzeno-sulfonamida	Ex 649
608	CH ₃ OH		448	N-benzil-3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-11)-1H-pirazol-1-11]etil)-benzamidá	Ex 472

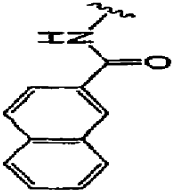
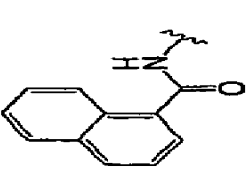
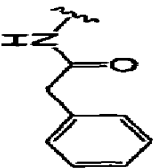
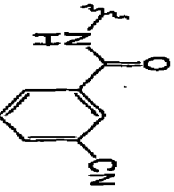
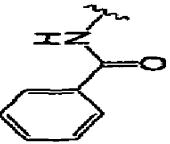
(cont.)

Ex. n°	R ¹	R ₂	M+1	Nome	Método de prep.
609	CH ₂ CN		434	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)]-1H-pirazol-1-il) etil)-N-fenilbenzamida	Ex 472
610	CH ₂ CN		502	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)]-1H-pirazol-1-il) etil)-N-(3-trifluorometil)fenil)-benzamida	Ex 472
611	H		420	N-(3-cianofenil)-3-([4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)]-1H-pirazol-1-il) metil) benzamida	Ex 472
612	H		409	N-benzil-3-([4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)]-1H-pirazol-1-il) metil)benzamida	Ex472
613	H		445	N-1-naftil-3-([4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)]-1H-pirazol-1-il) metil) benzamida	Ex 472

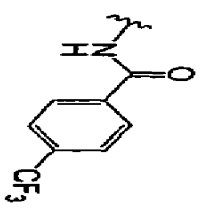
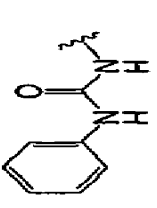
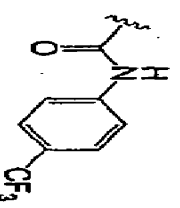
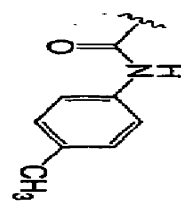
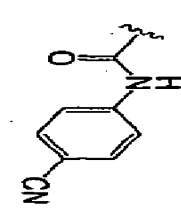
(cont.)

Ex. n°	R ¹	R ₂	M+1	Nome	Método de prep.
614	H		445	N-2-naftil-3-([4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il])-1H-pirazol-1-il] metil)-benzamida	Ex 472
615	H		445	trifluoroacetato de N-(3-([4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il])-1H-pirazol-1-il] metil) fenil)-2-naftamida	Ex 468
616	H		445	trifluoroacetato de N-(3-([4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il])-1H-pirazol-1-il] metil) fenil)-1-naftamida	Ex 468
617	H		409	trifluoroacetato de 2-fenil-N-(3-([4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il])-1H-pirazol-1-il] metil)-fenil)acetamida	Ex 468
618	H		429	trifluoroacetato de 3-cloro-N-(3-([4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il])-1H-pirazol-1-il] metil)fenil)-benzamida	Ex 468

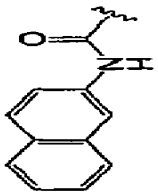
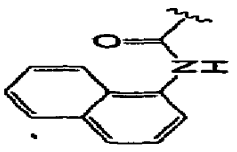
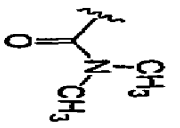
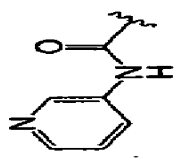
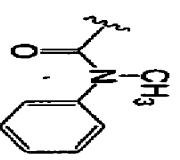
(cont.)

Ex. n°	R ¹	R ²	M+1	Nome	Método de prep.
619	CH ₂ CN		484	trifluoroacetato de N-(3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}fenil)-2-naftamida	Ex 468
620	CH ₂ CN		484	trifluoroacetato de N-(3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}fenil)-1-naftamida	Ex 468
621	CH ₂ CN		448	trifluoroacetato de N-(3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}fenil)-2-fenilacetamida	Ex 468
622	CH ₂ CN		459	trifluoroacetato de 3-ciano-N-(3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil} fenil)benzamida	Ex 468
623	CH ₂ CN		434	trifluoroacetato de N-(3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}fenil)benzamida	Ex 468

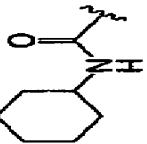
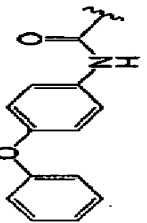
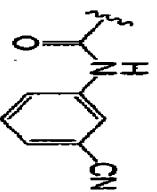
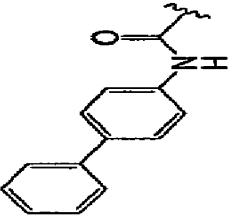
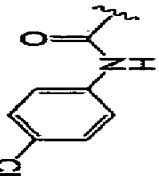
(cont.)

Ex. n°	R ¹	R ₂	M+1	Nome	Método de prep.
624	CH ₂ CN		502	trifluoroacetato de N-(3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)fenil)-4-(trifluorometil)benzamida	Ex 468
625	CH ₂ CN		449	trifluoroacetato de N-(3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)fenil)-N'-fenilureia	Ex 480
626	CH ₂ CN		502	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)-N-(4-(trifluorometil)fenil)-benzamida	Ex 472
627	CH ₂ CN		448	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)-N-(4-metilfenil)benzamida	Ex 472
628	CH ₂ CN		459	trifluoroacetato de N-(4-cianofenil)-3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)benzamida	Ex 472

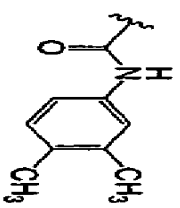
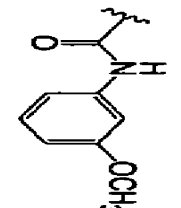
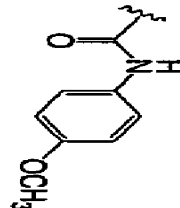
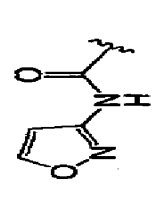
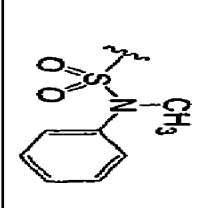
(cont.)

Ex. n°	R ¹	R ₂	M+1	Nome	Método de prep.
629	CH ₂ OH		484	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrólo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] etil)-N-2-naftilbenzamida	Ex 472
630	CH ₂ OH		484	trifluoroacetato sw 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrólo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] etil)-N-1-naftilbenzamida	Ex 472
631	CH ₂ OH		386	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrólo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] etil)-N,N-dimetilbenzamida	Ex 472
632	CH ₂ OH		435	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrólo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] etil)-N-piridin-3-ilbenzamida	Ex 472
633	CH ₂ OH		448	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrólo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1 H-pirazol-1-il] etil)-N-metil-N-fenilbenzamida	Ex 472

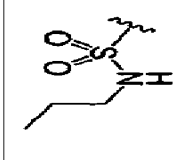
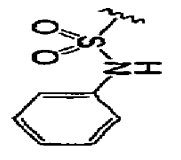
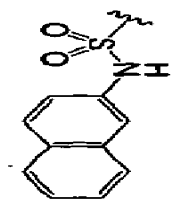
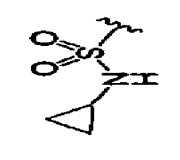
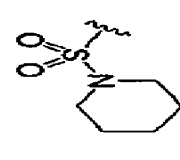
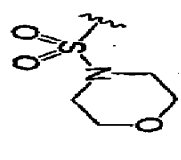
(cont.)

Ex. n°	R ¹	R ₂	M+1	Nome	Método de prep.
634	CH ₂ CN		440	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] etil)-N-ciclohexilbenzamida	Ex 472
635	CH ₂ CN		526	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] etil)-N-(4-fenoxifenil)benzamida	Ex 472
636	CH ₂ CN		459	trifluoroacetato de N-(3-cianofenil)-3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] etil)benzamida	Ex 472
637	CH ₂ CN		510	trifluoroacetato de N-bifenil-4-il-3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] etil)benzamida	Ex 472
638	CH ₂ CN		468	trifluoroacetato de N-(4-clorofenil)-3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] etil)benzamida	Ex 472

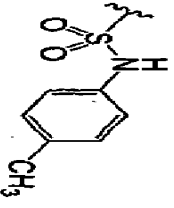
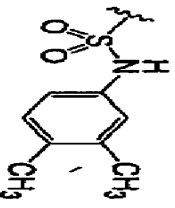
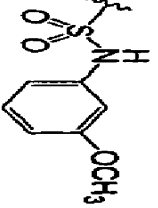
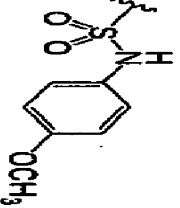
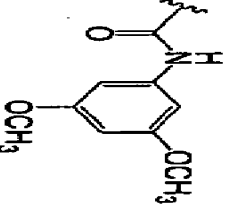
(cont.)

Ex. n°	R ¹	R ₂	M+1	Nome	Método de prep.
639	CH ₂ OH		462	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo-[2,3-d]pirimidin-4-il)]-1H-pirazol-1-il] etil)-N-(3,4-dimetilfenil)benzamida	Ex 472
640	CH ₂ OH		464	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo-[2,3-d]pirimidin-4-il)]-1H-pirazol-1-il] etil)-N-(3-metoxifenil)benzamida	Ex 472
641	CH ₂ OH		464	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo-[2,3-d]pirimidin-4-il)]-1H-pirazol-1-il] etil)-N-(4-metoxifenil)benzamida	Ex 472
642	CH ₂ OH		425	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo-[2,3-d]pirimidin-4-il)]-1H-pirazol-1-il] etil)-N-1-isoxazol-3-ilbenzamida	Ex 472
643	CH ₂ OH		484	3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo-[2,3-d]pirimidin-4-il)]-1H-pirazol-1-il] etil)-N-metil-N-fenilbenzenosulfonamida	Ex 649

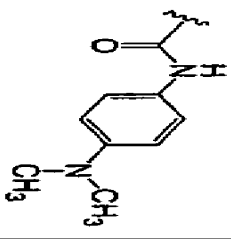
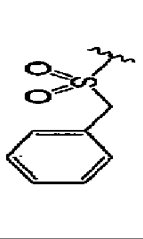
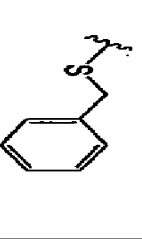
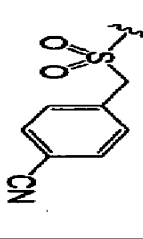
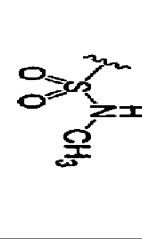
(cont.)

Ex. n°	R ¹	R ₂	M+1	Nome	Método de prep.
644	CH ₂ CN		436	3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-11)-1H-pirazol-1-11] etil)-N-propilbenzenosulfonamida	Ex 649
645	CH ₂ CN		470	3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pimidin-4-11)-1H-pirazol-1-11] etil)-N-fenilbenzenosulfonamida	Ex 649
646	CH ₂ CN		520	3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-11)-1H-pirazol-1-11] etil)-N-2-naftilbenzeno-sulfonamida	Ex 649
647	CH ₂ CN		434	3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-11)-1H-pirazol-1-11] etil)-N-ciclopropilbenzeno-sulfonamida	Ex 649
648	CH ₂ CN		462	3-[3-(piperidin-1-ilsulfonil)-fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-11)-1H-pirazol-1-11]propanonitrilo	Ex 649
649	CH ₂ CN		464	3-[3-(morfolin-4-ilsulfonil)-Fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-11)-1H-pirazol-1-11]propanonitrilo	Ex 649

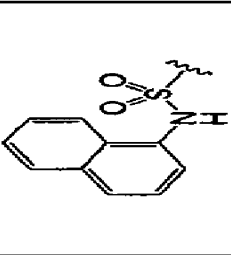
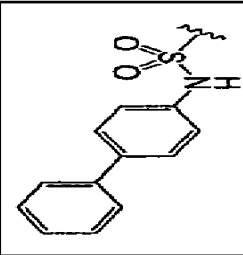
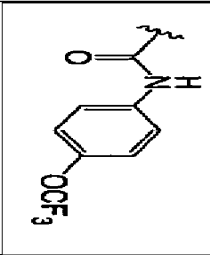
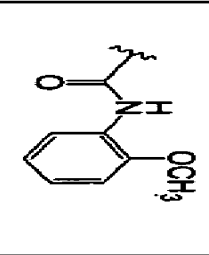
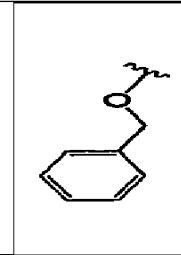
(cont.)

Ex. n°	R ¹	R ²	M+1	Nome	Método de prep.
650	CH ₂ CN		484	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] etil]-N-(4-metilfenil)benzeno-sulfonamida	Ex 649
651	CH ₂ CN		498	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] etil]-N-(3,4-dimetilfenil)benzeno-sulfonamida	Ex 649
652	CH ₂ CN		500	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] etil]-N-(3-metoxifenil)benzeno-sulfonamida	Ex 649
653	CH ₂ CN		500	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] etil]-N-(4-metoxifenil)benzeno-sulfonamida	Ex 649
654	CH ₂ CN		494	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] etil]-N-(3,5-dimetoxifenil)benzamida	Ex 472

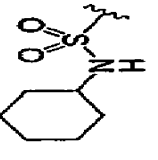
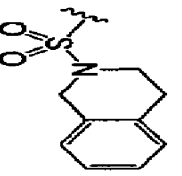
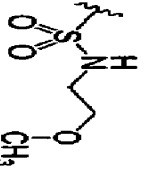
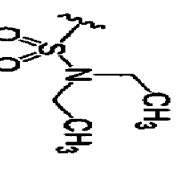
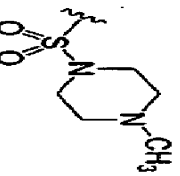
(cont.)

Ex. n°	R ¹	R ₂	M+1	Nome	Método de prep.
655	CH ₂ CN		477	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo [2,3-d]pirimidin-4-il)]-1H-pirazol-1-il] etil)-N-(4-(dimetilamino) fenil]-benzamida	Ex 472
656	CH ₂ CN		469	3-[3-(benzilsulfonil) fenil]-3-[4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)]-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ex 516
657	CH ₂ CN		437	3-[3-(benzilitio) fenil]-3-[4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)]-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ex 514
658	CH ₂ CN		494	4-[[[3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)]-1H-pirazol-1-il] etil] fenil]-sulfonil]metil]benzonitrilo	Ex 516
659	CH ₂ CN		408	3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo [2,3-d]pirimidin-4-il)]-1H-pirazol-1-il]etil) -N-metil-benzenosulfonamida	Ex 649

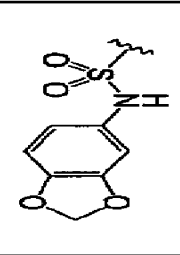
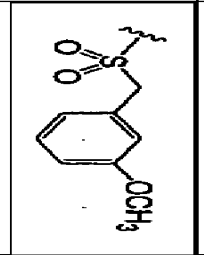
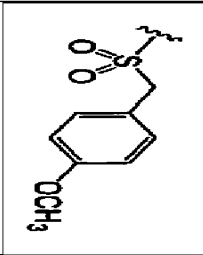
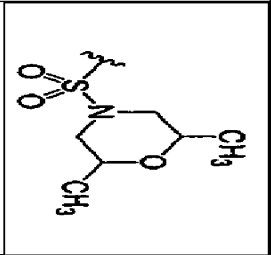
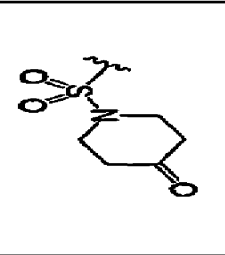
(cont.)

Ex. n°	R ¹	R ₂	M+1	Nome	Método de prep.
660	CH ₂ CN		520	3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirroló-[2,3-d]pirimidín-4-il)-1H-pirazól-1-il] etil)-N-1-naftilbenzenosulfonamida	Ex 649
661	CH ₂ CN		546	N-bifenil-4-il-3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirroló-[2,3-d]pirimidín-4-il)-1H-pirazól-1-il] etil)-benzenosulfonamida	Ex 649
662	CH ₂ CN		518	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirroló-[2,3-d]pirimidín-4-il)-1H-pirazól-1-il] etil)-N-[4-(trifluorometoxi) fenil]-benzamida	Ex 472
663	CH ₂ CN		464	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirroló-[2,3-d]pirimidín-4-il)-1H-pirazól-1-il] etil)-N-(2-metoxifenil)benzamida	Ex 472
664	CH ₂ CN		421	3-[3-(benziloxi)fenil]-3-[4-(7H-pirroló-[2,3-d]pirimidín-4-il)-1H-pirazól-1-il]-propanonitrilo	Ex 514

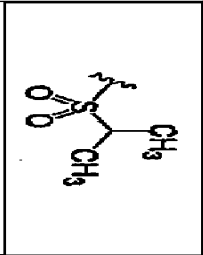
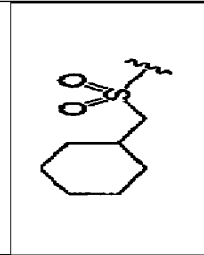
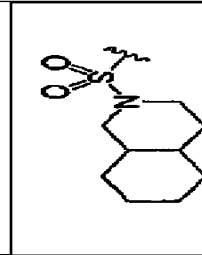
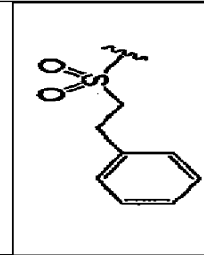
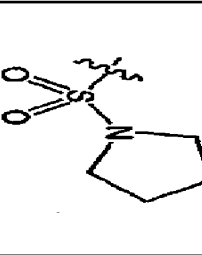
(cont.)

Ex. n°	R ¹	R ²	M+1	Nome	Método de prep.
665	CH ₂ OH		476	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrol- [2,3-d]pirimidin-4-il)]-1H-pirazol-1-il] etil] N-ciclohexilbenzenosulfonamida	Ex 649
666	CH ₂ OH		510	trifluoroacetato de 3-[3-(3,4-dihidroisoquinolin-2 (1H)-il)sulfonil]fenil]-3-[4-(7H-pirrol- [2,3-d]pirimidin-4-il)]-1H-pirazol-1-il]propano-nitrilo	Ex 649
667	CH ₂ OH		452	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrol- [2,3-d]pirimidin-4-il)]-1H-pirazol-1-il] etil] N-(2-metoxietil)benzeno-sulfonamida	Ex 649
668	CH ₂ OH		450	3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrol- [2,3-d]pirimidin-4-il)]-1H-pirazol-1-il] etil] N,N-dietilbenzenosulfonamida	Ex 649
669	CH ₂ OH		491	3-[3-[(4-etil)piperazin-1-il]-sulfonil]fenil]-3-[4-(7H-pirrol- [2,3-d]pirimidin-4-il)]-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 649

(cont.)

Ex. n°	R ¹	R ₂	M+1	Nome	Método de prep.
670	CH ₂ OH		514	N-1,3-benzodioxol-5-il-3-(2-clano-1-[4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]benzenosulfonamida	Ex 649
671	CH ₂ OH		499	3-(3-[(3-metoxibenzil)-sulfonil]fenil)-3-[4-(7H-pirrololo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ex 516
672	CH ₂ OH		499	3-(3-[(4-metoxibenzil)-sulfonil]fenil)-3-[4-(7H-pirrololo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ex 516
673	CH ₂ OH		492	3-(3-[(2,6-dimetilmorfolin-4-il)sulfonil]fenil)-3-[4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanonitrilo	Ex 649
674	CH ₂ OH		476	trifluoroacetato de 3-(3-[(4-oxopiperidin-1-il)-sulfonil]fenil)-3-[4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 649

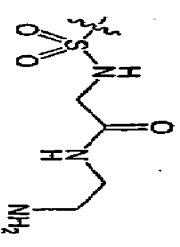
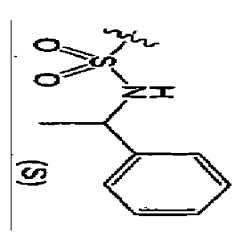
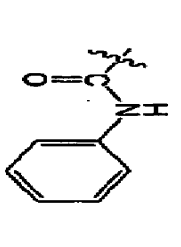
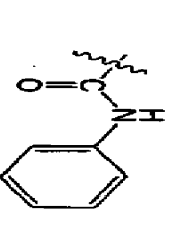
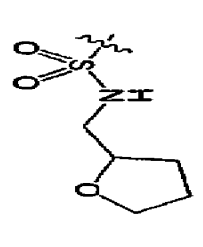
(cont.)

Ex. n°	R ¹	R ₂	M+1	Nome	Método de prep.
675	CH ₂ CN		421	trifluoroacetato de 3-[3-(isopropilsulfonil)fenil]-3-[4-(7H-pirroló[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1-H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 516
676	CH ₂ CN		475	trifluoroacetato de 3-[3-[(cicloheximetil)-sulfonil]fenil]-3-[4-(7H-pirroló[2,3-d] pirimidin-4-il)-1Hpirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 516
677	CH ₂ CN		516	trifluoroacetato de 3-[3-(octahidroisquinolin-2(1H)-ilsulfonil)fenil]-3-[4-(7H-pirroló [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propano-nitrilo	Ex 649
678	CH ₂ CN		483	trifluoroacetato de 3-[3-[(2-feniletil)-sulfonil]fenil]-3-[4-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 516
679	CH ₂ CN		448	3-[3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-fenil]-3-[4-(7H-pirroló[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 649

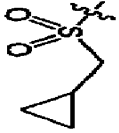
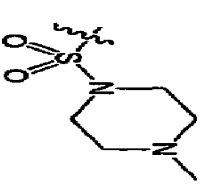
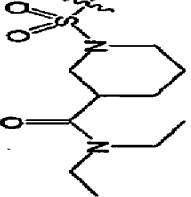

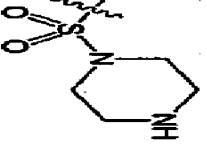
(cont.)

Ex. n°	R ¹	R ²	M+1	Nome	Método de prep.
680	CH ₂ CN		498	N-benzil-3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-11)-1H-pirazol-1-11]etil)-N-metilbenzenosulfonamida	Ex 649
681	CH ₂ CN		494	3-([(3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-11)-1H-pirazol-1-11]etil)-fenil)sulfonil]metil)-benzonitrilo	Ex 516
682	CH ₂ CN		519	3-(3-[(2-naftilmetil)sulfonil]fenil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-11)-1H-pirazol-1-11]propanonitrilo	Ex 516
683	CH ₂ CN		483	3-(3-[(1-feniletil)sulfonil]fenil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-11)-1H-pirazol-1-11]propanonitrilo	Ex 516
684	CH ₂ CN		507	3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-11)-1H-pirazol-1-11]etil)-N-(2-morfolin-4-iletil)-benzenosulfonamida	Ex 649


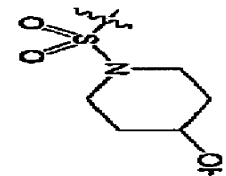
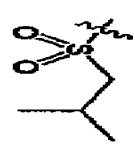
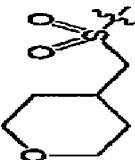

(cont.)

Ex. n°	R ¹	R ²	M+1	Nome	Método de prep.
685	CH ₂ CN		494	N-(2-aminoetil)-2-([(3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo [2,3-d]pirimidin-4-11)-1H-pirazol-1-1]etil}fenil)sulfonil]-amino)acetamida	Ex. 649
686	CH ₂ CN		498	3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo [2,3-d]pirimidin-4-11)-1H-pirazol-1-1]etil)-N-[(1S)-1-feniletil]benzenosulfonamida	Ex. 649
687 ee#1	CH ₂ CN		434	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo [2,3-d]pirimidin-4-11)-1H-pirazol-1-1]etil)-N-fenil-benzamida	Ex. 472
687 ee#2	CH ₂ CN		434	trifluoroacetato de 3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo [2,3-d]pirimidin-4-11)-1H-pirazol-1-1]etil)-N-fenil-benzamida	Ex. 472
688	CH ₂ CN		478	3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrololo [2,3-d]pirimidin-4-11)-1H-pirazol-1-1]etil)-N-(tetrahidrofurano-2-11-metil)benzenosulfonamida	Ex. 472

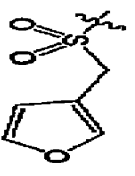
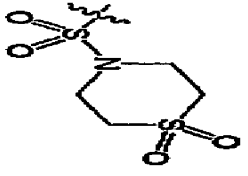
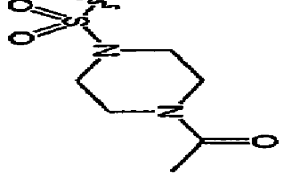
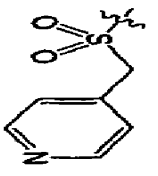
(cont.)

Ex. n°	R ¹	R ₂	M+1	Nome	Método de prep.
689	CH ₂ OH		433	trifluoroacetato de 3-[3-[(ciclopropilmetil) sulfoni]fenil]-3-[4-(7H-pirrolol[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 516
690	CH ₂ OH		477	3-[3-[(4-metilpiperazin-1-il) - sulfoni]fenil]-3-[4-(7H-pirrolol[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 472
691	CH ₂ OH		561	1-[(3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolol-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] etil)-fenil)sulfoni]-N,N-dietil-piperidina-3-carboxamida	Ex 472
692	CH ₂ OH		496	3-[3-[(1-òxidioriomorfolin-4-il)sulfoni]fenil]-3-[4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 472
693	CH ₂ OH		463	3-[3-(piperazin-1-ilsulfoni)-fenil]-3-[4 7H-pirrolol[2,3-d] pirimidin- 4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 472

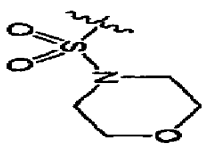

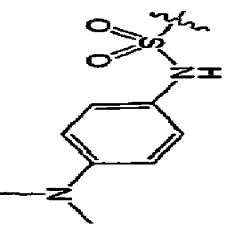
(cont.)

Ex. n°	R ¹	R ₂	M+1	Nome	Método de prep.
694	CH ₂ OH		480	3-[4-(7H-pirrololo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1 H-pirazol-1-il] - 3-[3-(tiomorfolin-il-sulfonil)fenil]propanonitrilo	Ex 472
695	CH ₂ OH		478	trifluoroacetato de 3-[3-[(4-hidroxi-piperidin-1-il)-sulfonil]fenil]-3-[4-(7H-pirrololo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 472
696	CH ₂ OH		435	trifluoroacetato de 3-[3-(isobutil-sulfonil)fenil]-3-[4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-γ)-1H-pirazol-1-il]propano-nitrilo	Ex 516
697	CH ₂ OH		477	trifluoroacetato de 3-[4-(7H-pirrololo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-[3] (tetrahidro-2 h-piran-4-ilmeril) sulfonil]-fenilo propanonitrilo	Ex 516
698	CH ₂ OH		437	trifluoroacetato de 3-[3-[(2-metoxietil) sulfonil]fenil]-3-[4-(7H-pirrololo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 516

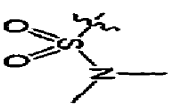
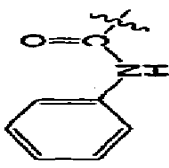
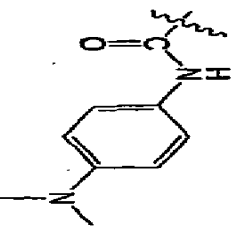
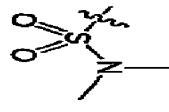
(cont.)

Ex. n°	R ¹	R ²	M+1	Nome	Método de prep.
699	CH ₂ OH		459	trifluoroacetato de 3-[3-[(3-furilmetil)sulfonil]-fenil]-3-[4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 516
700	CH ₂ OH		512	3-[3-[(1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)sulfonil]fenil]-3-[4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 649
701	CH ₂ OH		505	3-[3-[(4-acetil)piperazin-1-il]-sulfonil]fenil]-3-[4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 649
702	CH ₂ OH		470	3-[3-[(piridin-4-il metil) - sulfonil]fenil]-3-[4-(7H-pirrolol[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	Ex 516
703	CH ₂ C = CH	H	314	trifluoroacetato de 4-[1-(1Fenilbut-3-in-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina	Ex 705

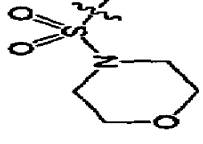
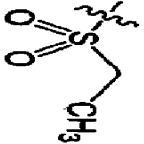
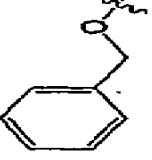
(cont.)

Ex. n°	R ¹	R ²	M+1	Nome	Método de prep.
704	CH ₂ C = CH		463	4-(1-(1-(3-(morfolin-4-il-sulfonyl)fenil)but-3-in-1-il)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina	Ex 705
705	CH ₂ C = CH	CN	339	trifluoroacetato de 3-(1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-in-1-il)benzonitrilo	Ex 705
706	CH ₂ C = CH	CH = O	342	trifluoroacetato de 3-(1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-in-1-il)benzaldeído	Ex 706
707	CH ₂ OOCCH ₃	CN	373	trifluoroacetato de metil[3-(3-cianofenil)-3-[4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanoato	Ex 712
708	CH ₂ C = CH		421	trifluoroacetato de N,N-dimetil-3-(1-[4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1-H-pirazol-1-il]but-3-in-1-il)-benzenosulfonamida	Ex 705
709	CH ₂ CN		513	3-(2-ciano-1-[4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1-H-pirazol-1-il]etil)-N-[4-(dimetilamino)fenil]-benzenosulfonamida	Ex 649

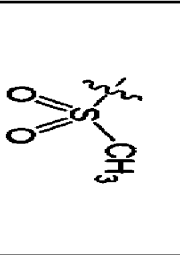
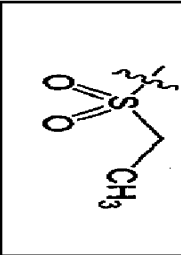
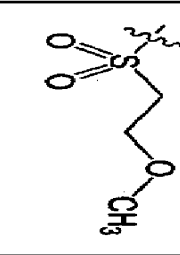
(cont.)

Ex. n°	R ¹	R ²	M+1	Nome	Método de prep.
710	CH ₂ CH ₂ -OCH ₃		441	trifluoroacetato de 3-(3-metoxi-1-[4-(7H-pirrólo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida	Ex 712
711	CH ₂ C = CH		433	trifluoroacetato de N-fenil-3-[1-[4-(7H-pirrólo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-in-1-il]-benzamida	Ex 705
712	CH ₂ CH ₂ -OCH ₃	H	334	trifluoroacetato de 4-[1-(3-metoxi-1-fenil-propil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrólo[2,3-d] pirimidina	Ex 712
713	CH ₂ C = CH		476	trifluoroacetato de N-[4-(dimetilamino)fenil]-3-[1-[4-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-in-1-il]benzamida	Ex 705
714	CH ₂ CH ₂ OH		427	trifluoroacetato de 3-(3-hidróxi-1-[4-(7H-pirrólo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propil)-N,N-dimetilbenzenossulfonamida	Ex 712
715	CH ₂ -CH = CH ₂	CN	341	trifluoroacetato de 3-[1-[4-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-en-1-il]benzonitrilo	Ex 715

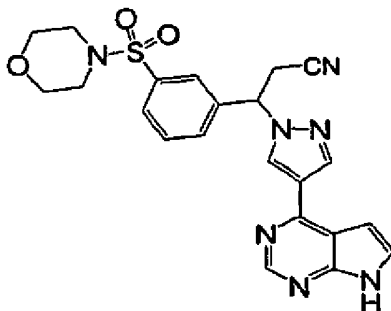
(cont.)

Ex. n°	R ¹	R ₂	M+1	Nome	Método de prep.
716	CH ₂ -CH = CH ₂	Br	394, 396	4-(1-[1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina trifluoroacetato	Ex 716
717	CH ₂ CH -CF ₂	CN	377	3-(4,4-difluoro-1-[4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]but-3-en-1-il]-benzonitrilo	Ex 717
718	CH ₂ CH = CF ₂		501	trifluoroacetato de 4-(1-(4,4-difluoro-1-[3-(morfolin-4-il-sulfonil)-fenil]but-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina	Ex 717
719	CH ₂ CH = CF ₂		444	trifluoroacetato de 4-(1-[1-[3-(etil-sulfonil)-fenil]-trifluoroacetato de 4-(1-[1-[3-(benziloxi)fenil]-4,4-difluorobut-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina	Ex 717
720	CH ₂ CH = CF ₂		458	trifluoroacetato de 4-(1-[1-[3-(benziloxi)fenil]-4,4-difluorobut-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina	Ex 717
721	CH ₂ OCH ₃	H	320	4-[1-(2-metoxi-1-feniletil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina	Ex 712

(cont.)

Ex. n°	R ¹	R ₂	M+1	Nome	Método de prep.
722	CH ₂ CH = CF ₂		430	trifluoroacetato de 4-(1-(4,4-difluoro-1-[3-(metil-sulfonil)]but-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrol- [2,3-d]pirimidina	Ex 717
723	H	CN	301	3-([4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1 H-pirazol-1-il] metil) benzonitrilo	Ex 250
724	CH ₂ CH ₂ CH ₃	cn	343	3-[1-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butil] benzonitrilo	Ex 250
725	CH ₂ CH ₂ CH ₂		446	trifluoroacetato de 4-(1-[1-[3-(etil-sulfonil)-fenil]-4,4-difluorobutil]-1H-pirazol-4-il) - 7H-pirrol-2,3-d] -pirimidina	Ex 717
726	CH ₂ CH -CF ₂		474	trifluoroacetato de 4-[1-(4,4-difluoro-1-[3-[(2-metoxietil)sulfonil]fenil]-but-3-en-1-il) - 1 H-pirazol-4-il]-7H-pirrol- [2,3-d]pirimidina	Ex 717

Exemplo 649: 3-[3-(Morfolin-4-ilsulfonil)fenil]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]primidin-4-il)-1H-pirazoM-il]propanonitrilo



Passo 1: 4-[(3-Bromofenil)sulfonil]morfolina

Morfolina (0,19 ml, 0,0022 mol) em 1,0 ml de THF foi adicionada gota a gota a uma solução de cloreto de 3-bromobenzenossulfonilo (0,3 ml, 0,002 mol) e TEA (0,30 ml, 0,0022 mol) em seco 4,0 ml de THF arrefecida num banho de gelo. A mistura de reação foi agitada durante a noite a temperatura ambiente e foi então dividida em compartimentos entre 0,05 N de HCl e acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água (2X), e salmoura (1X), e foi então seca em sulfato de magnésio anidro, filtrada e então foi concentrada a vácuo para dar 4-[(3-bromofenil)sulfonil]morfolina como um produto branco cristalino (470 mg, 78 %). LCMS (M+H)⁺: m/z = 306, 308.

Passo 2: (2E&Z)-3-[3-(Morfolin-4-ilsumonil)fenilacrilonitrilo

A 4-[(3-bromofenil)sulfonil]morfolina (0,250 g, 0,000816 mol) foi dissolvida em DMF seca (2,5 ml, 0,032 mol) e a mistura foi desgaseificada utilizando uma corrente de azoto. A esta mistura foi adicionado TEA (0,23 ml, 0,0016 mol), 2-propenenitrilo (0,11 ml, 0,0016 mol), acetato de paládio (0,011 g, 0,000049 mol), e trifenilfosfina (0,0364

g, 0,000139 mol) e de novo a mistura foi desgaseificada com azoto. A mistura de reação num tubo selado foi aquecido a 110 °C durante 16 horas. A mistura de reação, após o arrefecimento até a temperatura ambiente, foi dividida em compartimentos entre 0,05N HCl e acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água (2X), e salmoura (1X), seca em sulfato de magnésio anidro, filtrada, e concentrada a vácuo, para dar (2E&Z)-3-[3-(morfolin-4-il-sulfonil)fenil]acrilonitrilo como um óleo (0,240 g, 85 %) que foi uma mistura de isómeros cis e trans. LCMS (M+H)⁺: m/z = 279.

Passo 3: 3-[3-(Morfolin-4-ilsulfonil)fenil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

A uma mistura de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina (0,100 g, 0,000317 mol) e (2E&Z)-3-[3-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]acrilonitrilo (0,097 g, 0,00035 mol) em seco ACN (2,0 ml, 0,038 mol) foi adicionado DBU (0,095 ml, 0,00063 mol), e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi então diluída com água e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica combinada foi lavada com água (2X), e salmoura (1X), seca em sulfato de magnésio, filtrada e então concentrada a vácuo para dar o produto bruto. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel flash em coluna utilizando acetato de etilo-hexanos (6:4) como um eluente para dar 3-[3-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-

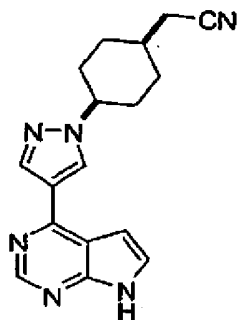
il]propanonitrilo como um óleo viscoso (62 mg, 32,94 %).
LCMS (M+H)+: m/z = 594

Passo 4:

Utilizando um procedimento análogo ao Exemplo 61 para a retirada do SEM que protege o composto do título foi isolado como um sólido branco amorfo (30 mg, 63,84 %. LCMS (M+H)+: m/z = 464,

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,88 (s), 8,62 (s), 8,1(s), 7,78(m), 7,70 (m), 7,58(m), 6,95(m), 6,20 (m), 3,84(m), 3,70 (m), 3,45(m), 2,78(m).

Exemplo 679: cis-4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexil-acetonitrilo



Passo 1: 4-(Hidroximatil)ciclohexanol.

4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (2,0 g, 0,012 mol) foi dissolvido em éter (20,0 ml) e foi então arrefecido a 0°C na mistura foi adicionado 1 M tetrahydroaluminato de lítio em éter (20 ml) e a mistura resultante foi agitada a 0°C durante 2 horas. A reação foi extinta com água (2 ml) e 1 N de NaOH (2 ml) e éter foi adicionado (100 ml). Os sólidos precipitados foram retirados por filtração e o resíduo foi utilizado na seguinte reação. ¹H RMN (CDCl₃): 8 4,02 e 3,75

(m, 1H), 3,45-3,61 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,52-1,80 (m, 2H), 1,44 (m, 1H), 1,32 (m, 2H), 1,03 (m, 1H).

Passo 2: 4-[(Tritiloxi)metil]ciclohexanol.

4-(Hdroximatil)ciclohexanol (2,0 g, 0,015 mol) foi dissolvido em piridina (15,0 ml) e a mistura foi arrefecida até 0°C. à reação foi adicionado cloreto de trifenilmetilo (4,7 g, 0,017 mol) e a mistura resultante foi agitada a 0°C durante 2 horas e a 25 °C durante 16 horas. A reação foi então concentrada utilizando um evaporador giratório, e o concentrado foi extraído com acetato de etilo. Os extratos orgânicos foram lavados com água, saturado NaCl, secas (MgSO₄) e então concentrados a vácuo. A reação foi submetida a cromatografia em sílica gel utilizando 30 % EtOAc/hexanos para dar o isómero cis (0,74 g)

¹H RMN (CDCl₃): 8 7,52 (m, 6H), 7,27 (m, 9H), 3,98 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 1,21-1,68 (m, 9H); e o isómero trans (2,72 g) ¹H RMN (CDCl₃): 8 7,44 (m, 6H), 7,20-7,31 (m, 9H), 3,54 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 1. 98 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 0,99-1,37 (m, 4H).

Passo 3: trans-4-[(Tritiloxi)metil]ciclohexilo metanossulfonato.

trans-4-[(Tritiloxi)metil]ciclohexanol (2,72 g, 0,00730 mol) foi dissolvido em clorofórmio (30,0 ml) e a mistura foi arrefecida a 0°C A esta mistura foi adicionado TEA (1,4 ml, 0,010 mol) e cloreto de metanossulfonilo (0,68 ml, 0,0088 mol) e a mistura resultante foi agitada a 0°C durante 2 horas A reação foi então extraído com acetato de etilo e os extratos orgânicos foram lavados com água,

saturado NaCl, secas (MgSO₄) e os concentrados a vácuo. ¹H RMN (CDCl₃): 8 7,43 (m, 6H), 7,20-7,31 (m, 9H), 4,57 (m, 1H), 3,00 (m, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,09-1,60 (m, 5H).

Passo 4: 7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-4-(1-cis-4-[(tritoloxi)metil]ciclohexil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina.

4-(1H-Pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,5 g, 0,0048 mol) foi misturados com hidreto de sódio (0,34 g, 0,0086 mol) e trans-4-[(tritoloxi)metil]ciclohexilo metanossulfonato (3,00 g, 0,00666 mol) e a mistura foi arrefecida até -78°C. A esta mistura foi adicionado DMF (8,3 ml) e a mistura foi permitida que aquecesse até 25 °C e foi agitada durante 20 minutos. A mistura aquecida foi agitada a 55°C durante 48 horas. A reação foi extraída com acetato de etilo e os extratos orgânicos foram lavados com água, saturado NaCl, secas (MgSO₄) e então concentrados a vácuo. O concentrado foi submetido a cromatografia em sílica gel utilizando 40 % de EtOAc/hexanos para dar o produto. LC/MS (M+H)⁺: 670, ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,89 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 6,84-7,51 (m, 10H), 6,87 (d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 1,76-2,11 (m, 9H), 0,96 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Passo 5: cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetanol.

7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-4-(1-cis-4-[(tritoloxi)metil]ciclohexil-1H-pirazol-4-il)-7H-

pirrolo[2,3-d] pirimidina (0,3 g, 0,0004 mol) foi dissolvida em metanol (7,0 ml) e THF (2,0 ml, 0,025 mol) e 4,0 M de HCl em 1,4- Dioxano (0,5 ml) foi adicionado. A reação foi então agitada a 25°C durante 2 horas. Análise de TLC não mostrou material de partida presente e Análise de LCMS mostrou a presença do produto. A reação foi adicionada a uma solução de NaHCO₃ saturada e foi extraída com acetato de etilo. Os extratos orgânicos foram lavados com água, NaCl saturado, secos (MgSO₄) e concentrados a vácuo. O concentrado foi submetido a cromatografia em sílica gel utilizando EtOAc como eluente para dar o produto. LC/MS (M+H)⁺: 428

¹HNMR(CDCl₃): δ 8,89 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,73 (d, 2 H), 4,41 (m, 1H), 3,51-3,71 (m, 4H), 2,31 (m, 2H), 2,08 (m, 3H), 1,70-1,93 (m, 4H), 0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Passo 6: metanossulfonato de cis-4-[4-(7-2-(Trimetilsilil)etoxi)metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetilo.

cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi)metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetanol foi dissolvido em clorofórmio (3,00 ml) e foi arrefecido até 0°C à reação foi adicionado TEA (0,10 ml, 0,00072 mol) e cloreto de metanossulfonilo (0,05 ml, 0,0006 mol) e esta mistura foi agitada a 0°C durante 2 horas em cujo tempo Análise de LCMS mostrou principalmente o produto presente na mistura. A reação foi extraída com acetato de etilo e os extratos orgânicos foram lavados com água, NaCl saturado, secos (MgSO₄) e concentrados a vácuo. LC/MS (M+H)⁺: 506

Passo 7: cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilacetoneitrilo

Metanossulfonato de cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetilo (0,10 g, 0,00020 mol) e cianeto de sódio (0,050 g, 0,0010 mol) e DMSO (1,0 ml) foram misturados. A mistura foi agitada a 60°C durante 24 horas, em cujo tempo a análise de LCMS mostrou que a maioria do material de partida tinha sido consumida. A reação foi extraída com acetato de etilo e os extratos orgânicos foram lavados com água, NaCl saturado, secos (MgSO₄) e concentrados a vácuo. O concentrado foi submetido a cromatografia em sílica gel utilizando EtOAc como eluente para dar o produto. LC/MS (M+H)⁺: 437,

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,90 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,43 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,45 (d, 2 h, J = 7,6 Hz), 2,37 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,70-1,93 (m, 3H), 0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Passo 8: cis-4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-ciclohexilacetonitrilo.

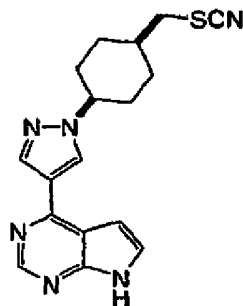
cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilacetoneitrilo (0,080 g, 0,00018 mol) e TFA (0,50 ml, 0,0065 mol) foram adicionados a DCM (3,00 ml, 0,0468 mol) e a mistura foi agitada a 25°C durante 16 horas. A reação foi concentrada por meio de roto-evaporação e o concentrado foi dissolvido em metanol (3,0 ml, 0,074 mol) e hidróxido de amônio (0,5 ml, 0,01 mol) foi adicionado. Esta reação foi agitada a 25°C durante 6 horas em cujo tempo a análise de LCMS não mostrou

material de partida presente. A reação foi submetida a cromatografia em sílica gel utilizando 5 % de MeOH/EtOAc para dar o produto.

LC/MS (M+H)⁺:307,

¹H RMN (CD₃OD): δ 8,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,42 (m, 1H), 2,61 (d, 2 h, J = 8,0 Hz), 2,27 (m, 2H), 1,70-2,15 (m, 7H).

Exemplo 680: tiocianato de cis-4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetilo



Passo 1: tiocianato de cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirinزيدin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetilo

Metanossulfonato de cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetilo (0,10 g, 0,00020 mol) foi dissolvido em DMSO (1,00 ml) com tiocianato de potássio (0,082 g, 0,00084 mol). A reação foi aquecida a 68°C durante 4 dias em cujo tempo a análise de LCMS mostrou -4:1 produto/material de partida razão. A reação foi extraída com acetato de etilo e os extratos orgânicos foram lavados com água, NaCl saturado, secos (MgSO₄) e concentrados a vácuo. O concentrado foi submetido a cromatografia em

sílica gel utilizando 1:1 EtOAc/hexanos para dar o produto. LC/MS (M+H)⁺: 469, ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,89 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,70-1,93 (m, 3H), 0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

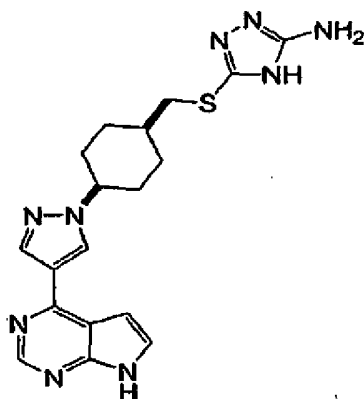
Passo 2: tiocianato de cis-4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetilo).

Tiocianato de cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]

ciclohexilmetilo foi dissolvido em metanol (2,0 ml, 0,049 mol) e DCM (2,0 ml, 0,031 mol), e TFA (0,5 ml, 0,006 mol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada a 25 °C durante 16 horas. A análise de TLC não mostrou material de partida presente e a análise de LCMS mostrou produto. A reação foi concentrada utilizando um evaporador giratório e o concentrado foi submetido a cromatografia em sílica gel utilizando 2 % de MeOH/EtOAc para dar o produto. LC/MS (M+H)⁺:339,

¹H RMN (CD₃OD) δ 8,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,20 (d, 2 h, J = 7,6 Hz), 2,24 (m, 2H), 1,80-2,17 (m, 7H).

Exemplo 681: trifluoroacetato de N-5-[(cis-4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-ilpirimidin-2-amina



TFA

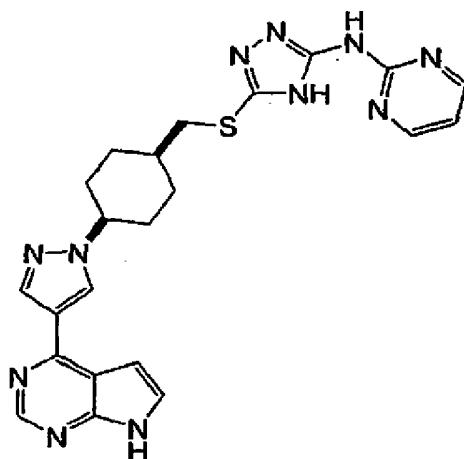
Passo 1: 5-[(cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-amin

Metanossulfonato de cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetilo (124,56 mg, 0,00024 mol), e 5-amino-4H-1,2,4-triazole-3-tiol (43,00 mg, 0,0003702 mol) foram dissolvidos em DMF (1,20 ml) e carbonato de potássio (0,122 g, 0,000887 mol) foi adicionado. A reação foi agitada a 50°C durante 18 h, em cujo tempo LCMS mostrou reação quase completa, e produto presente. A reação foi extraída com acetato de etilo e os extratos orgânicos foram lavados com água, NaCl saturado, secos (MgSO₄) e concentrados a vácuo. O concentrado foi submetido a cromatografia em sílica gel utilizando EtOAc como eluente para dar o produto. LC/MS (M+H)⁺: 526,

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,90 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,45 (s 1, 2H), 4,41 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,22 (d, 2 h, J = 7,2 Hz), 2,29 (m, 2H), 1,70-2,10 (m, 7H), 0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Passo 2: 5-[(cis-4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-amina 5-[(cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil) etoxi] metil-7H- pirrolo [2,3- d] pirimidin-4-il)- 1H- pirazol- 1-il] ciclohexilmetil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-amina (9a) foi dissolvido em TFA (1 ml) e foi agitada durante 2 h. A solução foi concentrada utilizando um evaporador giratório para eliminar TFA. O resíduo foi dissolvido em metanol (1 ml) e hidróxido de amónio (1 ml) adicionado. A solução foi agitada durante a noite. LCMS mostrou desproteção completa. A solução foi concentrada utilizando um evaporador giratório. O produto foi isolado por meio de prep LCMS utilizando um coluna C18 de 30 mm x 100 mm; 11 % de CH₃CN-H₂O (0,1 %TFA), 1,5 min, a 33 % a 6 min; 60 ml/min; detector ajustado a m/z 396; tempo de retenção, 5,5 min (2 execuções). O eluato foi liofilizado. Rendimento 21 mg (sal di-TFA). LC/MS (M+H)⁺:396, ¹H RMN (d_e-DMSO) δ 12,9 (s 1, 1H, NH); 8,9 (2 singletos, 2H); 8,5 (s, 1H); 7,9 (m, 1H); 7,3 (m, 1H); 4,4 (m, 1H, NCH); 3,1 (d, 2H); 2,2 (m, 2H); 1,9 (m, 3H); 1,7 (m, 2H); 1,6 (m, 2H). MS(ES) 396 (M+1).

Exemplo 682: trifluoroacetato de N-5-[(cis-4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)tio]-4H- 1,2,4-triazol-3-ilpirimidin-2-amina



TFA

Passo 1: N-5-[(cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexil-metil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-ilpirimidin-2-amina

Numa frasco [A] 5-[(cis-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-amina (0,047 g, 0,000089 mol) foi aquecido com 2-cloropirimidina (0,011 g, 0,000096 mol) em 1,4-Dioxano (1,00 ml, 0,0128 mol) a 150°C durante 40 minutos num reator de micro-ondas. Análise de LCMS mostrou não tinha ocorrido reação. à reação foi adicionada 2-cloropirimidina (0,020 g, 0,00017 mol) com carbonato de céσιο (0,033 g, 0,00010 mol) e iodeto de cobre(I) (4,00 mg, 0,0000210 mol) e esta mistura foi aquecida a 115°C durante 3 horas, em cujo tempo a análise de LCMS não mostrou material de partida presente e principalmente produto estava presente. A reação foi submetida a cromatografia em sílica gel utilizando 2 % de MeOH/EtOAc para dar o produto. LC/MS (M+1)+:604,

¹RMN (CDCl₃): 8,89 (s, 1H), 8,82 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,03 (s, 1, 2H), 6,88 (d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,35 (d,

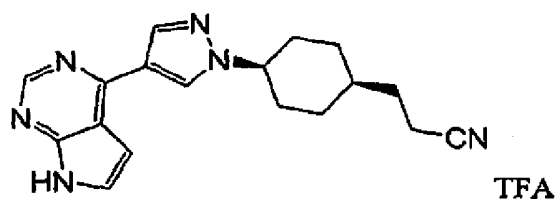
2H), 2,34 (m, 2H), 1,80-2,15 (m, 7H), 0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Passo 2: N-5-[(cis-4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-ilpirimidin-2-amina.

N-5-[(cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-ilpirimidin-2-amina (0,024 g, 0,00040 mol) foi dissolvido em DCM (4,00 ml), e TFA (0,50 ml, 0,0065 mol) foi adicionado. A reação foi agitada a 25°C durante 16 horas e foi concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em metanol (3,00 ml) e concentrados hidróxido de amónio (0,50 ml) foi adicionado. Esta reação foi agitada a 25°C durante 2 horas em cujo tempo Análise de LCMS mostrou principalmente produto. A reação foi concentrada utilizando um evaporador giratório e o concentrado foi purificada por meio de prep LC para dar o produto como o sal trifluoroacetato. LC/MS (M+H)+:474,

¹H RMN (CD₃OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 3,20 (d, 2 h, J = 7,6 Hz), 2,24 (m, 2H), 1,80-2,17 (m, 7H).

Exemplo 683: trifluoroacetato de 3-cis-4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilpropano-nitrilo



Passo 1: 2-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)etanol.

Etilo 1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-ilacetato (3,40 g, 0,0149 mol) preparados de acordo com o procedimento de Itagaki, Noriaki; Kimura, Mari; Sugahara, Tsutomu; Iwabuchi, Yoshiharu. (Organic Letters 2005; 7(19); 4181-4183.) foi dissolvido em éter (30,00 ml) e a mistura foi arrefecida até 0°C. à reação foi adicionada 1,00 M tetrahidroaluminato de lítio em éter (15,0 ml) e a mistura resultante foi agitada a 0°C durante 60 minutos e a 25°C durante 2 horas. A reação foi arrefecida e água (0,40 ml, 0,022 mol) foi adicionada, seguida por 1,00 M de hidróxido de sódio (0,40 ml). à reação foi então adicionado éter (100,00 ml) e o sólido que precipitou foi retirado por filtração. O filtrado foi concentrado utilizando um evaporador giratório para dar o produto.

¹H RMN (CDCl₃): 3,94 (s, 4H), 3,67 (t, 2H), 1,20-1,80 (m, 11H).

Passo 2: 4-(2-Hidroxietil)ciclohexanona.

2-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)etanol (2,70 g, 0,0145 mol) foi dissolvido em acetona (10,00 ml) e THF (10,00 ml) e 6,00 M de HCl (6,00 ml) foi adicionado. A reação foi agitada a 25°C durante 16 horas, neutralizada com solução NaHCO₃ e foi então extraído com acetato de etilo. Os extratos orgânicos foram lavados com água, e com NaCl saturado, então secos (MgSO₄) e concentrados a vácuo. O produto bruto foi utilizado na seguinte reação sem

purificação adicional. ^1H RMN (CDCl_3): 3,75 (m, 2H), 2,36 (m, 4H), 1,20-2,13 (m, 7H).

Passo 3: 4-(2-Hidroxietyl)ciclohexanol.

4-(2-Hidroxietyl)ciclohexanona (2,00 g, 0,0141 mol) foi dissolvida em éter (30,00 ml) e foi arrefecida a 0 °C. à reação foi adicionada 1,0 M de tetrahydroaluminato de lítio em éter (14,1 ml) e a mistura resultante foi agitada a 0°C durante 2 horas e a 25°C durante 16 horas. à reação foi adicionada THF (20,00 ml) e esta mistura foi arrefecida a 0°C e então água (0,40 ml, 0,022 mol) foi adicionada, seguida por 1,00 M de hidróxido de sódio (0,40 ml). À reação foi então adicionado éter (100,00 ml) e a mistura resultante foi agitada durante 10 minutos, então foi filtrada e o filtrado foi concentrado utilizando um evaporador giratório para proporcionar o produto bruto. O produto bruto foi utilizado na seguinte reação sem purificação adicional.

^1H RMN (CDCl_3): 3,96 e 3,57 (m, 1H) menor e maior CHOH (razão ~1:5) 3,70 (m, 2H), 0,94-2,02 (m, 11H).

Passo 4: 4-[2-(Tritiloxi)etyl]ciclohexanol.

4-(2-Hidroxietyl)ciclohexanol (bruto da reação anterior) (1,88 g, 0,0130 mol) foi dissolvido em piridina (20,00 ml) e foi arrefecida a 0°C. À reação foi adicionada cloreto de trifenilmetilo (4,0 g, 0,014 mol) e esta mistura foi agitada a 0°C durante 2 horas e a 25 °C durante 16 horas. A reação foi concentrada utilizando um evaporador giratório e o concentrado foi extraído com acetato de etilo. Os extratos orgânicos foram lavados com água, e NaCl saturado, então secos (MgSO_4) e concentrados a vácuo. O concentrado

foi submetido a cromatografia em sílica gel (30 %EtOAc/hexanos) para dar o isômero trans (1,98 g)

^1H RMN (CDCl_3): 7,42-7,45 (m, 6H), 7,20-7,30 (m, 9H), 3,50 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,17-1,60 (m, 5H), 0,89 (m, 2H).

Passo 5: metanossulfonato de trans-4-[2-(Tritiloxi)etil]ciclohexilo.

Trans-4-[2-(Tritiloxi)etil]ciclohexanol (1,95 g, 0,00504 mol) foi dissolvido em clorofórmio (40,00 ml) e a mistura foi arrefecida até 0°C. À reação foi adicionado TEA (0,98 ml, 0,0071 mol) e cloreto de metanossulfonilo (0,47 ml, 0,0060 mol) e esta mistura foi agitada a 0°C durante 2 horas. A reação foi então extraída com acetato de etilo e os extratos orgânicos foram lavados com água, e NaCl saturado, então secos (MgSO_4) e concentrados a vácuo.

^1H RMN (CDCl_3): 7,41-7,45 (m, 6H), 7,20-7,32 (m, 9H), 4,55 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,20-1,60 (m, 5H), 0,95 (m, 2H).

Passo 6: 7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-4-(1-cis-4-[2-(tritiloxi)etil]ciclohexil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina.

4-(1H-Pirazol-4-il)-7-[2-trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,0 g, 0,0032 mol) foi misturada com hidreto de sódio (0,23 g, 0,0058 mol) e metanossulfonato de trans-4-[2-(tritiloxi)etil]ciclohexilo (2,10 g, 0,00452 mol) e esta mistura foi arrefecida até -78°C. à reação foi adicionada DMF (6,00 ml) e esta mistura foi permitida que aquecesse até 25°C e foi então agitada durante 20 minutos. A reação foi agitada a 55°C durante 48

horas em cujo tempo a análise de LCMS mostrou principalmente produto. A reação foi extraída com acetato de etilo e os extratos orgânicos foram lavados com água e NaCl saturado, então secos (MgSO₄) e concentrados a vácuo. O concentrado foi submetido a cromatografia em sílica gel utilizando 40 % EtOAc/hexanos para dar o produto. LC/MS (M+H)⁺:684,

¹H RMN (CDCl₃): 8,89 (s, 1H), 8,35 (s 1, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,44 (d, 1H), 7,27-7,32 (m, 9H), 6,87 (d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,17 (t, 2H), 1,50-2,25 (m, 11H). 0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Passo 7: 2-cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexiletanol (7b).

7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-4-(1-cis-4-[2-(tritoloxi)etil]ciclohexil-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina (1,45 g, 0,00212 mol) foi dissolvida em metanol (30,00 ml) e THF (10,00 ml) e 4,0 M de HCl em 1,4-Dioxano (2,00 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada a 25°C durante 2 horas, em cujo tempo, a análise de TLC não mostrou material de partida presente e a análise de LCMS mostrou a presença do produto. A reação foi adicionada numa solução de NaHCO₃ saturada, e foi então extraída com acetato de etilo. Os extratos orgânicos foram lavados com água e NaCl saturado, então secos (MgSO₄) e concentrados a vácuo. O concentrado foi submetido a cromatografia em sílica gel utilizando EtOAc como eluente para dar o produto. LC/MS (M+H)⁺: 442

Passo 8: metanossulfonato de 2-cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexiletilo (8b).

2-cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexiletanol (0,89 g, 0,0020 mol) foi dissolvido em DCM (12,00 ml, 0,1872 mol) e foi arrefecido a 0°C à reação foi adicionada TEA (0,43 ml, 0,0031 mol) e cloreto de metanossulfonilo (0,19 ml, 0,0024 mol) e esta mistura foi agitada a 0°C durante 2 horas em cujo tempo a análise de LCMS mostrou principalmente produto presente. A reação foi extraída com acetato de etilo e os extratos orgânicos foram lavados com água e NaCl saturado, então secos (MgSO₄) e concentrados a vácuo. LC/MS (M+H)⁺:520,

¹H RMN (CDCl₃): 8,90 (s, 1H), 8,38 (s 1, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,27 (t, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,60-2,40 (m, 11H). 0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9H)

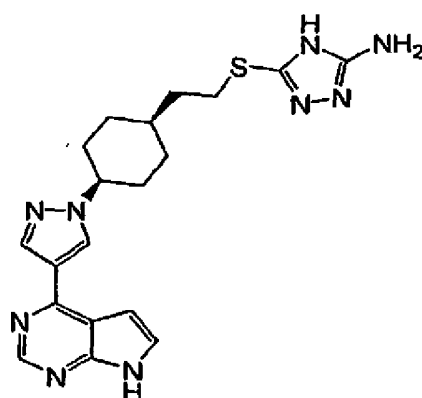
Passo 9: trifluoroacetato de 3-cis-4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilpropanonitrilo (9b).

Metanossulfonato de 2-cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexiletilo (0,075 g, 0,00014 mol) foi dissolvido em DMSO (1,50 ml) e cianeto de sódio (0,035 g, 0,00072 mol) foi adicionado. A reação foi agitada a 40°C durante 16 horas em cujo tempo a análise de LCMS não mostrou material de partida presente. A reação foi então extraída com acetato de etilo e os extratos orgânicos foram lavados com água e NaCl saturado, então secos (MgSO₄) e

concentrados a vácuo. O resíduo foi dissolvido em DCM (3,00 ml) e TFA (0,50 ml, 0,0065 mol) foi adicionado. Esta mistura foi agitada a 25 °C durante 16 horas em cujo tempo a análise de LCMS mostrou principalmente o intermediário hidroximatilo. A mistura foi concentrada utilizando um evaporador giratório e o concentrado foi dissolvido em metanol (3,00 ml) e hidróxido de amónio concentrado (0,50 ml) foi adicionado. A reação foi agitada a 25 °C durante 3 horas em cujo tempo a análise de LCMS não mostrou material de partida presente. A reação foi então concentrada utilizando um evaporador giratório e o concentrado foi purificado por meio de prep LC para dar o produto como o sal de TFA (47,8 mg). LCMS (M+H)⁺:321,

¹H RMN (CD₃OD): 8,86 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,80 (m, 5H), 1,67 (m, 2H).

Exemplo 684: trifluoroacetato de 5-[(2-cis-4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexil-etil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-amina



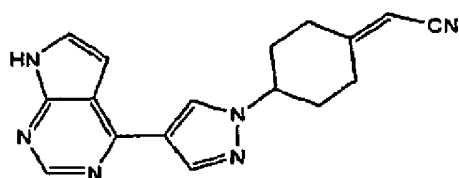
TFA

Metanossulfonato de 2-cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-

il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexiletilo (0,060 g, 0,00012 mol) foi dissolvido em DMF (1,31 ml) com 5-amino-4H-1,2,4-triazole-3-tiol (0,020 g, 0,00017 mol) e carbonato de potássio (0,024 g, 0,00017 mol). Esta mistura foi aquecida a 40°C durante 18 horas em cujo tempo a análise de LCMS não mostrou material de partida presente. A reação foi diluída com EtOAc, filtrada e foi então concentrada utilizando um evaporador giratório. O resíduo foi dissolvido em DCM (3,60 ml) e TFA (0,60 ml, 0,0078 mol) foi adicionado. Esta mistura foi agitada a 25°C durante 5 horas e foi então concentrada utilizando um evaporador giratório. O resíduo foi dissolvido em metanol (3,60 ml) e hidróxido de amônio concentrado (0,60 ml) foi adicionado e esta mistura foi agitada a 25°C durante 2 horas. A reação foi concentrada utilizando um evaporador giratório e o concentrado foi purificado por meio de prep. LC para dar o produto. LC/MS (M+H)⁺:410,

¹H RMN (CD₃OD): 8,85 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,62-1,90 (m, 7H).

Exemplo 685: 4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilidenoaceto-nitrilo trifluoroacetato



TFA

Passo 1: 1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-8-ol

1,4-Dioxa-espiro[4,5]decan-8-ona (2,00 g, 0,0128 mol) foi dissolvido em éter (50 ml) e a mistura foi arrefecida até

0°C. à reação foi adicionada 1 M de tetrahidroaluminato de lítio em éter (7,0 ml) e esta mistura foi agitada a 0°C durante 2 horas em cujo tempo a análise de TLC não mostrou material de partida presente. A reação foi então extinta com água e 1 N de NaOH (0,5 ml de cada) e então filtrada. O sólido filtrado foi lavado com éter e o éter filtrado combinado foi concentrado utilizando um evaporador giratório para dar o produto. RMN (CDCl₃): 3,94 (m, 4H), 3,81 (m, 1H), 1,79-1,92 (m, 4H), 1,54-1,70 (m, 4H).

Passo 2: metanossulfonato de 1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8-il.

1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (0,40 g, 0,0025 mol) foi dissolvido em clorofórmio (10,0 ml) e a mistura resultante foi arrefecida a 0°C. À mistura foi adicionado TEA (0,49 ml, 0,0035 mol) e cloreto de metanossulfonilo (0,23 ml, 0,0030 mol) e esta mistura foi agitada a 0°C durante 2 horas. A reação foi extraída com acetato de etilo e os extratos orgânicos foram lavados com água, e NaCl saturado, então secos (MgSO₄) e concentrados a vácuo. O produto bruto foi utilizado na seguinte reação sem purificação adicional. ¹H RMN (CDCl₃): 4,85 (m, 1H), 3,95 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 1,98-2,05 (m, 4H), 1,82-1,89 (m, 2H), 1,61-1,70 (m, 2H).

Passo 3: 4-[1-(1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina.

Uma mistura de 1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-ilmetanossulfonato (0,50 g, 0,0015 mol) com 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (0,36 g, 0,0011 mol) e hidreto de sódio (0,082 g, 0,0020 mol) foi arrefecida a -78°C e DMF (2,0 ml) foi adicionado.

A reação foi permitida que aquecesse até 25°C e foi então agitada durante 20 minutos e foi então aquecida até 55°C durante 24 horas. A reação foi então extraída com acetato de etilo. Os extratos orgânicos foram lavados com água e NaCl saturado, então secos (MgSO₄) e concentrados a vácuo. O concentrado foi submetido a cromatografia em sílica gel utilizando 1:1 EtOAc/hexanos para dar o produto. LC/MS (M+H)⁺:456,

¹H RMN (CDCl₃): 8,89 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,06 (s, 4H), 3,60 (m, 2H), 2,22-2,31 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9H)

Passo 4: 4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanona
A 4-[1-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,13 g, 0,00467 mol), foi adicionado acetona (85 ml) seguida por 12 M de HCl em água (4,0 ml). A reação foi agitada a RT. Após 1 h, a análise de LCMS mostrou 66 % de reação. Após 4 h, HPLC mostrou 80 % de reação. Após 20 h, HPLC não mostrou mudança (e nenhuma perda de SEM). A mistura de reação foi extinta em NaHCO₃ sat. em excesso. A acetona foi retirada por meio de roto-evaporação. A mistura resultante de bicarbonato aquoso e um sólido branco foi então extraída com EtOAc. O extrato orgânico combinado foi agitado com NaCl sat., seco em Na₂SO₄, então concentrado até a secura para deixar 2,0 g de um produto bruto. TLC (5 % de iPrOH-40 % de EtOAc-hexano): produto R_f 0,12 (cetal 0,22). O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia flash automática em sílica gel. Utilizado uma

coluna de 40 g; fluxo de 40 ml/min; [A = 2 % de iPrOH-hexano] [B = 6 % de iPrOH-50 % de EtOAc/hexano]; A, 2 min; Gradiente a B em 25 min, então B durante 10 min. O eluente foi concentrado utilizando um evaporador giratório para dar 1,3 g de um sólido branco. Método de HPLC: Zorbax SB C18, 5 mm, 15 cm, 35 °C, fluxo 1,2 ml/min, 10 % de CH₃CN-H₂O (0,05 % de TFA), a 100 % de CH₃CN em 9,0 min; tempo de parada 12,3 min; detetor 268 nm; tempo de retenção do material de partida, 7,4 min; produto, 6,9 min (UV max 220, 268, 300, 322 nm).

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,8 (s, 1H); 8,3 (m, 2H); 7,4 (d, 1H); 7,3 (s, 1H); 6,8 (d, 1H); 5,7 (s, 2H); 4,7 (m, 1H, NCH); 3,6 (t, 2H); 2,3-2,5 (m, 8H); 0,9 (t, 2H); -0,1 (s, 9H). MS (ES) 412 (M+1).

Passo 5: 4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilidenoacetonitrilo

A uma solução de 1,0 M terc-butóxido de potássio em THF (1,90 ml) a 0°C foi adicionado uma solução de cianometilfosfonato de dietilo (321 ml, 0,00198 mol) em THF (4 ml) gota a gota. A reação foi mantida durante 10 min, então foi adicionado a uma solução de 4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanona (743 mg, 0,00180 mol) em THF (5 ml) agitação a 0°C sob uma atmosfera de azoto. A reação foi agitada 1,5 h a ta. Análise de LCMS mostrou conversão limpa ao produto desejado. À mistura de reação foi então adicionado água e EtOAc. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. O extrato orgânico combinado foi lavado com água, então NaCl sat., então seca

em Na₂SO₄, e concentrados até a secura para proporcionar 0,76 g de um sólido cristalino branco (TLC (EtOAc) R_f 0,33). O produto foi purificado por meio de cromatografia flash automática em sílica gel. Utilizado coluna de 40 g; fluxo de 40 ml/min; [A = hexano] [B = EtOAc]; A, 2 min; Gradiente a B em 20 min. Evaporação giratória proporcionou 0,70 g de um sólido cristalino branco (89 % de rendimento). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,9 (s, 1H); 8,3 (s, 2H); 7,4 (d, 1H); 7,3 (s, 1H); 6,9 (d, 1H); 5,7 (s, 2H); 5,3 (s, 1H, olefina); 4,5 (m, 1H, NCH); 3,6 (m, 2H); 3,2 (m, 1H); 2,7 (m, 1H); 2,5 (m, 4H); 2,1 (m, 2H); 1,0 (m, 2H); -0,1 (s, 9H). MS (ES) 435 (M+1).

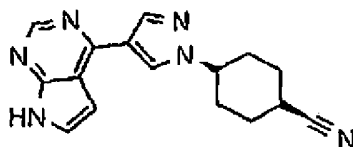
Passo 6: 4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazo/-1-il]cyclohexilidenoacetoneitrilo

Uma solução de TFA (0,5 ml, 0,006 mol) e 4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilidenoacetoneitrilo (22,7 mg, 0,000522 mol), foi agitada durante 1,5 h. A solução foi então concentrada utilizando um evaporador giratório para eliminar TFA. Análise de LCMS mostrou conversão ao intermediário hidroximatilo, M+H 335. Metanol foi adicionado; e a mistura de metanol foi concentrada de novo utilizando um evaporador giratório. O resíduo resultante foi dissolvido em metanol (1 ml) e hidróxido de amónio (0,25 ml, 0,0064 mol) foi adicionado. A solução resultante foi agitada durante 16 h. Análise de LCMS mostrou completa desproteção. A solução foi então concentrada utilizando um evaporador giratório. O produto foi isolado por meio de prep HPLC utilizando uma coluna C18 de 30 mm x 100 mm; 18 % CH₃CN-H₂O (0,1 % de TFA), 1 min, to 35 % a 6 min; 60

ml/min; detecor ajustado a 254 nm; tempo de retenção, 4,4 min. O eluato foi liofilizado. Rendimento 7,6 mg de um sólido branco (sal de TFA; racémico; 34,6 %).

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 12,9 (s 1, 1H, NH); 8,9 (s, 2H); 8,5 (s, 1H); 7,8 (m, 1H); 7,3 (m, 1H); 5,6 (s, 1H, olefina); 4,6 (m, 1H, NCH); 2,8 (m, 1H); 2,6 (m, 1H); 2,5 (m, 2H); 2,3 (m, 2H) 2,0 (m, 2H). MS(ES) 305 (M+1).

Exemplo 686: cis-4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanocarbonitrilo trifluoroacetato



Passo 1: cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanocarbaldeído oxima

Uma solução de complexo de trióxido de enxofre-piridina (53,4 mg, 0,000336 mol) em DMSO (0,3 ml, 0,004 mol) foi adicionado a uma solução de cis-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexil- metanol (57,4 mg, 0,000134 mol) e TEA (56,1 ml, 0,000403 mol) em DCM (0,3 ml, 0,004 mol) a -10°C . A mistura foi agitada vigorosamente a $10-20^\circ\text{C}$ durante uma hora. Análise de LCMS mostrou conversão ao aldeído. A mistura foi então deitada em gelo-água, e extraída com DCM. Os extratos foram lavados com 10 % de ácido cítrico, água, bicarbonato de sódio saturado aquoso, água, e salmoura, e então seca em sulfato de sódio. A concentração deu 57 mg de um resíduo.

Ao resíduo resultante foi adicionado hidroxilamina-HCl (50 mg), 1 ml de K₂CO₃ a 20 %, e 3 ml de MeOH e esta mistura foi agitada a ta até que LCMS mostrou conversão à correspondente oxima, M+H 441. O produto foi isolado por meio de prep HPLCMS utilizando um 30 mm x 10, 0 mm, coluna C18; 30 % de CH₃CN-H₂O (0,1 % de TFA), 1 min, a 60 % a 6 min; 60 ml/min; detetor ajustado a m/z 441; tempo de retenção, 6,0 min. liofilizado. rendimento 17,4 mg de um sólido branco.

Passo 2: cis-4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanocarbonitrilo

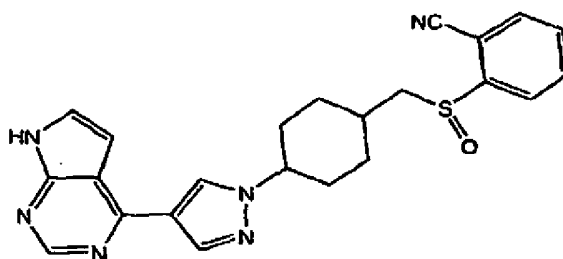
[A] cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanocarbaldeído oxima (11,0 mg, 0,0000250 mol) foi dissolvida em piridina (0,25 ml, 0,0031 mol), e cloreto de benzenossulfonilo (10,0 ml, 0,0000784 mol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada a ta. Após agitar 15 h, a análise de LCMS mostrou formação do produto, M+H 423. O produto foi isolado por meio de prep HPLCMS utilizando uma coluna C18 19 mm x 100 mm; 45 % de CH₃CN-H₂O (0,1 % de NH₄OH), 1 min, a 75 % a 6 min; 30 ml/min; detetor ajustado a m/z 423; tempo de retenção, 4,8 min. O eluente foi concentrado utilizando um evaporador giratório para dar 8 mg do produto desejado.

O produto foi dissolvido em TFA (0,25 ml), agitada durante 2 h. A solução foi concentrada utilizando um evaporador giratório para eliminar TFA. Metanol foi adicionado e a mistura foi concentrada de novo. LCMS mostrou conversão limpa ao intermediário hidroximatilo (M+H 323). O resíduo

foi dissolvido em metanol (1 ml) e hidróxido de amónio (0,25 ml) foi adicionado. A solução foi agitada 0,5 h, em cujo tempo, LCMS mostrou completa desproteção ao produto desejado M+H 293. A mistura foi então concentrada por meio de roto-evaporação, e o produto foi isolado por meio de prep HPLCMS utilizando uma coluna de C18 19 mm x 100 mm; 15 % de CH₃CN-H₂O (0,1 % de TFA), 1,5 min, a 30 % a 6 min; 30 ml/min; detetor ajustado a m/z 293; tempo de retenção, 5,2 min. O eluato foi liofilizado para proporcionar 5,5 mg do produto como um sal de TFA.

¹H RMN (d₆-DMSO) δ 12,82 (s 1, 1H, NH); 8,87 (s, 1H); 8,85 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 7,82 (m, 1H); 7,24 (m, 1H); 4,40 (m, 1H, NCH); 3,22 (m, 1H); 2,05 (m, 6H); 1,79 (m, 2H). MS (ES) 293 (M+1).

Exemplo 687: trifluoroacetato 2-[(cis-4-[4-(7H-Pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)sulfinil]benzonitrilo



Passo 1: 4-[1-(cis-4-[(2-Bromofenil)tio]metilciclohexil)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina

Este composto foi preparado de metanossulfonato de (cis-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetilo como no Exemplo 686[A]. Rendimento 73 %. O produto foi purificado

utilizando o seguinte método de HPLC: Zorbax SB C18, 5 mm, 15 cm, 35°C, fluxo de 1,2 ml/min, 10 % de CH₃CN-H₂O (0,05 % de TFA), a 100 % de CH₃CN em 9,0 min; tempo de parada 12,3 min; detetor 254 nm; tempo de retenção começando de mesilato, 7,5 min; produto, 9,9 min (UV max 215, 258, 300, & 326 nm). TLC: Rf 0,3 utilizando 35 % de EtOAc/5 % de iPrOH/hexano. O produto foi purificado por meio de cromatografia automática em sílica gel flash utilizando 30 % de EtOAc/5 % de iPrOH/hexano.

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,84 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,55 (m, 1H); 7,39 (d, 1H); 7-27 (m, 2H); 7,03 (m, 1H); 6,82 (d, 1H); 5,67 (s, 2H); 4,34 (m, 1H, NCH); 3,55 (m, 2H); 2,98 (d, 2H); 2,28 (m, 2H); 2,02 (m, 3H); 1,83 (m, 4H); 0,92 (m, 2H); -0,06 (s, 9H). MS(ES) 598/600 1:1 (M+1).

Passo 2: 2-[(cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)tio]benzonitrilo

4-[1-(cis-4-[(2-Bromofenil)tio]metilciclohexil)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (62,7 mg, 0,000105 mol), cianeto de zinco (123 mg, 0,00105 mol), e tetrakis(trifenilfosfina) paládio(0) (30,2 mg, 0,0000262 mol) foram agitados em DMF (3 ml) e a solução foi esguichada com azoto. A solução foi então aquecida até 100°C durante 25 min num reator de micro-ondas. As análises de LCMS e HPLC mostraram >90 % de reação. O produto foi isolado por meio de prep HPLCMS utilizando uma coluna C18 de 30 mm x 100 mm; 52 % de CH₃CN-H₂O (0,1 % de TFA), 1,5 min, a 75 % a 6 min; 60 ml/min; detetor ajustado a 545 nm. O eluente foi concentrado utilizando um evaporador giratório para dar 37 mg deo 2-

sal cianofenilsulfureto de TFA. Método de HPLC: Zorbax SB C18, 5 mm, 15 cm, 35°C, fluxo 1,2 ml/min, 10 % de CH₃CN-H₂O (0,05 % de TFA), a 100 % de CH₃CN em 9,0 min; tempo de parada 12,3 min; detector 265 nm; tempo de retenção material de partida, 9,9 min; produto, 8,9 min. MS(ES) 545 (M+1).

Passo 3: 2-[(cis-4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)sulfinil]-benzonitrilo

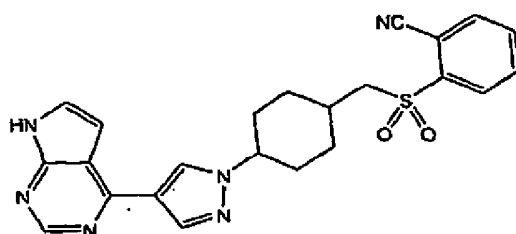
Uma solução de 2-[(cis-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] ciclohexilmetil)tio]benzonitrilo (30,6 mg, 0,0000562 mol), em TFA (1 ml) foi agitada durante 2 h. A solução foi concentrada utilizando um evaporador giratório para eliminar TFA. Metanol foi adicionado, e a mistura foi concentrada de novo. O resíduo resultante foi dissolvido em metanol (1 ml) e hidróxido de amónio (1 ml) foi adicionado. A solução resultante foi agitada durante a noite, em cujo tempo HPLC mostrou completa desproteção. O produto foi isolado por meio de prep HPLCMS utilizando uma coluna C18 de 19 mm x 100 mm; 30 % de CH₃CN-H₂O (0,1 % de TFA), 1,5 min, a 59 % a 6 min; 30 ml/min; detetor ajustado a m/z 415 nm; tempo de retenção, 4,7 min. O eluato foi concentrado utilizando um evaporador giratório para dar 36 mg do sal sulfureto de TFA, um material vidroso incolor. RMN (d₆-DMSO) δ 12,82 (s 1, 1H, NH); 8,84 (2 singletos, 2H); 8,45 (s, 1H); 7,8 (m, 2H); 7,64 (m, 2H); 7,34 (td, 1H); 7,24 (s, 1H); 4,39 (m, 1H, NCH); 3,23 (d, 2H); 2,19 (m, 2H); 1,89 (m, 3H); 1,72 (m, 4H). MS(ES) 415 (M+1).

Este material foi então dissolvido em CH₂Cl₂ e arrefecido até 0°C. À mistura arrefecida foi adicionado MCPBA (12,9

mg, 0,0000562 mol), e a mistura resultante foi agitada durante 1 h. LCMS mostrou conversão ao produto, e nenhum sulfureto restante. A mistura de reação foi concentrada por meio de rotovap, e o produto foi isolado por meio de prep HPLCMS utilizando uma coluna C18 de 19 mm x 100 mm; 18 % de CH₃CN-H₂O (0,1 % de TFA), 1. 0 min, a 35 % a 6 min; 30 ml/min; detetor ajustado a m/z 431 nm; tempo de retenção, 5,6 min. O produto foi isolado do eluente por liofilização. O rendimento foi 27,6 mg de o sal de TFA. O Método de HPLC foi: Zorbax SB C18, 5 mm, 15 cm, 35°C, fluxo 1,2 ml/min, 10 % de CH₃CN-H₂O (0,05 % de TFA), a 100 % de CH₃CN em 9,0 min; tempo de parada 12,3 min; detector 268 nm; tempo de retenção material de partida, 5,6 min; sulfóxido, 4,8 min; sulfona, 5,2 min; MCPBA, 6,0 min.

¹H RMN (CDCl₃) δ 12,1 (s 1, 1H, NH); 9,0 (s, 1H); 8,9 (s, 1H); 8,3 (s, 1H); 8,1 (m, 1H); 7,9 (m, 1H); 7,8 (m, 1H); 7,6 (m, 2H); 7,0 (m, 1H); 4,4 (m, 1H, NCH); 3,1 (dd, 1H); 2,9 (dd, 1H); 2,5 (m, 1H); 2,3 (m, 1H); 2,3-1,7 (m, 7H). MS(ES) 431 (M+1).

Exemplo 688: trifluoroacetato de 2-[(cis-4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pynmidm-4-il)-1H-pirazoM-il]ciclohexil-metil)sulfonil]benzonitrilo



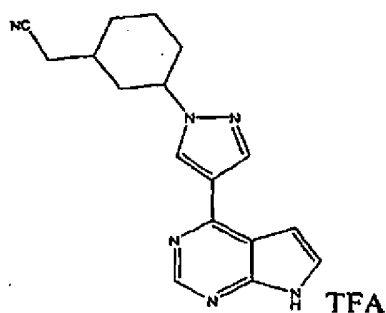
TFA

2-[(cis-4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)sulfinil]-benzonitrilo (17,2 mg,

0,0000400 mol) (21 mg sal de TFA), foi dissolvido em DCM (10 ml) e arrefecido até 0°C. A esta mistura foi adicionado MCPBA (18 mg, 0,0000800 mol). A mistura resultante foi agitada durante 1 h a 0°C, e então durante 16 h a ta. HPLC e LCMS mostrou 80 % de área de produto, e 3 % de área de sulfóxido. O MCPBA foi retirado utilizando uma lavagem de NaHCO₃ sat., e o mistura resultante lavada foi concentrada por meio de roto-evaporação. O produto foi isolado por meio de prep HPLCMS utilizando uma coluna C18 de 19 mm x 100 mm; 23 % de CH₃CN-H₂O (0,1 % de TFA), 1,0 min, a 43 % a 6 min; 30 ml/min; detetor ajustado a m/z447 nm; tempo de retenção, 5,1 min. O produto foi isolado do eluente por liofilização. O rendimento foi 5 mg do sal de TFA.

¹H RMN (d_e-DMSO) δ 12,70 (s 1, 1H, NH); 8,83 (s, 1H); 8,82 (s, 1H); 8,41 (s, 1H); 8,21 (dd, 1H); 8,16 (dd, 1H); 8,01 (td, 1H); 7,95 (td, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,19 (s, 1H); 4,34 (m, 1H, NCH); 3,62 (d, 2H); 2,28 (m, 1H); 2,10 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 1,72 (m, 4H). MS(ES) 447 (M+1).

Exemplo 689: 3-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilacetoneitrilo trifluoroacetato



Passo 1: 3-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-ciclohexanona

A uma solução de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina (309 mg, 0,980 mmol) em ACN (6 ml) foi adicionado 2-ciclohexen-1-ona (190 ml, 01,96 mmol), seguida por DBU (40 ml, 0,3 mmol). A mistura resultante foi agitada durante uma hora em cujo ponto LCMS indicou adição completa. A mistura foi reduzida a vácuo e o produto bruto foi purificado por meio de cromatografia em coluna para obter o produto (397 mg, 98 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,84 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,05-2,90 (m, 2H), 2,45-2,30 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 0,92 (m, 2H), -0,06 (s, 9H). MS (EI) m/z = 412,2 (M+H).

Passo 2: (2E, Z)-3-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilidenoacetoneitrilo

A uma solução de t-BuOK em THF (1,0 M, 0,255 ml, 0,255 mmol) a 0°C foi adicionada uma solução de cianometilfosfonato de dietilo (43 ml, 0,27 mmol) em THF (0,6 ml) gota a gota. A reação foi mantida durante 10 minutos, então uma solução de 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanona (100,0 mg, 0,2430 mmol) em THF (0,34 ml) foi adicionada gota a gota. Após a completa adição, o banho de arrefecimento foi retirado e a reação foi mantida a temperatura ambiente durante 16 horas, em cujo ponto LCMS indicou adição completa para proporcionar o produto desejado como uma mistura de E e Z isômeros (87,9 mg, 83 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,84 (s, 0,5H), 8,83 (s, 0,5 H), 8,27 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,40 (s, 0,5H), 7,39 (s, 0,5H), 6,81 (d, 0,5H), 6,79 (d, 0,5H), 5,67 (s, 2H), 5,28 (s, 0,5H), 5,24 (s, 0,5H), 4,4 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,1-2,8 (m, 2H), 2,5-2,1 (m, 6H), 0,92 (m, 2H), -0,06 (s, 9H). MS (EI) m/z = 435,2 (M+H).

Passo 3: 3-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1il]-ciclohexilacetoneitrilo

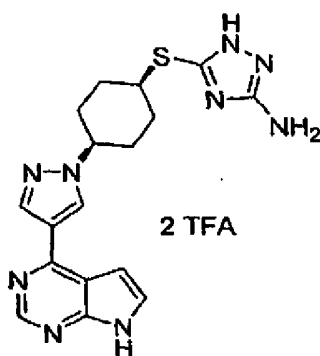
A (2E, Z)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilidenoacetoneitrilo (42,0 mg, 0,0966 mmol) foi adicionado THF (0,5 ml). A solução resultante foi arrefecida até -78°C , e então 1,0 M de L-Selectride® em THF (120 ml, 0,12 mmol) foi adicionado gota a gota. A reação foi mantida a -78°C durante 1 h em cujo ponto LCMS indicou redução completa. A reação foi extinta a -78°C por meio de adição de NH_4Cl saturado aquoso e EtOAc, e foi então permitida que aquecesse até temperatura ambiente. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc adicional. A fase orgânica combinada foi lavada com água, então NaCl saturado, e então foi seca em MgSO_4 . O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia em coluna para obter o produto (26,5 mg, 63 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,84 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,67 (s, 2 H), 4,53 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,6-1,4 (m, 11H), 0,92 (m, 2H), -0,06 (s, 9H). MS (EI) m/z = 437,2 (M+H).

Passo 4: trifluoroacetato de 3-[4-(7H Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilacetoneitrilo
 A 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilacetoneitrilo (30,1 mg, 0,0689 mmol) foi adicionado DCM (1,0 ml) e TFA (1,0 ml). A mistura resultante foi agitada durante 1 hora a temperatura ambiente, em cujo ponto LCMS indicou clivagem completa ao intermediário N-hidroximatilo. O solvente foi retirado e ao resíduo foi adicionado metanol (1,0 ml) seguido por etilenodiamina (37 ml, 0,55 mmol), após que a reação foi agitada durante 5 horas, em cujo ponto LCMS indicou reação completa. O solvente foi retirado e o resíduo foi purificado por meio de LCMS preparativa para proporcionar o produto como um sal de TFA (24 mg, 83 %).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,91 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 2,58 (d, 2H), 2,5-1,5 (m, 9H). MS (EI) m/z = 307,10 (M+H).

Exemplo 690: bis(trifluoroacetato) de 5-({cis-4-[4-(7H-Pirrolo(2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexil}tio)-1H-1,2,4-triazol-3-amina



Passo 1: trans-4-[4-(7-(2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanol

Uma solução de 4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanona (662 mg, 1,61 mmol) em THF (5 ml) foi arrefecida até 0°C e tetrahidroaluminato de lítio (2 M em THF, 0,804 ml, 1,61 mmol) foi adicionado lentamente. A mistura foi permitida que aquecesse lentamente até temperatura ambiente até LCMS indicou completa redução. A reação foi arrefecida até 0°C e extinta com adição gota a gota de água (0,5 ml). DCM foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 1 hora a temperatura ambiente, após que os sólidos precipitados foram retirados por filtração. O filtrado foi reduzido a vácuo para deixar um sólido branco (0,63 g, 99 %). HPLC do sólido mostrou uma razão de aproximadamente 4:1 de produto trans para cis. Tlc (6:3:1 EtOAc:hexanos:isopropanol) deu um Rf de 0,25 para o produto cis, e 0,18 para o produto trans. O produto foi purificado por meio de cromatografia flash em sílica gel para recuperar 230 mg do álcool trans puro e 25 mg d do álcool cis puro, e 350 mg de isómeros misturados.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,83 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,53 (m, 2 H), 0,92 (m, 2H), -0,06 (s, 9H). MS (EI) m/z = 414 (M+H).

Passo 2: metanossulfonato *trans*-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazo/- 1-il] ciclohexilo

A *trans*-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanol (154 mg, 0,372 mmol) foi adicionado DCM (1,0 ml) e TEA (73 ml,

0,52 mmol). A solução resultante foi então arrefecida até 0°C e cloreto de metanossulfonilo (34 ml, 0,45 mmol) foi adicionado. A reação foi mantida durante 2 horas, em cujo ponto tlc e LCMS indicou reação completa. A reação foi dividida em compartimentos entre água e DCM, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com adicional solvente. A fase orgânica combinada foi lavada com água, então NaCl saturado, então foi seca em MgSO₄ e reduzida a vácuo para dar o produto bruto que foi utilizado sem purificação adicional (173 mg, 95 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,83 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,36 (m, 4H), 2,03 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), -0,06 (s, 9H). MS (EI) m/z = 492,1 (M+H).

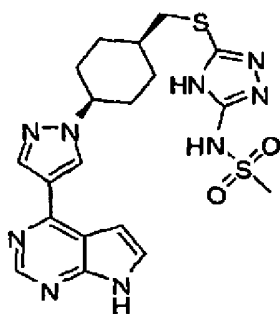
Passo 3: bis(trifluoroacetato) de 5-({cis-4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexil}tio)-1H-1,2,4-triazol-3-amina

A uma solução de metanossulfonato de trans-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] ciclohexilo (42 mg, 0,085 mmol) em DMF (800 ml) foi adicionado 3-amino-1H-1,2,4-triazole-5-tiol (30 mg, 0,26 mmol) e K₂CO₃ (36 mg, 0,26 mmol). A reação foi selada e mantida a 100°C durante 2 horas em cujo ponto LCMS indicou conversão ao produto desejado. A reação foi diluída com água e extraída sucessivamente com éter, acetato de etilo, e 3:1 de clorofórmio:álcool isopropílico. A fase orgânica combinada foi lavada com água, então NaCl saturado, seca em MgSO₄ e reduzida a vácuo, e o produto bruto foi purificado por meio de cromatografia em coluna

para dar 5-((cis-4-[4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexil]tio)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (27,3 mg, 63 %). Ao produto foi adicionado DCM (0,5 ml) e TFA (0,5 ml), e a reação foi agitada durante 1 hora a temperatura ambiente em cujo ponto LCMS indicou clivagem completa ao intermediário N- hidroximatilo. O solvente foi retirado e ao resíduo foi adicionado metanol (1,0 ml) seguida por NH₄OH (0,3 ml), a reação foi agitada durante 16 horas em cujo ponto LCMS indicou completa desprotecção. O solvente foi retirado e o resíduo foi purificado por meio de LCMS preparativa para proporcionar o produto como um bis-sal de TFA (15,1 mg, 29 %).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,77 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,04 (m, 6H). MS (EI) m/z = 382,2 (M+H).

Exemplo 691: trifluoroacetato de N-{5-[(cis-4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexil]-metil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-il}metanossulfonamida



TFA

Passo 1. N-5-[(cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-

il]ciclohexil- metil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-ilmetanossulfonamida

5-[(cis-4-[4-(7-[2-(Trimetilsilil) etoxi] metil-7H- pirrolo [2,3- d] pirimidin-4-il)- 1H- pirazol- 1-il] ciclohexil- metil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-amina (30,00 mg, 5,706E-5 mol) foi dissolvido em DCM (2,00 ml, 0,0312 mol) com TEA (0,024 ml, 0,00017 mol) e foi arrefecida a 0°C. À reação foi adicionada cloreto de metanossulfonilo (0,0066 ml, 0,000086 mol) e a mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 60 minutos, em cujo tempo a análise de LCMS mostrou principalmente produto. A reação foi submetida a cromatografia em sílica gel utilizando EtOAc como eluente para dar o produto. LC/MS (M+1)+:604

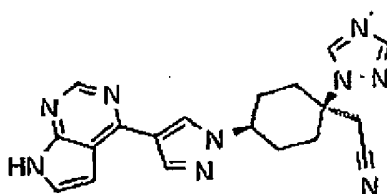
Passo 2. N-5-[(cis-4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)- 1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-ilmetanossulfonamida

Num balão de fundo redondo de 1 tubuladura [A] N-5-[(cis-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metyhil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilmetil)tio]-4H-1,2,4-triazol-3-ilmetano-ulfonamida (0,025 g, 0,000041 mol) foi dissolvida em DCM (3,00 ml, 0,0468 mol) e TFA (ml, 0,006 mol) foi adicionado. A reação foi agitada a 25°C durante 16 horas em cujo tempo a análise de LCMS não mostrou material de partida presente. A reação foi concentrada utilizando um evaporador giratório e foi dissolvida em metanol (2,00 ml, 0,0494 mol) e 16 M de amónia em água (0,2 ml) foi adicionada. A reação foi agitada a 25°C durante 3 horas em cujo tempo a análise de LCMS não mostrou material de partida presente. A reação foi concentrada utilizando um evaporador giratório e foi

purificada por meio de prep LC para dar o produto como o sal trifluoroacetato. LC/MS (M+1)+:474,

¹H RMN (CD₃OD): 8,87 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,23 (d, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,04 (m, 3H), 1,85 (m, 4H).

Exemplo 692: [cis-4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)ciclohexil] acetonitrilo



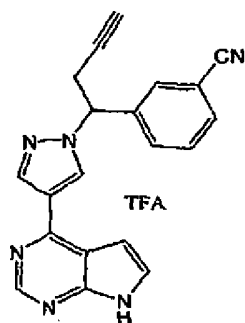
1H-1,2,4-Triazole (91,0 mg, 0,00132 mol), DBU (174 ml, 0,00070 mol), [Um] 4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi] metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]ciclohexilideno-acetonitrilo (86,4 mg, 0,000199 mol), e ACN (2,0 ml) foram agitados a ta. Após 4d, LCMS mostrou aproximadamente 58 % de área de produto (dois picos, M+H 504, razão 1:1). O DBU na reação foi neutralizado com TFA. O produto foi isolado por meio de prep HPLC utilizando uma coluna C18 de 30 mm x 100 mm; 32 % de CH₃CN-H₂O (0,1 % de TFA), 1 min, a 47 % a 6 min; 60 ml/min; detetor ajustado a 254 nm; tempo de retenção, 5,1 (Um) & 5,4 (B) min. O eluente foi concentrado utilizando um evaporador giratório para dar 22 mg de (A) & 36 mg de (B).

Desproteção: Os produtos foram dissolvidos separadamente em TFA (0,5 ml) e agitados durante 1 h. LCMS mostrou conversão ao derivado hidroximatilo (M+H 404). As soluções foram concentradas utilizando um evaporador giratório para

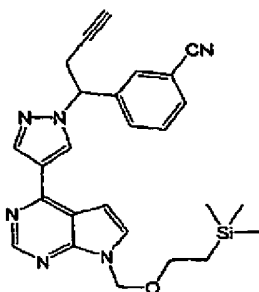
eliminar TFA. Metanol foi adicionado, e as misturas resultantes foram concentradas de novo. O resíduo resultante foi dissolvido em metanol (1 ml), e hidróxido de amónio (0,25 ml) adicionado. A solução foi agitada durante 0,5 h. LCMS mostrou desproteção completa (M+H 374) e a mistura foi então concentrada por meio de roto-evaporação. Cada isómero foi isolado por meio de prep HPLCMS utilizando uma coluna C18 de 19 mm x 100 mm; 15 % de CH₃CN-H₂O (0,1 % de TFA), 1,5 min, a 32 % a 6 min; 30 ml/min; detctor ajustado a m/z 374; tempo de retenção, 4,5 min (Um) & 4,7 min (B). O eluatos foram liofilizados. Rendimento 13 mg de isómero A e 24 mg de isómero B (sais de TFA, sólidos brancos). A análise de RMN (incluindo NOE & COSY) foi consistente com a expectativa para as estruturas, com A = cis, e B = trans.

RMN (d₆-DMSO) δ cis: 12,94 (s 1, 1H, NH); 8,95 (s, 1H); 8,87 (s, 1H); 8,81 (s, 1H); 8,42 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,22 (m, 1H); 4,48 (m, 1H, NCH); 3,12 (s, 2H); 2,84 (m, 2H); 2,07 (m, 4H); 1,69 (m, 2H). MS(ES) 374 (M+1). trans: 12,85 (s 1, 1H, NH); 8,94 (s, 1H); 8,89 (s, 1H); 8,84 (s, 1H); 8,47 (s, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,84 (m, 1H); 7,26 (m, 1H); 4,50 (m, 1H, NCH); 3,48 (s, 2H); 2,42-2,10 (m, 8H). MS(ES) 374 (M+1).

Exemplo 705: 3-1-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-in-1-il-benzonitrilo trifluoroacetato



Passo 1: 3-{1-[4-(7-([2-(Trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-in-1-il} benzonitrilo



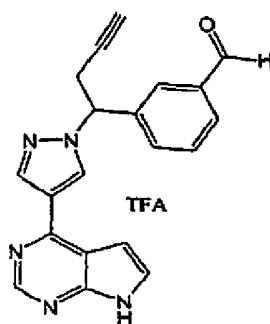
1 M de Hidreto de diisobutilalumínio em hexano (0,31 ml) foi adicionado gota a gota a uma solução de 3-(3-ciano-fenil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanoato de metilo (100 mg, 0,0002 mol) (preparados utilizando um procedimento análogo ao Exemplo 712, Passo 1) em DCM (3 ml, 0,05 mol) e a mistura foi arrefecida até -78°C . A mistura de reação foi agitada a -78°C durante 4 h e foi depois disso extinta com metanol frio (3 ml, 0,07 mol). A reação foi permitida que aquecesse até 0°C e carbonato de potássio (60 mg, 0,0004 mol) e reagente Bestmann- Ohira (1,5 eq, 57 mg) (E. Quesada *et al*, *Tetrahedron*, 62 (2006) 6673-6680) foram adicionados. A reação foi agitada a temperatura ambiente durante a noite, e então dividida em compartimentos entre acetato de etilo e água. A camada orgânica foi lavada com

NaCl saturado, seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada para dar o produto bruto. O produto bruto foi purificado utilizando sílica gel (EtOAc/Hexano 1:3 a 1:1) para dar o produto desejado, 3-{1-[4-(7-{[2-(trimetilsilil) etoxi]-metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-in-1-il}benzonitrilo(40 mg de mistura). $m/z = 469$ (M+1).

Passo 2: trifluoroacetato de 3-1-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-in-1-ilbenzonitrilo
Utilizando um procedimento análogo ao Exemplo 712, Passo 4, o composto do título foi preparado (4,5 mg, 46 %) como um sólido branco amorfo.

1H RMN (500 MHz, DMSO): δ 12,5 (b, 1H), 9 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 8 (s, 1H), 7,8 (m 2 H), 7,7 (s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7 (m, 1H), 5,9 (m, 1H), 3,4 (dd, 1H), 3,2 (dd, 1H), 2,9 (s, 1H). $m/z = 339$ (M+1).

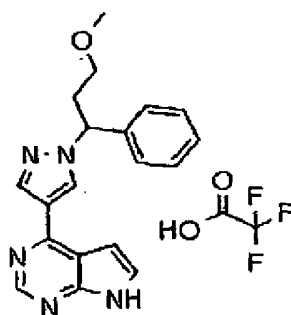
Exemplo 706: trifluoroacetato de 3-{1-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-in-1-il}benzaldeído



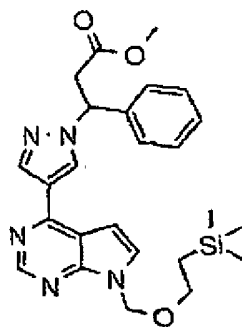
Utilizando o procedimento do Exemplo 705, o composto do título foi preparado como um produto secundário (4,5 mg, 46 %) como um sólido branco amorfo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 10 (s, 1H), 9 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 8 (s, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,1 (s, 1H), 5,9 (m, 1H), 3,4 (dd, 1H), 3,2 (dd, 1H), 2,9 (s, 1H). $m/z = 342$.

Exemplo 712: trifluoroacetato 4-[1-(3-Metoxi-1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



Passo 1: 3-fenil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanoato de metilo

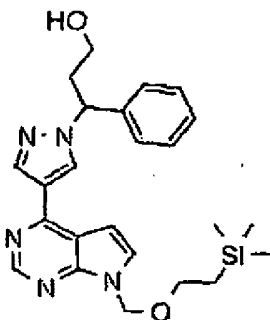


Uma solução de (2E)-3-fenilacrilato de metilo (500 mg, 0,003 mol) em ACN (2 ml, 0,04 mol) foi lentamente adicionado a uma solução de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,5 g, 0,002 mol) em ACN (2 ml, 0,04 mol) e DBU (500 ml, 0,003 mol). A reação foi agitada a temperatura ambiente ao longo

do fim de semana. A reação foi dividida em compartimentos entre água e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio saturado, seca em MgSO₄, filtrada e concentrada para dar um óleo. O produto foi purificado por meio de FCC em sílica gel utilizando EtOAc/Hexano (1:2 a 1:1) deu 3-fenil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanoato de metilo (500 mg, 70 %) como um resíduo semi-sólido.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,9 (s, 1H), 8,4 (s, 2H), 7,4 (m, 5H), 6,8 (d, 1H), 6 (m, 1H), 5,7 (s, 2H), 3,7-3,8 (m, 3H), 3,6 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 1,4 (m, 2H), 1,1 (m, 2H), 0,02 (s, 9H), m/z = 478 (M+1).

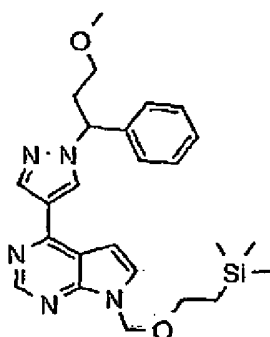
Passo 2: 3-Fenil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol



Hidreto de diisobutilalumínio em hexano (1 M, 0,69 ml) foi adicionado a uma solução de 3-fenil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-propanoato de metilo (150 mg, 0,00031 mol) em DCM (3 ml, 0,05 mol) e a mistura foi arrefecida até -78°C sob uma atmosfera de azoto. A reação foi agitada durante 1 h a -78°C e foi permitida que aquecesse até temperatura ambiente durante 4 h. A reação foi extinta com metanol (100 ml), e cloreto de amônio saturado (100 ml), e então

absorvida em acetato de etilo seca em MgSO_4 e filtrada. O filtrado foi concentrado para dar 3-fenil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol (130 mg, 92 %) como um óleo. $m/z = 450$ (M+1).

Passo 3: 4-[1-(3-Metoxi-1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



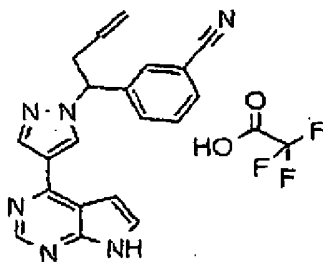
Hidreto de sódio (9,6 mg, 0,00040 mol) foi adicionado a uma solução de 3-fenil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi] metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol (120 mg, 0,00027 mol) em DMF (3 ml, 0,04 mol) e a mistura foi arrefecida até 0°C. A reação foi agitada durante 20 min e iodeto de metilo (22 ml, 0,00035 mol) foi adicionado. A reação foi permitida que aquecesse até temperatura ambiente e agitada durante a noite. A reação foi dividida em compartimentos entre água e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaCl saturado, seca em MgSO_4 , filtrada e concentrada para dar 4-[1-(3-metoxi-1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (100 mg, 88 %) como um semi-sólido. $m/z = 464$ (M+1).

Passo 4: trifluoroacetato de 4-[1-(3-Metoxi-1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Ácido trifluoroacético (2 ml, 0,02 mol) foi adicionado a uma mistura de 4-[1(3-metoxi-1-fenilpropil)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (80 mg, 0,0002 mol) em DCM (3 ml, 0,05 mol) a temperatura ambiente. O material de partida foi consumido após agitar durante 2 h e a solução de reação foi concentrada para eliminar o TFA. O produto bruto reação foi diluído com metanol (3 ml, 0,07 mol) e foi tratada com etilenodiamina (0,3 ml, 0,004 mol) a temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante 18 h e foi concentrada e purificada utilizando HPLC numa coluna C-18 eluindo com um gradiente de ACN: água que contém 0,2 % de TFA, para dar o composto do título (43 mg, 60 %) como um sólido branco amorfo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,9 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (m, 5H), 7,2 (b, 1H), 5,7 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,2 (s, 3H), 2,7 (m, 1H), 2,4 (m, 1H). $m/z = 334$ (M+1).

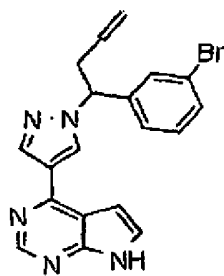
Exemplo 715: trifluoroacetato de 3-1-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-en-1-ilbenzonnitrilo



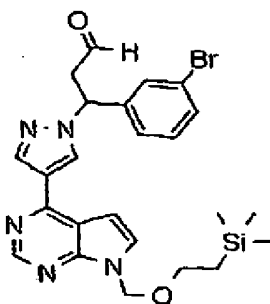
Uma mistura de [4-1-[1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina (20 mg, 0,00005 mol) em DMF (2 ml, 0,02 mol) e cianeto de zinco (60 mg, 0,0005 mol) foi desgaseificada com uma corrente de azoto. A mistura foi então tratada com tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (40 mg, 0,00003 mol), de novo desgaseificada com azoto, e foi então aquecida num reactor de microondas até 170°C durante 15 min. A reacção foi deixada que arrefecesse, foi filtrada e purificada por meio de HPLC numa coluna C-18 eluindo com um gradiente de ACN/água/TFA para dar o composto do título (10 mg, 40 %) como um sólido branco amorfo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,9 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,8 (m, 3H), 7,6 (m, 1H), 7,1 (b, 1H), 5,6-5,8 (m, 2H), 5,1 (d, 1H), 5 (d, 1H), 3,3 (m, 1H), 3 (m, 1H). m/z = 341 (M+1).

Exemplo 716: 4-1-[1-(3-Bromofenil)but-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina



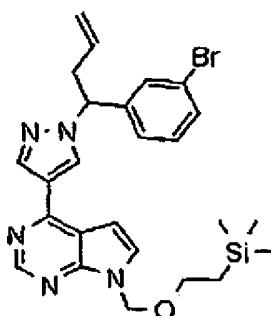
Passo 1: 3-(3-Bromofenil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxil]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] propanal



Hidreto de diisobutilalumínio em hexano (1 M, 4 ml) foi adicionado a uma solução a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de 3-(3-bromofenil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanoato de etilo (600 mg, 0,001 mol) em DCM (6 ml, 0,09 mol). Após agitar durante 4 h, a reação foi extinta com metanol frio (300 ml), e então cloreto de amônio saturado (500 ml) foi adicionado e a solução resultante foi agitada durante 1 h. A reação foi dividida em compartimentos entre água e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em MgSO_4 , filtrada e concentrada. O produto foi purificado por meio de cromatografia flash em sílica gel eluindo com hexano: EtOAc, (2:1 a 1:2), para dar 3-(3-bromofenil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanal (400 mg, 70 %) como um óleo..

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,9 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,4 (s, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3-7,4 (m, 2H), 6,8 (d, 1H), 6,1 (m, 1H), 5,7 (s, 2H), 4 (m, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,3 (dd, 1H), 1,0 (m, 2H), 0,01 (s, 9H). m/z = 526, 528 (M+1).

Passo 2: 4-1-[1-(3-Bromofenil)but-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



Terc-butóxido de potássio em THF (1M, 200 μ l) foi adicionado a uma solução de iodeto de metiltrifenilfosfônio (80 mg, 0,0002 mol) em THF (2 ml, 0,02 mol) a 0 °C. A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 1 h e então arrefecida até -78°C. O 3-(3-bromofenil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanal (90 mg, 0,0002 mol) em THF (2 ml, 0,02 mol) foi adicionado gota a gota. A reação foi permitida que aquecesse até temperatura ambiente gradualmente. A reação foi dividida em compartimentos entre água e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaCl saturado, seca em MgSO₄, filtrada e concentrada para dar um óleo. O produto foi purificado por meio de FCC em sílica gel eluindo com EtOAc:Hexano, (1:1) para dar 4-1-[1-(3-bromofenil)but-3-en-1H-il]-1H-pirazol-4-il-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (35 mg, 40 %) como um óleo. m/z = 524, 526 (M+1).

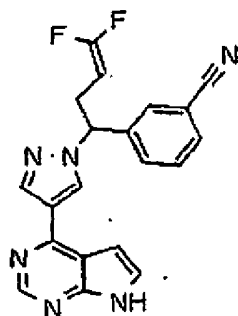
Passo 3: 4-1-[1-(3-Bromofenil)but-3-en-1-il]-1H-pirazo/-4-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Utilizando um procedimento análogo ao Exemplo 712, Passo 4, mas utilizando 4-1-[1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-

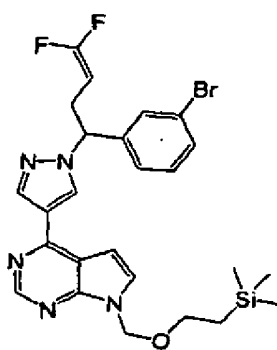
pirrolo[2,3-d]pirimidina o composto do título foi preparado (10 mg, 30 %) como um sólido branco amorfo,

^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,9 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,5 (m, 2 H), 7,3 (m, 1H), 7,1 (s, 1H), 5,7 (m, 2 H), 5,2 (d, 1H), 5,0 (d, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,0 (m, 1H). m/z = 394, 396 (M+1).

Exemplo 717: 3-(4,4-Difluoro)-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-en-1-ilbenzonnitrilo



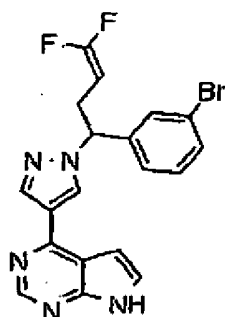
Passo 1: 4-{1-[1-(3-Bromofenil)-4,4-difluorobut-3-en-1-il]-1H-pirazol-4il}-7{[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



A uma solução de 3-(3-bromofenil)-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanal (0,05 g, 0,00009 mol) em N,N-dimetilacetamida (2 ml, 0,02 mol) foi adicionado

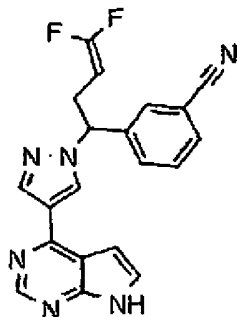
trifenilfosfina (0,1 g, 0,0006 mol), dibromodifluorometano (50 uL, 0,0006 mol) e 0,76 M de zinco em THF (0,7 ml). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 18 h. A reação foi dividida em compartimentos entre água e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaCl saturado, seca em MgSO₄, filtrada e concentrada para dar um óleo. O produto foi purificado por meio de FCC em sílica gel eluindo com EtOAc, Hexano (1:2) para dar 4-{1-[1-(3-bromofenil)-4,4-difluorobut-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (20 mg, 40 %) como um óleo transparente. m/z = 560, 562 (M+1).

Passo 2: 4-1-[1-(3-Bromofenil)-4,4-difluorobut-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina



Utilizando um procedimento análogo ao Exemplo 712, Passo 4, mas utilizando 4-{1-[1-(3-bromofenil)-4,4-difluorobut-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il}-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, o composto 4-1-[1-(3-bromofenil)-4,4-difluorobut-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina foi preparado (30 mg, 99 %) como um óleo. m/z = 430, 432 (M+1).

Passo 3: 3-(4,4-Difluoro-1-[4-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]but-3-en-1-il-benzonitrilo

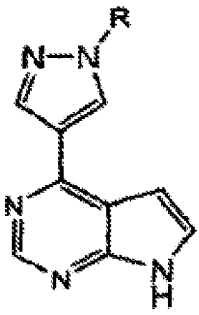
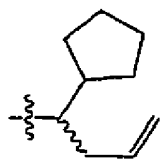



Uma mistura de 4-1-[1-(3-bromofenil)-4,4-difluorobut-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (30 mg, 0,0007 mol) em DMF (2 ml, 0,02 mol) e cianeto de zinco (80 mg, 0,0007 mol) foi desgaseificada com azoto. A mistura foi então tratada com tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (50 mg, 0,0004 mol) e foi desgaseificada com azoto, e então foi aquecida em micro-ondas a 170°C durante 15 min. A reação foi então deixada que arrefecesse, filtrada e purificada por meio de HPLC numa coluna C-18 eluindo com um gradiente de ACN/água/TFA para dar o composto do título (10 mg, 30 %) como um sólido branco amorfo.

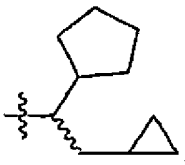
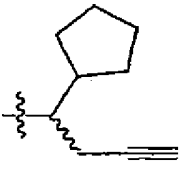

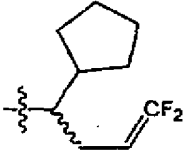
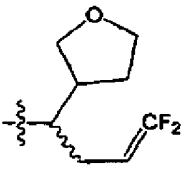

^1H RMN (400 MHz, DMSO): 8,9 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,7 -7,8 (m, 3H), 7,5 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 5,7 (m, 1H), 4,3-4,4 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,9 (m, 1H). m/z = 377 (M+1).

Os seguintes compostos na Tabela 14 foram preparados como é indicado na coluna marcada "Prep. Ex. N°." e os pormenores de certos procedimentos sintéticos exemplares são proporcionados seguindo a Tabela 14.

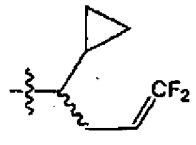
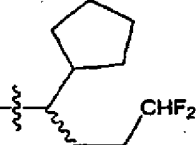
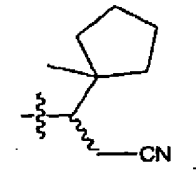
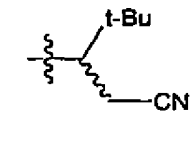
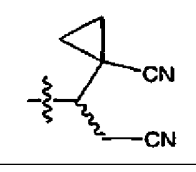
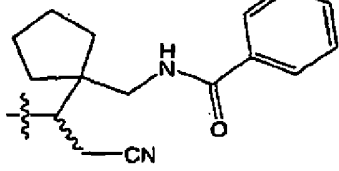
Tabela 14

				
Ex. N°.	Estrutura de R	MS (M+H)	Nome	Prep. Ex. N°.
727		308	sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidina	727
728		254	sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-metilbut-3-en-1-il)- 1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo [2,3-d]-pirimidina	727

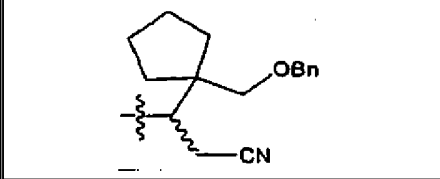
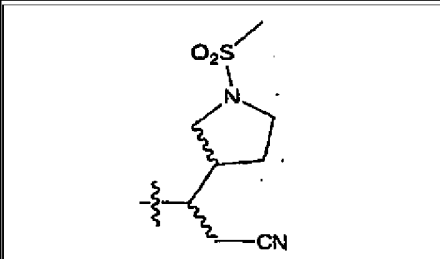
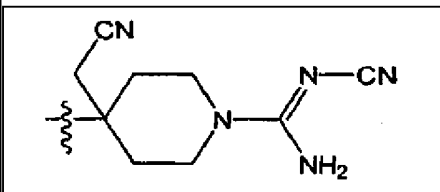
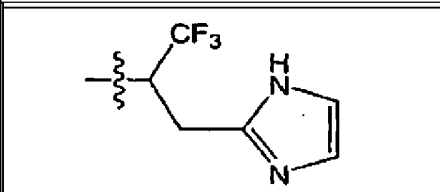
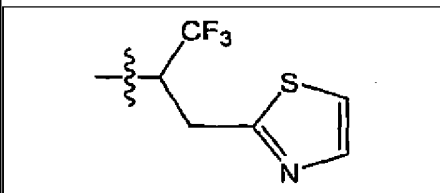
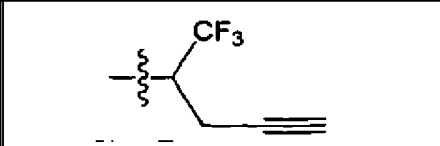
(cont.)

Ex. N°.	Estrutura de R	MS (M+H)	Nome	Prep. Ex. N°.
729		452	sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentil-2-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina	727
730		306	sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentilbut-3-in-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	727
731		310	sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentilbutil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina	729
732		344	sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentil-4,4-difluorobut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina	727
733		346	sal trifluoroacetato de 4-1-[4,4-difluoro-1-(tetrahydro-furano-3-il)but-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina	727 Passo 3 & 4, então 731, Passo 1*
734		254	sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-metilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo [2,3-d]-pirimidina	727 Passo 3 & 4, então 731

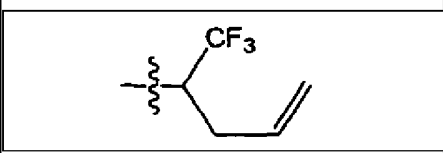
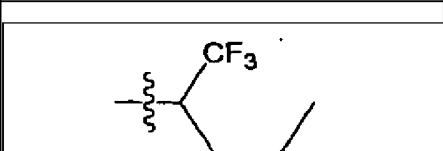
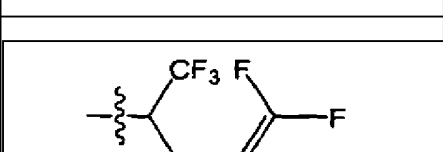
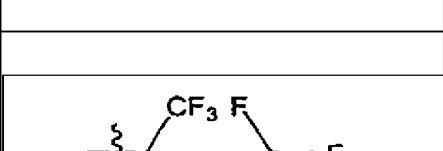
(cont.)

Ex. N°.	Estrutura de R	MS (M+H)	Nome	Prep. Ex. N°.
735		316	sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopropil-4,4- difluoro-but-3-en-1-il)-1H pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	727 Passo 3 & 4, então 731
736		346	sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentil-4,4- difluoro-but-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina	731
737		321	sal trifluoroacetato de 3-(1-metilciclopentil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1- il]propanonitrilo	737
738		295	sal trifluoroacetato de (3R)- e (3S)-4,4- dimetil- 3-[4-(7-[2-(trimetilsilil) etoxi]-metil-7H-pirrolo [2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pentanonitrilo	737
739		304	sal trifluoroacetato de 1-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] etilciclopropanocarbonitrilo	739
740		440	N-[(1-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)- 1H-pirazol-1-il]etilciclopentil)metil]benzamida	740

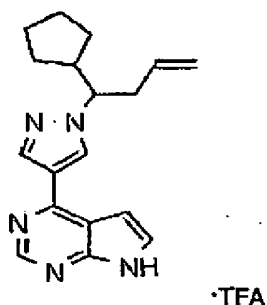
(cont.)

Ex. N°.	Estrutura de R	MS (M+H)	Nome	Prep. Ex. N°.
741		427	sal trifluoroacetato de 3-1- [(Benziloxi)metil]ciclo - pentil-3-[4-(7H- pirrolo[2,3- d]- pirimidin-4-il)-1H- pirazol- 1- il]propanonitrilo	741
742		386	sal trifluoroacetato de 3-[1-(metilsulfonyl) pirrolidin-3-il]-3-[4- (7H- pirrolo[2,3-d]- pirimidin-4-il)- 1H- pirazol-1- il]propanonitrilo	742
743		375	N'-ciano-4- (cianometil)- 4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H- pirazol-1- il]piperidina-1- carboximidamida	743
744		348	4-1-[2,2,2-trifluoro-1- (1H- imidazol-2- ilmetil)etil]- 1H- pirazol-4-il-7H-pirrolo [2,3-d]-pirimidina	744
745		379	4-(1-(1R)-2,2,2- trifluoro-1-[(4- metil-1,3-tiazol-2- il)-metil]etil-1H- pirazol-4- il)-7H- pirrolo[2,3-d] pirimidina	745
746		306	4-1-[1- (trifluorometil)but-3- yn-1-il]-1H-pirazol-4- il-7H- pirrolo[2,3-	730

(cont.)

Ex. N°.	Estrutura de R	MS (M+H)	Nome	Prep. Ex. N°.
			d]pirimidina	
747		308	4-1-[1-(trifluorometil)but-3-en-1-il]-1H-pirazol-4-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	727
748		310	4-1-[1-(trifluorometil)butil]-1H-pirazol-4-il-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina	731
749		344	4-1-[4,4-difluoro-1-(trifluoro- metil)but-3-en-1-il]-1H- pirazol-4-il-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina	732
750		346	4-1-[4,4-difluoro-1-(trifluoro- metil)butil]-1H-pirazol-4-il- 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	731
<p>* Passo 1 do Exemplo 731 foi modificada como segue: o Ph₃P e CF₂Br₂ foram combinados em DMAC a 0 °C e então permitidos que aquecessem até temperatura ambiente até que a formação de ilido estava completa como determinadp por meio de LCMS. A solução do ilido foi então re-arrefecida até 0 °C e o aldeído e zinco foram adicionados à solução de ilido e a reação foi lentamente aquecida até temperatura ambiente.</p>				

Exemplo 727: sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-Ciclopentilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



Passo 1: ácido (2E)-3-Ciclopentilacrílico

A uma solução de ácido malónico (1,06 g, 10,2 mol) em piridina (1,25 ml) foi adicionado piperidina (0,15 ml) e ciclopentanocarbaldeído (1,00 g, 10,2 mmol). A mistura foi aquecida até 40°C durante 2 horas, seguido por agitação a temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura foi então arrefecida num banho de gelo e 2 N de HCl foi adicionado para acidificar. O produto foi extraído com éter. O extrato de éter foi lavado com HCl aq. e salmoura, seco em sulfato de sódio, filtrado, e o solvente foi retirado a vácuo para proporcionar o produto (1,30 g, 77 %), que foi utilizado sem purificação adicional.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,06 (dd, 1H), 5,80 (dd, 1H), 2,70-2,54 (m, 1H), 1,93-1,32 (m, 8H); MS (ES): 141(M+H).

Passo 2. (2E)-3-ciclopentilacrilato de metilo

A uma solução de ácido (2E)-3-ciclopentilacrílico (1,3 g, 9,3 mmol) em DCM (65 ml) a 0°C foi adicionado cloreto de oxalilo (3,1 ml, 37 mmol), gota a gota. A solução resultante foi agitada a 0°C durante 40 minutos, então a temperatura ambiente durante 2 horas. Os agentes voláteis foram evaporados para proporcionar cloreto de (2E)-3-ciclopentilacrilato como um líquido incolor. Uma porção deste cloreto de (2E)-3-ciclopentilacrilato (0,75 g, 4,7

mol) foi dissolvido em metanol (10 ml) e a solução resultante foi agitada durante 2 horas. O solvente foi evaporado para proporcionar o produto (700 mg, 96 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,94 (dd, 1H), 5,79 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,66-2,50 (m, 1H), 1,92-1,27 (m, 8H).

Passo 3. 3-ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil) etoxi] metil- 7H- pirrolo [2,3-d] pirimidin- 4-il)- 1H- pirazol- 1-il] propanoato de metilo

A uma solução de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,9 g, 9,2 mmol) e (2E)-3-ciclopentilacrilato de metilo (1,70 g, 11,0 mmol) em ACN (100 ml), foi adicionado DBU (2,7 ml, 18 mmol). A mistura resultante foi agitada durante 96 horas. O ACN foi retirado a vácuo, e o resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etilo. Esta solução foi lavada com 1,0 N de HCl, seguida por salmoura, e então seca em sulfato de sódio, e o solvente retirado a vácuo. A cromatografia flash em coluna (eluindo com um gradiente desde 0-70 % de acetato de etilo em hexanos) proporcionou o produto (2,73 g, 63 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,84 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 7,39 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,46 (dt, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 3,18 (dd, 1H), 2,89 (dd, 1H), 2,59-2,42 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,75-1,10 (m, 7H), 0,92 (t, 2H), -0,06 (s, 9H); MS(ES): 470 (m+H).

Passo 4: 3-Ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanal

A uma solução de 3-ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanoato de metilo (0,501 g, 1,07 mmol) em THF (5,0 ml) a -78°C foi adicionado 1,00 M de hidreto de diisobutilalumínio em DCM (2,35 ml) gota a gota. A reação foi agitada com aquecimento gradual até -10°C ao longo de 2 horas. A esta temperatura, uma porção adicional de 1,0 M de hidreto de diisobutilalumínio em DCM (1,50 ml) foi adicionada. Quando a reação foi determinada que estava completa por meio de LCMS, uma solução saturada de tartrato de K/Na foi adicionada, seguida por éter. A mistura resultante foi agitada durante duas horas a temperatura ambiente. A camada orgânica foi separada e lavada com água, e salmoura, então seca em sulfato de sódio e o solvente foi retirado a vácuo para dar um óleo viscoso, que foi utilizado sem purificação adicional. MS (ES): 442 (M+H).

A uma solução de cloreto de oxalilo (0,108 ml, 1,28 mmol) em DCM (10,0 ml) a -78 °C foi adicionado DMSO (151 ml, 2,13 mmol). Após agitar durante 5 minutos, 3-ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ol (471 mg, 1,07 mmol) em DCM (3,00 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 30 minutos a -78°C. TEA (594 ml, 4,26 mmol) foi então adicionado. A mistura resultante foi então permitida que aquecesse até temperatura ambiente ao longo do curso de 30 minutos. Água foi adicionada, e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada

sucessivamente com 0,1 N de HCl, água, solução de bicarbonato de sódio saturada, e salmoura, e foi então seca em sulfato de sódio e o solvente foi retirado a vácuo. A cromatografia flash em coluna (eluindo com um gradiente de 0-60 % de acetato de etilo em hexanos) proporcionou o produto (384 mg, 82 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9,73 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,71 (s 1, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,47 (s 1, 1H), 6,88 (s 1, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,66-4,49 (m, 1H), 3,54 (t, 2H), 3,40 (ddd, 1H), 2,95 (ddd, 1H), 2,55-2,44 (m, 1H), 2,01-1,21 (m, 8H), 0,98 (t, 2H), 0,00 (s, 9H); MS(ES): 440 (m+H).

Passo 5. 4-[1-(1-Cyclopentilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina

A uma solução de 1,0 M terc-butoxido de potássio em THF (0,207 ml) em THF (2,0 ml) a 0°C foi adicionado brometo de trifenilmetilfosfônio (77,8 mg, 0,218 mmol). A mistura resultante foi aquecida até temperatura ambiente e deixada a agitar durante 30 minutos. Uma solução de 3-ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanal (0,100 g, 0,228 mmol) em THF (2,0 ml) foi adicionado. Após 30 minutos, a mistura foi extinta pela adição de solução cloreto de amónio saturado e o produto foi então extraído com éter. O extrato de éter foi seco em sulfato de sódio e o solvente foi retirado a vácuo. A cromatografia flash em coluna (eluindo com um gradiente de 0-40 % de acetato de etilo em hexanos) proporcionou o produto (40 mg, 44 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,84 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (s 1, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,83 (s 1, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,60

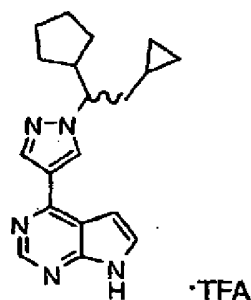
(ddt, 1H), 5,01 (dq, 1H), 4,97-4,93 (m, 1H), 3,99 (dt, 1H), 3,54 (t, 2H), 2,79-2,60 (m, 2H), 2,60-2,40 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,75-1,41 (m, 5H), 1,37-1,12 (m, 2H), 0,92 (t, 2H), - 0,06 (s, 9H); MS(ES): 438(M+H).

Passo 6. sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-Ciclopentilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

4-[1-(1-Ciclopentilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (13 mg, 0,030 mmol) foi dissolvida em DCM (3 ml) e TFA (0,5 ml) foi adicionado. A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. O solvente foi retirado a vácuo. O resíduo foi dissolvido em THF (2 ml), e 6 N NaOH (1 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, e então foi dividida em compartimentos entre água e acetato de etilo. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio e o solvente foi retirado a vácuo. A purificação via HPLC preparativa/MS (C18 eluindo com um gradiente de H₂O e ACN que contém 0,1 % de TFA) proporcionou o produto (10 mg, 80 %).

¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,73 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,19 (dd, 1H), 5,60 (ddt, 1H), 5,00-4,93 (m, 1H), 4,91-4,87 (m, 1H), 4,23 (dt, 1H), 2,76-2,59 (m, 2H), 2,47-2,34 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,68-1,22 (m, 6H), 1,21-1,09 (m, 1H); MS(ES): 308(M+H).

Exemplo 729: sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-Ciclopentil-2-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina



Passo 1. sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-Ciclopentil-2-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-

(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina

Uma solução de 4-[1-(1-ciclopentilbut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina (preparada no Exemplo 727, Passo 5) (54,0 mg, 0,123 mmol) em DCM (1 ml) foi adicionado a um solução etéreo preparada recentemente de CH_2N_2 em excesso mantida a 0°C . Acetato de paládio (10,0 mg, 0,044 mol) foi adicionado. Após repousar durante 2 horas, o CH_2N_2 em excesso foi extinto pela adição de ácido acético. A solução foi então diluída com DCM adicional, lavada sucessivamente com solução de bicarbonato de sódio saturada, água, e salmoura, e seca em sulfato de sódio, e o solvente foi retirado a vácuo. A purificação via HPLC preparativa/MS (C18 eluindo com um gradiente de H_2O e ACN que contém 0,1 % de TFA) proporcionou o produto (13 mg, 18 %).

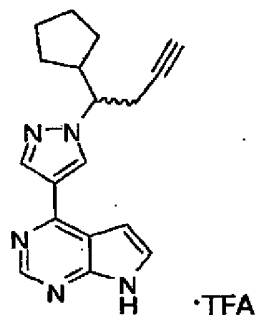
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9,05 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,03 (t, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,10 (t, 1H), 3,59 (t, 2H), 2,57-2,36 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 1H), 2,00-1,83 (m, 1H), 1,79-1,40 (m, 6H), 1,37-1,09 (m, 2H), 0,97 (t, 2H), 0,55-0,26 (m, 3H), 0,07- -0,15 (m, 11H); MS (ES): 452 (M+H).

Passo 2. sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-Ciclopentil-2-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina trifluoroacetato sal

4-[1-(1-Ciclopentil-2-ciclopropiletil)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina (13 mg, 0,023 mol) foi agitada a temperatura ambiente numa solução de DCM (2 ml) que contém TFA (1,5 ml) durante duas horas. O solvente foi retirado a vácuo. O resíduo resultante foi redissolvido em THF (3 ml), e 6 N de NaOH (2 ml) foi adicionado. Após agitar durante uma hora, a mistura foi dividida em compartimentos entre água e acetato de etilo. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio e o solvente foi retirado a vácuo. A purificação via HPLC/MS preparativa (C18 eluindo com um gradiente de H₂O e ACN que contém 0,1 % de TFA) proporcionou o produto (9 mg, 90 %).

¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,75 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,19 (dt, 1H), 2,43-2,29 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,88-1,76 (m, 1H), 1,68-1,37 (m, 5H), 1,35-1,08 (m, 3H), 0,43-0,26 (m, 2H), 0,24-0,13 (m, 1H), 0,07-0,03 (m, 1H), -0,14-0,24 (m, 1H); MS(ES): 322(M+H).

Exemplo 730: 4-[1-(1-Ciclopentilbut-3-in-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina trifluoroacetato sal



Passo 1. 4-[1-(1-Ciclopentilbut-3-in-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina
A uma mistura de carbonato de potássio (38,4 mg, 0,278 mmol) em metanol (2,0 ml) a 0 °C foi adicionado uma solução de 3-ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanal (preparada como no Exemplo 727, Passo 4) (61,0 mg, 0,139 mmol) em metanol (1,0 ml), seguida por uma solução de (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (40,0 mg, 0,208 mmol) em metanol (1,0 ml). A mistura foi lentamente aquecida até temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. A mistura foi então diluída com água e extraída com acetato de etilo. Os extratos combinados foram lavados com água, cloreto de amônio saturado, e então secos em sulfato de sódio e o solvente foi retirado a vácuo para proporcionar o produto, que foi utilizado sem purificação adicional (52 mg, 86 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,14 (ddd, 1H), 3,53 (t, 2H), 2,90 (ddd, 1H), 2,79 (ddd, 1H), 2,66-2,49 (m, 1H), 1,98 (t, 1H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,78-1,44 (m, 5H), 1,39-1,11 (m, 2H), 0,92 (t, 2H), -0,06 (s, 9H); MS(ES): 436(M+H).

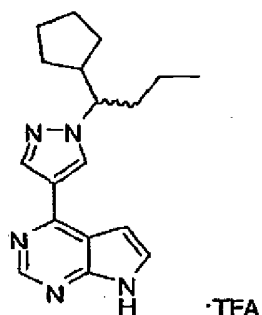
Passo 2: sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-Ciclopentilbut-3-in-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Uma solução de 4-[1-(1-ciclopentilbut-3-in-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina (52 mg, 0,12 mmol) em DCM (3 ml) e TFA(1 ml) foi agitada durante 2 horas. Os solventes foram retirados a vácuo. O resíduo resultante foi dissolvido em

THF (3 ml) e 6N NaOH (2 ml) foi adicionado. Após agitar durante 1 hora, a mistura foi dividida em compartimentos entre água e acetato de etilo. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio e o solvente foi retirado a vácuo. A purificação via HPLC preparativa/MS (C18 eluindo com um gradiente de H₂O e ACN que contém 0,1 % de TFA) proporcionou o produto (30 mg, 60 %).

¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ 12,72 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,34 (dt, 1H), 2,97-2,69 (m, 3H), 2,50-2,32 (m, 1H), 1,93-1,77 (m, 1H), 1,70-1,09 (m, 7H); MS(ES): 306(M+H).

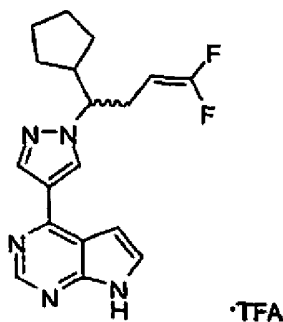
Exemplo 731: sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-Ciclopentilbutil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



Sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-Ciclopentilbut-3-in-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (preparados no Exemplo 729) (20 mg, 0,048 mmol) foi dissolvido em metanol (2 ml) e uma quantidade catalítica de 5 % de Pd-C foi adicionado. A mistura foi agitada sob 1 atmosfera de hidrogênio via um balão afixado. Após 2 horas, a mistura foi filtrada e purificada via HPLC preparativa/MS (C18 eluindo com um gradiente de H₂O e ACN que contém 0,1 % de TFA) para proporcionar o produto (14 mg, 69 %).

¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,73 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,11 (dt, 1H), 2,43-2,26 (m, 1H), 2,02-1,70 (m, 3H), 1,68-1,35 (m, 4H), 1,33-0,89 (m, 5H), 0,83 (t, 3H); MS(ES): 310 (m+H).

Exemplo 732: sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-Ciclopentil-4,4-difluorobut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



Passo 1. 4-[1-(1-Cyclopentil-4,4-difluorobut-3-en-1-il)-1H-pirazo/-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina

A uma solução de 3-ciclopentil-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanal (preparados como no Exemplo 727, Passo 4) (181 mg, 0,41 mmol) em N,N-dimetilacetamida (3,6 ml) foi adicionado trifetilfosfina (294 mg, 1,12 mmol) seguida por dibromodifluorometano (235 mg, 1,12 mmol). Rieke® Zinc (1,8 ml de uma suspensão de 2,5 g em 50 ml THF) foi então adicionado numa porção. A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 4,5 horas. A mistura foi filtrada através de terra de diatomáceas. O filtrado foi dividido em compartimentos entre éter e água. A camada de éter foi lavada com água, e salmoura, então seca em

sulfato de sódio, e o solvente foi retirado a vácuo. A cromatografia flash em coluna (eluindo com um gradiente desde 0-30 % de acetato de etilo em hexanos) proporcionou o produto (104 mg, 53 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,91 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,05 (ddd, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,60 (t, 2H), 2,78-2,62 (m, 2H), 2,58-2,45 (m, 1H), 2,07-0,87 (m, 10H), 0,00 (s, 9H); MS (ES): 474 (M+H).

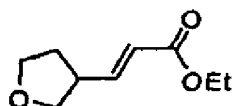
Passo 2: sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-ciclopentil-4,4-difluorobut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Uma solução de 4-[1-(1-ciclopentil-4,4-difluorobut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (41 mg, 0,086 mmol) em DCM (3 ml) e TFA (1,5 ml) foi agitada durante duas horas a temperatura ambiente. A solução foi então concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi redissolvido em THF (3 ml), e 6N NaOH (2 ml) foi adicionado. Após agitar durante 1 hora, a mistura foi dividida em compartimentos entre água e acetato de etilo. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio e o solvente foi retirado a vácuo. A purificação via HPLC preparativa/MS (C18 eluindo com um gradiente de H_2O e ACN que contém 0,1 % de TFA) proporcionou o produto desejado (39 mg, 98 %).

^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 12,72 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,32 (ddt, 1H), 4,20 (dt, 1H), 2,72-2,37 (m, 3H), 1,95-1,81 (m, 1H), 1,69-1,06 (m, 7H); MS (ES): 344 (M+H).

Onde aceitadores de conjugados, tais como foram utilizado no Exemplo 737, Passo 3 não estavam comercialmente disponível, tal compostos foram gerados de acordo com o procedimento proporcionados a seguir para (2E)-3-(tetrahydrofurano-3-il)acrilato de etilo (para a preparação do Exemplo 733).

Preparação de (2E)-3-(tetrahydrofurano-3-il)acrilato de etilo:



Passo A: Tetrahydrofurano-3-carbaldeído

A uma solução de periodinano de Dess-Martin (3,37 g, 7,95 mmol) em DCM (20 ml) foi adicionado tetrahydrofurano-3-ilmetanol (0,701 ml, 7,23 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, e o solvente foi então retirado a vácuo. A cromatografia flash em coluna (utilizando DCM como eluente) proporcionou o produto como um óleo transparente, que foi utilizado sem purificação adicional.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,65 (d, 1H), 4,12-4,07 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,26-2,10 (m, 2H).

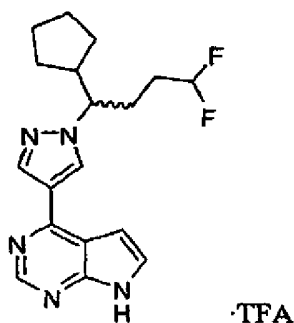
Passo B: (2E)-3-(tetrahydrofurano-3-il)acrilato de etilo

A um mistura a 0°C de hidreto de sódio (60 % em óleo mineral) (382 mg, 9,40 mmol) em DMF (15,0 ml) (THF pode também ser utilizado) foi adicionado fosfonoacetato de trietilo (1,72 ml, 8,68 mmol) gota a gota. A mistura

resultante foi aquecida até temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos, então foi re-arrefecida até 0 °C, em cujo tempo uma solução de tetrahidrofurano- 3-carbaldeído (724 mg, 7,23 mmol) em DMF (4,0 ml) foi adicionada gota a gota. A mistura resultante foi agitada a esta temperatura durante 1,5 horas, em cujo tempo a mistura foi diluída com água e o produto foi extraído com éter. Os extractos combinados foram lavados com água e salmoura, secos em sulfato de sódio e o solvente retirado a vácuo. A cromatografia flash em coluna (eluindo com um gradiente desde 0-40 % de acetato de etilo em hexanos) proporcionou o produto (640 mg, 52 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,87 (dd, 1H), 5,86 (dd, 1H), 3,96-3,88 (m, 2H), 3,81 (dd, 1H), 3,53 (dd, 1H), 3,04-2,93 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,79 (dq, 1H).

Exemplo 736: sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-Ciclopentil-4,4-difluorobutil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina

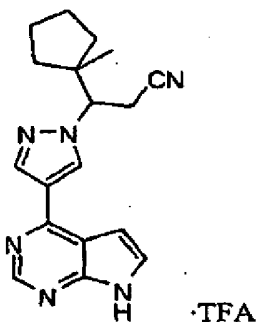


Sal trifluoroacetato de 4-[1-(1-Ciclopentil-4,4-difluorobut-3-en-1-il)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina (preparado como no Exemplo 731) (20,0 mg, 0,041 mmol) foi dissolvido em metanol (3 ml), e uma quantidade

catalítica de 5 % de Pd sobre C foi adicionado. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, sob uma atmosfera de hidrogénio proporcionada por um balão afixado. A mistura foi filtrada e purificada via HPLC preparativa/MS (C18 eluindo com um gradiente de H₂O e ACN que contém 0,1 % de TFA) para proporcionar o produto (4 mg, 21 %).

¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,74 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,05 (tt, 1H), 4,17 (dt, 1H), 2,47-2,34 (m, 1H), 2,14-1,08 (m, 12H); MS (ES): 346 (M+H).

Exemplo 737: sal trifluoroacetato de 3-(1-Metilciclopentil)-3-[4-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo



Passo 1. 1-Metilciclopentanocarbaldeído

A uma solução de ciclopentanocarbaldeído (1,00 ml, 9,36 mmol) em DCM (47 ml) a 0 °C foi adicionado terc-butóxido de potássio sólido (1,44 g, 12,2 mmol) numa porção seguida por iodeto de metilo (1,7 ml, 28 mmol) numa porção. Após 30 minutos a 0°C, a mistura de reação foi permitida que aquecesse até temperatura ambiente e agitada a essa temperatura durante 16 horas. A mistura foi deitada em salmoura, e as camadas foram separadas. A camada orgânica

foi seca em sulfato de sódio, decantada e concentrada, e utilizada sem purificação adicional na Passo 2.

Passo 2: (2Z)- e (2E)-3-(1-Metilciclopentil)acilonitrilo

A uma solução de 1,0 M de terc-butóxido de potássio em THF (9,36 ml) a 0°C foi adicionado uma solução de cianometilfosfonato de dietilo (1,59 ml, 9,81 mmol) em THF (10 ml) gota a gota. O banho de arrefecimento foi retirado e a reação foi aquecida até temperatura ambiente seguida por re-arrefecimento até 0°C, em cujo tempo uma solução de 1-metilciclopentanocarbaldeído (1,0 g, gerada no Passo 1) em THF (2 ml) foi adicionada gota a gota. O banho foi retirado e a reação foi agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. À mistura foi adicionada água e éter etílico. A camada aquosa foi ainda extraída com éter etílico. Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secos em sulfato de sódio, filtrados e adsorvidos sobre sílica gel a vácuo. A cromatografia flash em coluna (eluindo com um gradiente desde 0-10 % de acetato de etilo em hexanos) proporcionou o produto como uma mistura com hexanos, cujo produto foi utilizado sem purificação adicional na Passo 3.

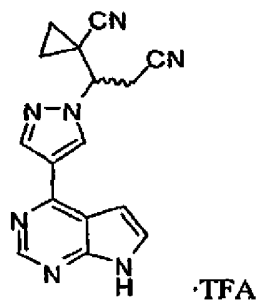
Passo 3: sal trifluoroacetato de 3-(1-Metilciclopentil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1Hpirazol-1il]propanonitrilo

A uma mistura de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,134 g, 0,426 mmol) em ACN (3 ml) foi adicionado uma mistura de (2Z)- e (2E)-3-(1-metilciclopentil)acrilonitrilo (0,12 g, 0,9 mmol) seguida por DBU (0,13 ml, 0,90 mmol). A

reação foi aquecida até 60°C durante 6 h. O ACN foi retirado a vácuo. Acetato de etilo foi adicionado, seguido por 0,1 N de HCl. A camada aquosa foi extraída com três porções de acetato de etilo. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos em sulfato de sódio, filtrados e o solvente foi evaporado. O material bruto foi desprotegido por meio de agitação com TFA (2 ml) em DCM (8 ml) durante 2 horas. O solvente e o TFA foram retirados a vácuo. O THF (8 ml) foi utilizado para dissolver o resíduo, e 6,0 M de hidróxido de sódio em água (8 ml) foi adicionado. A reação foi agitada nesta mistura básica durante 2 horas. Acetato de etilo foi utilizado para extrair o produto. Os extratos combinados foram secos (Na₂SO₄) e o solvente foi retirado a vácuo. A purificação via HPLC preparativa /MS (C18 eluindo com um gradiente de H₂O e ACN que contém 0,1 % de TFA) proporcionou o produto (44 mg, 24 %).

¹H RMN (400 MHz, d₆DMSO): δ 12,71 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,72 (dd, 1H), 3,47 (dd, 1H), 3,21 (dd, 1H), 1,74-1,51 (m, 6H), 1,44-1,32 (m, 1H), 1,09-1,00 (m, 1H), 0,97 (s, 3H); MS(ES): 321 (M+H).

Exemplo 739: sal trifluoroacetato de 1-2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etilciclopropanocarbonitrilo



Passo 1: 1-(Hidroximatil)ciclopropanocarbonitrilo

1-cianociclopropanocarboxilato de etilo (801 mg, 5,76 mmol) em THF (12,0 ml) foi tratado com tetrahidroborato de lítio (251 mg, 11,5 mmol). A solução foi aquecida até refluxo durante 1,5 horas. Após o arrefecimento até temperatura ambiente, a reação foi extinta com água, e extraída com acetato de etilo. Os extratos combinados foram secos em MgSO₄, filtrados e concentrados para proporcionar um óleo transparente, que foi utilizado sem purificação adicional na seguinte Passo (482 mg, 86 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3,61 (s, 2H), 1,27 (dd, 2H), 0,98 (dd, 2H).

Passo 2: 1-Formilciclopropanocarbonitrilo

Periodinano de Dess-Martin (1,11 g, 2,62 mmol) foi dissolvido em DCM (12 ml) e 1-(hidroximatil)ciclopropanocarbonitrilo (231 mg, 2,38 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada a temperatura ambiente durante uma hora. A mistura foi então purificada por meio de cromatografia flash em coluna (eluindo com um gradiente desde 0-80 % de acetato de etilo em hexanos) para proporcionar o produto (106 mg, 46 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,35 (s, 1H), 1,79-1,74 (m, 4H).

Passo 3: 1-[(E)-2-Cianovinil]ciclopropanocarbonitrilo

A uma solução de 1,0 M de terc-butóxido de potássio em THF (1,12 ml) a 0 °C foi adicionado lentamente gota a gota uma solução de cianometilfosfonato de dietilo (210 mg, 1,2 mmol) em THF (2 ml). O banho frio foi retirado e a reação foi aquecida até temperatura ambiente. A solução foi então re-arrefecida até 0°C e uma solução de 1-formilciclopropanocarbonitrilo (101 mg, 1,06 mmol) em THF (1,0 ml) foi adicionada gota a gota. O banho frio foi retirado e a reação foi agitada durante 3 horas a temperatura ambiente. A mistura foi então diluída com éter e água, a solução de éter foi separada, lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio, filtrada e o solvente foi retirado a vácuo. A cromatografia flash em coluna (eluindo com um gradiente desde 0-60 % de éter etílico em hexanos) proporcionou o produto (24 mg, 19 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5,94 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 1,80 (dd, 2H), 1,39(dd, 2 H).

Passo 4: 1-2-Ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4il)-1H-pirazol-1-il]etilciclopropanocarbonitrilo

A uma solução de 4-1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina (61,4 mg, 0,195 mmol) e 1-[(E)-2-cianovinil]ciclopropanocarbonitrilo (23 mg, 0,19 mmol) em ACN (2 ml) foi adicionado DBU (58 uL, 0,39 mmol) e a mistura resultante foi agitada durante 16 horas. O ACN foi evaporado, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo. Esta solução foi lavada com 1,0 N de HCl, água, e salmoura, e seca em sulfato de sódio, e o solvente retirado a vácuo.

A cromatografia flash em coluna (eluindo com um gradiente desde 0-80 % de acetato de etilo em hexanos) proporcionou o produto (49 mg, 58 %).

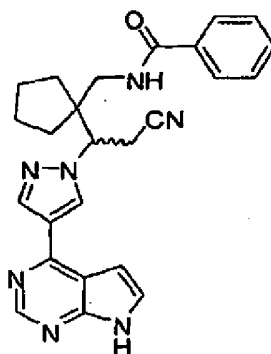
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,85 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,54 (dd, 1H), 3,51 (dd, 1H), 3,36 (dd, 1H), 1,62 (ddd, 1H), 1,45 (ddd, 1H), 1,34 (ddd, 1H), 1,25 (ddd, 1H), 0,92 (t, 2H), -0,06 (s, 9H); MS (ES): 434 (M+H).

Passo 5: sal trifluoroacetato de 1-2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etilciclopropano-carbonitrilo

1-2-ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etilciclopropanocarbonitrilo (48 mg, 0,11 mmol) foi agitado numa mistura de DCM (3 ml) e TFA (2 ml) durante 3 horas. Os solventes foram retirados a vácuo e o resíduo foi redissolvido em THF (3 ml). 6 N de NaOH (2 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura bruta de reação foi dividida em compartimentos entre acetato de etilo e água. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi seca em sulfato de sódio e o solvente foi retirado a vácuo. A purificação via HPLC preparativa/MS (C18 eluindo com um gradiente de H_2O e ACN que contém 0,1 % de TFA) proporcionou o produto (20 mg, 43 %).

^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 12,74 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,17 (dd, 1H), 4,55 (dd, 1H), 3,66 (dd, 1H), 3,54 (dd, 1H), 1,55-1,30 (m, 4H); MS (ES): 304 (M+H).

Exemplo 740: N-[(1-2-Ciano-1-[4-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil-ciclopentil)metil]benzamida



Passo 1: 1-cianociclopentanocarboxilato de metilo

A uma solução de ácido acético, ciano-, metil éster (2,66 ml, 30,3 mmol) e 1,4-dibromobutano, (3,62 ml, 30,3 mmol) em acetona (50 ml) foi adicionado carbonato de potássio (8,37 g, 60,6 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. A reação foi filtrada através de terra de diatomáceas e concentradas. O resíduo resultante foi dividido em compartimentos entre éter e solução de NH₄Cl saturada, e a camada aquosa foi extraída com duas porções adicionais de éter. Os extratos etéreos combinados foram lavados com salmoura, e secos em sulfato de sódio, então filtrados e o solvente foi retirado a vácuo. A cromatografia flash em coluna (eluindo com um gradiente desde 0-30 % de acetato de etilo em hexanos) proporcionou o produto (2,92 g, 63 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,82 (s, 3H), 2,30-2,21 (m, 4H), 1,93-1,82 (m, 4H).

Passo 2: 1-[(terc-butoxicarbonil)amino] metilciclopentanocarboxilato de metilo

A uma solução de 1-cianociclopentanocarboxilato de metilo (1,26 g, 8,22 mmol) em metanol (100 ml) foi adicionado dicloreto de cobalto (2,1 g, 16,0 mmol). A msitura púrpura foi arrefecida num banho de gelo-água. Tetrahidroborato de sódio (3,11 g, 82,2 mmol) foi adicionado em porções com cautela (exotérmica) para proporcionar um mistura negra. Após a adição completa, o arrefecimento foi descontinuado e a reação foi agitada durante 40 minutos sob azoto e a reação foi extinta pela adição cuidadosa de 1 N de HCl (700 ml). O metanol foi retirado a vácuo, e a solução foi então tornada alcalina (pH ~ 9) pela adição de NH₄OH(aq) concentrado. A mistura foi extraída com DCM (6 vezes), e os extratos de DCM combinados o foram secos em sulfato de sódio e concentrados para proporcionar o produto bruto como um óleo amarelo claro. A esta amina bruta em DCM (50 ml) foi adicionado di-terc-butildicarbonato (1,31 g, 6,01 mmol) e a reação foi agitada a 25 °C durante 30 minutos. A reação foi diluída com água e extraída com acetato de etilo três vezes. Os extratos combinados foram secos em sulfato de sódio, filtrados, e o solvente retirado a vácuo. O resíduo bruto foi purificado por meio de cromatografia flash em coluna para proporcionar o produto desejado (1,5 g, 71 %).
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5,03 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,26 (d, 2H), 2,02-1,33 (m, 17H).

Passo 3: [1-(hidroximatil)ciclopentil]metilcarbamato de terc-butilo

A uma solução de 1-[(terc-butoxicarbonil)amino]metilciclopentanocarboxilato de metilo (1,50 g, 5,83 mmol) em THF (25,0 ml) a -7°C foi adicionado gota a gota 1,0 M dehidreto de diisobutilalumínio em DCM

(17,5 ml). A reação foi agitada durante 2 horas com aquecimento lento até -10°C. Uma solução saturada de tartrato de K/Na foi adicionado, seguido por éter. Esta mistura foi agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente e a camada orgânica foi separada e lavada com água, e salmoura. A camada orgânica foi então seca em sulfato de sódio, e o solvente foi retirado a vácuo para proporcionar o produto (1,03 g, 77 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,90 (s 1, 1H), 3,27 (s, 2H), 3,06 (d, 2H), 1,5-1,17 (m, 8H), 1,44 (s, 9H).

Passo 4: [(1-formilciclopentil)metil]carbamato de terc-butilo

A uma solução de cloreto de oxalilo (456 ml, 5,38 mmol) em DCM (30,0 ml) a -78°C foi adicionado DMSO (637 ml, 8,97 mmol) e a mistura resultante foi agitada durante 5 minutos. [1-(hidroximatil)ciclopentil]metilcarbamato de terc-butilo (1,03 g, 4,48 mmol) em DCM (10,0 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada durante 30 minutos a -78 °C. TEA (2,50 ml, 17,9 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi permitida que aquecesse até temperatura ambiente ao longo de 30 minutos. Água foi adicionada. A fase orgânica foi lavada sequencialmente com 0,1 N de HCl, água, solução de bicarbonato de sódio saturada, e salmoura, e então seca em sulfato de sódio e o solvente foi retirado a vácuo para proporcionar o produto (957 mg, 94 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,39 (s, 1H), 4,94 (s 1, 1H), 3,25 (d, 2H), 1,89-1,46 (m, 8H), 1,41 (s, 9H).

Passo 5: (1-[(E)-2-cianovinil]ciclopentilmetil)carbamato de terc-butilo e (1-[(Z)-2-cianovinil]ciclopentilmetil)carbamato de terc-butilo

A uma solução de 1,0 M terc-butóxido de potássio em THF (4,4 ml) a 0°C foi adicionado uma solução de cianometilfosfonato de dietilo (820 mg, 4,6 mmol) em THF (6,0 ml) gota a gota. O banho frio foi retirado e a reação foi aquecida até temperatura ambiente. A mistura foi então re-arrefecida até 0°C e uma solução de [(1-formilciclopentil)metil]carbamato de terc-butilo (952 mg, 4,19 mmol) em THF (4,0 ml) foi adicionada gota a gota. A reação foi permitida que aquecesse até temperatura ambiente e a mistura aquecida foi agitada durante 16 horas. A mistura de reação foi então diluída com éter e água. A camada orgânica foi separada e lavada sequencialmente com água e salmoura, então seca em sulfato de sódio, então filtrada, e o solvente foi retirado a vácuo para proporcionar o produto (1,05 g, 99 %) como uma mistura de isômeros (E) e (Z).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,71 (d, 1H, E), 6,46 (d, 1H, Z), 5,36 (d, 1H, Z), 5,36 (d, 1H, E), 4,70 (s 1, 1H, Z), 4,51 (s 1, 1H, E), 3,25 (d, 2 h, Z), 3,18 (d, 2 h, E), 1,88-1,48 (m, 8H (E) e 8H (Z)), 1,43 (s, 9H (E) e 9H (Z)); MS(ES): 151 (M+H-Boc).

Passo 6: [(1-2-ciano-1-[4-(7-(2-(trimetilsilil)etoxi)metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etilciclopentil)metil]carbamato de terc-butilo

A uma solução de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina (355 mg, 1,12 mmol) e (1-[(E)-2-

cianovinil]ciclopentilmetil)carbamato de terc-butilo e (1-[(Z)-2-cianovinil]ciclopentilmetil)carbamato de terc-butilo como uma mistura de isómeros (329 mg, 1,31 mmol) em ACN (10 ml) foi adicionado DBU (0,168 ml, 1,12 mmol). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 3 horas seguida por aquecimento até 60°C durante 2,5 horas. O ACN foi retirado a vácuo e o resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia flash em coluna (eluindo com 0-55 % de acetato de etilo em hexanos) para proporcionar o produto (350 mg, 55 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (s, 1H), 8,37 (s 1, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 5,37 (s 1, 1H), 4,52 (dd, 1H), 3,54 (t, 2H), 3,40 (dd, 1H), 3,23 (dd, 1H), 3,08 (d, 1H), 2,90 (dd, 1H), 1,84-1,47 (m, 8H), 1,45 (s, 9H), 0,92 (t, 2H), -0,06 (s, 9H); MS(ES): 566(M+H).

Passo 7: N-[(1-2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etilciclopentil)-metil]benzamida

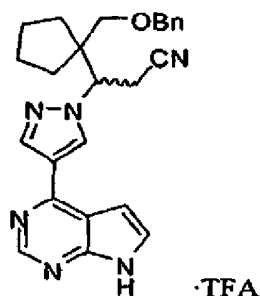
Uma solução de [(1-2-ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etileyclopentil)metil]carbamato de terc-butilo (175 mg, 0,309 mmol) em DCM (5 ml) e TFA (5 ml) foi agitada durante 3 horas e os solventes foram então retirados a vácuo. O resíduo resultante foi agitado numa mistura de THF (3 ml) e 6 N de NaOH (3 ml) durante 3 horas. O THF foi retirado a vácuo, e água (10 ml) foi adicionada. A mistura foi extraída com diversas porções de DCM que contêm 15 % de isopropanol. Os extratos combinados foram secos em sulfato de sódio e os solventes foram retirados a

vácuo para proporcionar o produto, que foi utilizado sem purificação adicional. MS(ES): 336(M+H).

A uma solução de 3-[1-(aminometil)ciclopentil]-3-[4-(7H-p)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (31 mg, 0,060 mmol) e cloreto de benzoilo (7,0 ml, 0,060 mol) em DCM (1,0 ml), foi adicionado TEA (17 ml, 0,12 mmol). Após 15 minutos, o solvente foi retirado a vácuo e a mistura foi purificada via HPLC preparativa/MS (C18 eluindo em primeiro lugar com um gradiente de H₂O e ACN que contêm 0,1 % de TFA, seguido por purificação cromatográfica, eluindo com um gradiente de H₂O e ACN que contêm 0,15 % de NH₄OH) para proporcionar o produto (7 mg, 27 %).

¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,12 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,59-7,48 (m, 3H), 7,02 (d, 1H), 4,83 (dd, 1H), 3,52-3,45 (m, 2H), 3,42 (dd, 1H), 3,27 (dd, 1H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,68-1,12 (m, 7H); MS(ES): 440 (m+H).

Exemplo 741: sal trifluoroacetato de 3-1-[(Benziloxi)metil]ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazoM-il]propanonitrilo



Passo 1: 1-(Hidroxi)metil)ciclopentanocarbonitrilo

Uma mistura de 1-cianociclopentanocarboxilato de metilo (preparados no Exemplo 740, Passo 1) (500 mg, 3,0 mmol) em THF (7 ml) foi tratada com tetrahidroborato de lítio (100 mg, 6,0 mmol). A solução resultante foi aquecida até refluxo durante 3 horas, então agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura foi extinta pela adição de água, e foi extraída com acetato de etilo. Os extratos orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄, então filtrados e o solvente foi retirado a vácuo para proporcionar o produto (387 mg, 95 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,62 (s, 2H), 2,39-1,60 (m, 8H).

Passo 2: 1-[(Benziloxi)metil]ciclopentanocarbonitrilo

A uma solução de 1-(hidroximatil)ciclopentanocarbonitrilo (0,30 g, 2,0 mmol) em DMF (4 ml) foi adicionado hidreto de sódio (60 % dispersão em óleo mineral, 0,101 g, 2,52 mol). A mistura resultante foi agitada durante 20 minutos, seguida pela adição de brometo de benzilo (0,28 ml, 2,4 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 64 horas.

Hidreto de sódio adicional (60 % dispersão em óleo mineral, 0,060 g, 1,5 mmol) e brometo de benzilo (0,18 ml, 1,5 mmol) foram adicionados e a reação foi agitada durante 30 minutos adicionais. Água foi então adicionada à mistura, seguida por salmoura, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etilo. Os extratos foram combinados e secos em sulfato de sódio, e o solvente foi então retirado a vácuo. Ao resíduo resultante foi adicionado água. O produto foi isolado por meio de extração com éter dietílico. Os extratos etéreos foram secos em sulfato de sódio, e o solvente foi

evaporado. A cromatografia flash em coluna (eluindo com um gradiente desde 0-30 % de acetato de etilo em hexanos) proporcionou o produto (330 mg, 64 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,40-7,27 (m, 5H), 4,62 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,18-2,03 (m, 2H), 1,90-1,62 (m, 6H).

Passo 3: 1-[(Benziloxi)metil]ciclopentanocarbaldeído

A uma mistura que contém 1-[(benziloxi)metil]ciclopentanocarbonitrilo (0,16 g, 0,75 mmol) em tolueno (5 ml) a 0°C foi adicionado 1,0 M de hidreto de diisobutilalumínio em hexanos (0,8 ml). A reação foi agitada a 0°C durante 1,5 horas, durante cujo tempo o nitrilo de partida foi consumido. A reação foi arrefecida até -78°C e extinta pela adição de metanol. A mistura foi aquecida até temperatura ambiente e 3 N de HCl foi adicionado. Seguindo a agitação durante 45 minutos, NaCl sólido foi adicionado, e a mistura foi extraída com três porções de acetato de etilo. Os extratos combinados foram secos (Na_2SO_4) e filtrados, e o solvente foi retirado a vácuo. A cromatografia flash em coluna do resíduo resultante (eluindo com um gradiente desde 0-30 % de acetato de etilo em hexanos) proporcionou o produto (20 mg, 12 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9,60 (s, 1H), 7,38-7,26 (m, 5H), 4,52 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,66-1,46 (m, 6H).

Passo 4: (2E)- e (2Z)-3-1-[(Benziloxi)metil]ciclopentilacrilonitrilo

A uma solução agitada de cianometilfosfonato de dietilo (18 ml, 0,11 mmol) em THF (1 ml) foi adicionado 1,0 M de terf-

butóxido de potássio em THF (0,10 ml). A mistura resultante foi agitada 30 minutos, após o que uma solução de 1-[(benziloxi)metil]ciclopentanocarbaldeído (0,020 g, 0,092 mmol) em THF (1 ml) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada durante 16 horas. Água foi então adicionada à reação e a mistura resultante foi extraída com três porções de éter etílico. Os extratos combinados foram lavados com salmoura, então secos em sulfato de sódio, decantados do sulfato de sódio, e o solvente foi retirado a vácuo para proporcionar o produto, que foi utilizado sem purificação adicional na Passo de adição de conjugado subsequente.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,37-7,27 (m, 5H), 6,80 (d, 1H (E)), 6,59 (d, 1H (Z)), 5,34 (d, 1H (E)), 5,33 (d, 1H (Z)), 4,53 (s, 2 h (Z)), 4,50 (s, 2 h (E)), 3,45 (s, 2 h (Z)), 3,31 (s, 2 h (E)), 1,80-1,55 (m, 8H); MS(ES) = 242(M+H).

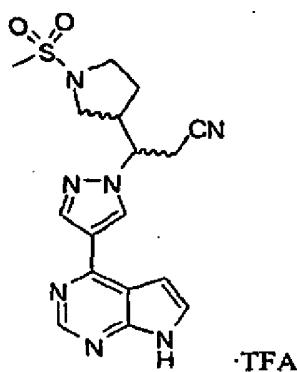
Passo 5: sal trifluoroacetato de 3-1-[(Benziloxi)metil]ciclopentil-3-[4-(7Hpirrolo(2,3-d]pirimidin-4-il)-1Hpirazol-1-il]propanonitrilo

A uma mistura de (2E)- e (2Z)-3-1-[(benziloxi)metil]ciclopentilacrilonitrilo (gerado na Passo 4) e 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,037 g, 0,12 mmol) em ACN (1,5 ml) foi adicionado DBU (18 ml, 0,12 mmol). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 3 horas, e então foi aquecida até 60°C durante 28 horas. A mistura de reação foi diluída com éter dietílico e 0,1 N de HCl. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etilo. O extrato de acetato de etilo foi lavado com salmoura, seco em sulfato de sódio, decantado, e o solvente foi retirado a vácuo. O resíduo

resultante foi dissolvido em DCM (3 ml) e TFA (0,75 ml), e esta solução foi agitada durante 3 horas. Os solventes foram retirados a vácuo, e o resíduo resultante foi dissolvido em THF (5 ml) e 6,0 M de hidróxido de sódio em água (3 ml) e agitado durante 2 horas. A mistura de reação foi extraída com três porções de acetato de etilo. Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secos em sulfato de sódio, decantados, e o solvente foi retirado a vácuo. A mistura bruta foi purificada por meio de HPLC preparativa/MS (C18 eluindo com um gradiente de H₂O e ACN que contêm 0,1 % de TFA) e liofilizada para proporcionar o produto desejado (10 mg, 20 % ao longo das duas Passos).

¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,71 (s 1, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,38-7,23 (m, 5H), 7,19-7,16 (m, 1H), 4,92 (dd, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,35 (d, 1H), 3,23 (dd, 1H), 3,05 (d, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,66-1,27 (m, 7H); MS(ES): 427(M+H).

Exemplo 742: sal trifluoroacetato de 3-[1-(Metilsulfonil)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo



Passo 1: Benzil3-(hidroximatil)pirrolidina-1-carboxilato

A uma solução de ácido 1-[(benziloxi)carbonil]pirrolidina-3-carboxílico (1,0 g, 4,0 mmol) em THF (37 ml) a 0 °C foi adicionado gota a gota uma solução de 1,0 M de borano em THF (16,4 ml). A reação foi permitida que aquecesse até temperatura ambiente e agitasse durante 16 horas. A mistura foi arrefecida até 0°C e 10 % de HCl (50 ml) foi adicionado. Após a adição, a mistura foi extraída com DCM, e o extrato foi lavado sequencialmente com solução de NaHCO₃ saturada e salmoura, então seco em sulfato de sódio, filtrado e o solvente foi retirado a vácuo. O produto foi utilizado sem purificação adicional na Passo de oxidação subsequente.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,39-7,26 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 3,61-3,31 (m, 5H), 3,18 (dt, 1H), 2,75 (s 1, 0,45H), 2,59 (s 1, 0,45H), 2,49-2,31 (m, 1H), 2,19 (s 1, 0,1H), 2,05-1,89 (m, 1H), 1,77-1,58 (m, 1H); MS(ES): 236(M+H).

Passo 2: 3-formilpirrolidina-1-carboxilato de benzilo

DMSO (597 ml, 8,42 mmol) foi adicionado a uma solução de cloreto de oxalilo (427 ml, 5,05 mmol) em DCM (25 ml) a -78°C. Após 5 minutos, 3-(hidroximatil)pirrolidina-1-carboxilato de benzilo (gerados na Passo 1) foi adicionado. A reação continuou durante 30 minutos a -78°C. TEA (2,3 ml, 17 mmol) foi então adicionado. A mistura resultante foi então permitida que aquecesse até temperatura ambiente ao longo do curso de 30 minutos. Água foi então adicionada. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada sequencialmente com 0,1 N de HCl, água, NaHCO₃ saturado, e salmoura. A fase orgânica foi então seca em sulfato de

sódio e o solvente foi retirado a vácuo para proporcionar o produto (0,82 g, 88 % ao longo de duas Passos).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9,68 (d, 1H), 7,38-7,28 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 3,79 (dd, 1H), 3,65-3,35 (m, 3H), 3,11-2,99 (m, 1H), 2,32-2,04 (m, 2H).

Passo 3: 3-[(E)-2-cianovinil]pirrolidina-1-carboxilato de benzilo e 3-[(Z)-2-cianovinil]-pirrolidina-1-carboxilato de benzilo

A uma solução de 1,0 M de terc-butóxido de potássio em THF (4,40 ml) a 0°C foi adicionada uma solução de cianometilfosfonato de dietilo (820 mg, 4,6 mmol) em THF (6,0 ml) gota a gota. O banho frio foi retirado e a reação foi aquecida até temperatura ambiente e agitada durante 15 minutos. A mistura foi arrefecida até 0°C e uma solução de 3-formilpirrolidina-1-carboxilato de benzilo (0,82 g, 2,3 mmol) em THF (4,00 ml) foi adicionada gota a gota. O arrefecimento foi descontinuado e a reação foi agitada durante 16 horas a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com éter e água, as camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com água, seguida por salmoura, e então seca em sulfato de sódio, filtrada e o solvente foi retirado a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia flash em coluna (eluindo com um gradiente desde 0-35 % de acetato de etilo em hexanos) para proporcionar o produto como uma mistura de isómeros E e Z (246 mg, 42 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,41-7,27 (m, 5H), 6,70-6,58 (m, 0,3H (E)), 6,38 (dt, 0,7H (Z)), 5,50-5,30 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,79-3,11 (m, 5H), 2,27-2,06 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 1H); MS (ES): 279 (M+Na).

Passo 4: 3-2-ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil-pirrolidina-1-carboxilato de benzilo

A uma mistura de 3-[(E)-2-cianovinil]pirrolidina-1-carboxilato de benzilo e 3-[(Z)-2-cianovinil]pirrolidina-1-carboxilato de benzilo (241 mg, 0,940 mmol) e DBU (234 ml, 1,57 mmol) em ACN (13 ml) foi adicionado 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (250 mg, 0,78 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. O solvente foi retirado a vácuo. O resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etilo, e a camada orgânica foi lavada sequencialmente com 1 N de HCl, água, NaHCO₃ saturado, e salmoura. A solução lavada foi seca em sulfato de sódio e o solvente foi retirado a vácuo. A purificação via cromatografia flash em coluna (eluindo com um gradiente de 0-100 % [5 % de MeOH/DCM] em hexanos) proporcionou o produto como uma mistura de diastereómeros (400 mg, 89 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃ uma mistura de diastereómeros): δ 8,85 (s, 1H), 8,35-8,28 (m, 2H), 7,42-7,25 (m, 6H), 6,80-6,76 (m, 1H), 5,69-5,66 (m, 2H), 5,15-5,04 (m, 2H), 4,46-4,32 (m, 1H), 3,84-3,84 (m, 6H), 3,54 (t, 2H), 2,26-2,13 (m, 1H), 1,84-1,54 (m, 2H), 0,95-0,89 (m, 2H), -0,06 (s, 9H); MS (ES): 572 (M+H).

Passo 5. 3-Pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

3-2-ciano-1-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etilpirrolidina-1-carboxilato de benzilo (161 mg, 0,282

mmol) foi dissolvido em metanol (5 ml), e uma quantidade catalítica de 5 % de Pd-C foi adicionado. A suspensão foi agitada a temperatura ambiente durante 1 hora sob uma atmosfera de hidrogénio proporcionada por um balão. Uma quantidade catalítica de 10 % de Pd-C foi então adicionada, e a reação foi agitada durante 2 horas sob uma atmosfera de hidrogénio proporcionada por um balão. A mistura foi então filtrada, e purificada via HPLC preparativa/MS (C18 eluindo com um gradiente de H₂O e ACN que contém 0,15 % de NH₄OH) para proporcionar o produto como uma mistura de diastereómeros (57 mg, 46 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, uma mistura de diastereómeros): δ 8,84 (s, 1H), 8,34-8,32 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 6,81-6,78 (m, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,38 (dt, 1H), 3,54 (t, 2H), 3,30-1,38 (m, 9H), 0,92 (t, 2H), -0,06 (s, 9H); MS(ES): 438(M+H).

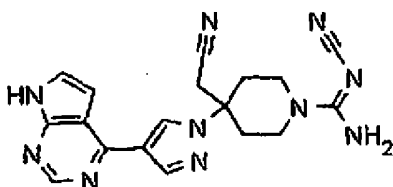
Passo 6: sal trifluoroacetato de 3-[1-(Metilsulfonil)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

A uma solução de 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidinil)1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (25 mg, 0,057 mmol) e TEA (10 ml, 0,074 mmol) em DCM (1,0 ml) a 0 °C foi adicionado cloreto de metanossulfonilo (6 ml, 0,074 mmol). A reação foi permitida que alcançasse temperatura ambiente e agitasse durante 16 horas. Metade do solvente foi retirado a vácuo e TFA (1 ml) foi adicionado ao frasco. Após agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, os solventes foram retirados a vácuo e o resíduo resultante reconstituído em THF (0,5 ml). A isto foi adicionado 6 N de

NaOH (1 ml) e esta solução foi agitada durante 2 horas. A mistura de reação foi extraída com cinco porções de acetato de etilo. Os extractos combinados foram secos (Na₂SO₄), decantados e concentrados. HPLC Preparativa /MS (C18 eluindo com um gradiente de H₂O e ACN que contém 0,1 % de TFA) foi utilizada para proporcionar o produto (16 mg, 57 %).

¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO, uma mistura de diastereómeros): δ 12,69 (s, 1H), 8,98 (s, 0,5H), 8,95 (s, 0,5H), 8,84 (s, 1H), 8,53-8,51 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 4,86-4,75 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,42-3,08 (m, 4H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,90 (s, 1,5H), 2,85 (s, 1,5H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1:82-1,70 (m, 1H), 1,64-1,48 (m, 1H); MS(ES): 386 (M+H).

Exemplo 743: N'-Ciano-4-(cianometil)-4-[4-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]piperidina-1-carboximidamida



Passo 1: 4-(cianometileno)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A uma solução de 1,0 M de terc-butóxido de potássio em THF (10,1 ml) a 0°C foi adicionado uma solução de cianometilfosfonato de dietilo (1,66 ml, 0,0102 mol) em THF (20 ml) gota a gota. A reação foi mantida durante 10 min, então adicionada a uma solução de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo (2,00 g, 0,0100 mol)

em THF (30 ml) agitando a 0°C sob uma atmosfera de azoto. Após a adição completa, o banho frio foi retirado e a reação foi deixada a agitar 1,0 h a 20°C. A análise de LCMS mostrou o produto desejado e nenhum material de partida restante. HPLC mostrou o produto UV_{max} a 200 & 230 nm. Água e EtOAc foram adicionadas à mistura de reação. As fases foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada foi lavada com água, então NaCl saturado, então seca em Na₂SO₄, e concentrada até a secura para proporcionar 2,5 g do produto como um óleo amarelo. TLC (25 % de EtOAc/ hexano) R_f 0,22. O produto foi purificado por meio de cromatografia automática flash em sílica gel. Utilizado um coluna de 40 g; fluxo de 40 ml/min; [A = hexano] [B = EtOAc]. A, 4 min; Gradiente a 20 % B em 30 min. Colhidas frações de 44 ml. O produto eluído em 21-27 min. As frações foram combinadas para proporcionar 0,67 g de um sólido branco.

¹H RMN (CDCl₃) δ 5,19 (s, 1H); 3,51 (m, 4H); 2,56 (t, 2H); 2,33 (t, 2H); 1,50 (s, 9H). MS(ES) 245 (M+Na, fraco; pico base M+H-56 = 167).

Passo 2: 4-(cianometil)-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
4-(1H-Pirazol-4-il)-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,840 g, 2,66 mmol) foi suspensa numa mistura de ACN (20 ml) e DBU (398 ml, 2,66 mmol), e 4-(cianometileno)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,651 g, 2,93 mmol) foi adicionado. O pirazol não dissolve a 20°C, mas uma solução foi formada quando a mistura foi aquecida até 40°C durante 1 h. As análises de LCMS e HPLC

mostraram aproximadamente 20 % de conversão ao produto. A mistura foi agitada a 40-45°C durante a noite. HPLC mostrou 60 % de área de produto. O ACN foi retirado por meio de evaporador giratório a 20°C. Ao resíduo resultante foi adicionado NaHCO₃ saturado e EtOAc. A camada orgânica foi agitada com mais NaHCO₃ aquoso saturado, então seca (Na₂SO₄) e rotovaporizada para dar 1,6 g de um resíduo de óleo castanho. TLC (60 % de EtOAc/ hexano): produto R_f = 0,25. O produto foi purificado por meio de cromatografia automática flash em sílica gel, utilizando um coluna de 40 g, num fluxo de 40 ml/min; [A = hexano] [B = EtOAc]. A, 3 min; Gradiente a 100 % B em 50 min. Colhidas frações de 44 ml. O produto eluído em 24-29 min; o pirazol em 39-46 min; e a olefina em 13-15 min. O solvente foi retirado a vácuo para a frações apropriadas para dar 0,27 g de olefina; 0,30 g de pirazol; e um rendimento de 0,67 g do produto, todos dos quais foram isolados como sólidos brancos.

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,84 (s, 1H); 8,42 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 7,40 (d, 1H); 6,79 (d, 1H); 5,67 (s, 2H); 3,94 (m, 2H); 3,54 (m, 2H); 3,07 (m, 2H); 2,90 (s, 2H); 2,72 (m, 2H); 2,08 (m, 2H); 1,45 (s, 9H); 0,91 (m, 2H); -0,06 (s, 9H). MS(ES) 538 (M+H).

Passo 3: 4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]piperidin-4-ilacetoneitrilo

4-(cianometil)-4-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,670 g, 1,24 mmol) foi dissolvido em TFA (5,0 ml, 65 mmol) e foi agitado durante 1,3 h. LCMS mostrou conversão ao intermediário hidroximatilo, M+H 338. A solução foi concentrada para

eliminar o TFA. Metanol foi adicionado ao resíduo resultante, e a mistura resultante foi concentrada. O resíduo resultante foi dissolvido em metanol (10 ml) e 15,0 M de hidróxido de amônio em água (1,66 ml) foi adicionado. A solução resultante foi agitada durante 2 h. As análises LCMS e HPLC mostraram desproteção completa. A mistura foi concentrada. Tolueno foi adicionado ao resíduo resultante e a mistura resultante foi concentrada para proporcionar um semissólido branco. A maioria deste produto intermediário foi utilizada para o seguinte Passo. O resto foi purificado por meio de prep HPLC utilizando uma coluna C18 de 30 mm x 100 mm ; 8 % de ACN-H₂O (0,1 % de NH₄OH), 1,0 min, a 27 % a 6 min; 60 ml/min; detector ajustado a m/z 308; tempo de retenção, 5,4 min. Tubos que contêm produto puro foram combinados e liofilizados para dar 13,6 mg do produto.

¹H RMN (d₆-DMSO) δ 12,07 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 8,62 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 7,54 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 3,16 (s, 2H); 2,87 (m, 2H); 2,55 (m, 4H); 1,94 (m, 2H). MS(ES) 308 (M+H).

Passo 4: N-ciano-4-(cianometil)-4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-piperidina-1-carbimidotioato de metilo

4-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]piperidin-4-ilacetoneitrilo (361 mg, 1,17 mmol) e carbonato de N- ciano-S,S'-dimetilditioimido (344 mg, 2,35 mmol) foram dissolvidos em álcool isopropílico (2,5 ml) e DMSO (2,5 ml) a 20°C. Após tempo de reação de 16 h, a análise de LCMS mostrou a presença de algum produto, M+H 406; do reagente, M+H 147; e do piperidina, M+H 308. A análise de HPLC mostrou aproximadamente 2 % de reação. O

método de HPLC foi: Zorbax SB C18, 5 mm, 15 cm, 35 °C, fluxo 1,2 ml/min, 5 % de ACN-H₂O (0,05 % de TFA), 1,5 min, a 100 % ACN em 15,0 min; detector ajustado a 324, 225, e 265 nm. O tempo de retenção do material de partida foi 4,9 min (UV max 224, 262, 292, & 325 nm); do produto, 6,5 min (UV max 226, 262, 290, & 324 nm); e do reagente, 7,7 min (UV max 265 nm). ao produto foi adicionado TEA (327 ml, 2,35 mmol), e a mistura resultante foi agitada a RT. Após agitar durante 3 h, as análises de HPLC e LCMS mostraram 60 % de reação. O produto e a piperidina não reagida foram isolados por meio de prep HPLC utilizando uma coluna C18 d 30 mm x 100 mm; 5 % de ACN-H₂O (0,1 % de TFA), 1,0 min, a 35 % a 6 min; 60 ml/min; detetor ajustado a 326 nm. O tempo de retenção para o produto foi de 5,9 min; e para a a piperidina de partida foi de 3,5-4,3 min. O produto foi liofilizado para proporcionar 301 mg de um sólido branco sal de TFA.

¹H RMN (d₆-DMSO) δ 12,85 (s, 1H); 9,01 (s, 1H); 8,90 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,30 (m, 1H); 4,23 (m, 2H); 3,35 (m, 2H); 3,30 (s, 2H); 2,78 (m, 2H); 2,68 (s, 3H); 2,16 (m, 2H). MS (ES) 406 (M+H).

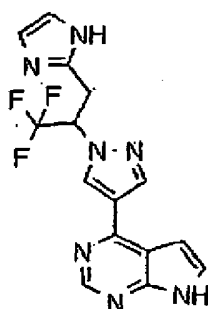
Passo 5: N'-Ciano-4-(cianometil)-4-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]piperidina-1-carboximidamida

N-ciano-4-(cianometil)-4-[4-(7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-piperidina-1-carbimidotioato de metilo (41,3 mg, 0,102 mmol) (53 mg de sal de TFA) foi dissolvido em 2,0 M de amônia em álcool isopropílico (4,00 ml). A mistura resultante foi aquecida até 100°C durante 1 h num reator de micro-ondas. A análise por meio de HPLC e LCMS

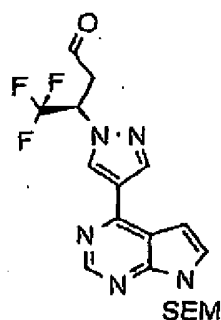
mostrou 60 % de reação para dar o esperado M+H 375 (50 % de área) a esta mistura foi adicionado 2 ml de 7 N de NH₃/MeOH. A mistura resultante foi aquecida a 120 °C durante uma hora. As análises de HPLC e LCMS não mostraram material de partida restante. A mistura de reação foi concentrada num evaporador giratório. O produto foi isolado por meio de prep HPLCMS utilizando uma coluna C18 de 30 mm x 100 mm, eluindo com um gradiente de solvente; 10 % de ACN-H₂O (0,1 % de TFA), 1,5 min, a 30 % a 6 min; 60 ml/min; detector ajustado a m/z 375; tempo de retenção, 4,7 min. O eluato foi liofilizado para proporcionar 11,7 mg do produto sal de TFA como um sólido branco.

¹H RMN (d_e-DMSO) δ 12,69 (s, 1H, NH); 8,92 (s, 1H); 8,81 (s, 1H); 8,51 (s, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,22 (m, 1H); 7,18 (s, 2 h, NH₂); 3,84 (m, 2H); 3,23 (s, 2H); 2,99 (m, 2H); 2,60 (m, 2H); 1,97 (m, 2H). MS(ES) 375 (M+H).

Exemplo 744: 4-1-[2,2,2-Trifluoro-1-(1H-imidaxol-2-ilmetil)etil]-1H-pirazol-4-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



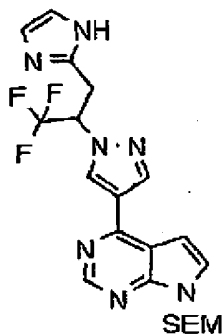
Passo 1: (3R)-4,4,4-Trifluoro-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxil]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanal



A uma solução a -70°C de (3R)-4,4,4-trifluoro-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-yl)-1H-pirazol-1-il]butanonitrilo (1,06 g, 0,00243 mol) (veja-se, Exemplo 93, Passo 1) em DCM (10 ml, 0,2 mol) foi adicionado 1,0 M de hidreto de diisobutilalumínio em DCM (4,8 ml). A mistura resultante foi agitada durante 3 h e permitida que aquecesse durante este intervalo de tempo desde -70 até -25°C , após o que a reação foi arrefecida de volta a -70°C . Metanol (1,5 ml, 0,037 mol) foi adicionado, seguido por 2,0 M de HCl em água (15 ml). O material insolúvel foi então filtrado da mistura de reação. O filtrado orgânico foi lavado sequencialmente com: 2,0 M de HCl em água, água e NaCl saturado aquoso. A fase orgânica lavada foi seca em sulfato de sódio e foi concentrada utilizando um evaporador giratório para dar 0,58 g do produto bruto como um espuma/sólido amarelo pálido. O produto bruto foi submetido a cromatografia com 0-80 % de acetato de etilo/hexanos para dar o produto purificado (0,9 g) como um óleo laranja pálido (47 % de rendimento).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,85 (1H, s); 8,95 (1H, s); 8,5 (1H, s); 8,4 (1H, s); 7,5 (1H, d); 6,85 (1H, d); 5,75 (2 h, s); 5,5 (1H, m); 4,0 (1H, dd); 3,6 (2 h, t); 3,3 (1H, dd); 1,99 (2 h, t); 0,0 (9H, s). MS (M+H): 440.

Passo 2: 4-1-[2,2,2-Trifluoro-1-(1H-imidazol-2-
 ilmetil)etil]-1Hpirazol-4-il-7-[2-(trimetilsilil)-
 etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



Uma solução de 4,4,4-trifluoro-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanal (0,138 g, 0,000314 mol), 7,0 M amônia em metanol (1 ml), etanodial (0,5 ml, 0,004 mol) e ácido acético (20 uL, 0,0004 mol) em metanol (2 ml, 0,05 mol) foi aquecida em microondas em 100 watts, a 80°C durante 60 minutos. Seguindo a reação em microondas, acetato de etilo/água foram adicionados. A fase orgânica foi separada e lavada com NaHCO₃ saturado e NaCl saturado. a fase orgânica lavada foi seca e concentrada (evaporador giratório) para dar 196 mg do produto bruto como um vidro laranja. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia com 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para dar 57 mg de produto purificado como um sólido branco pérola (38 % de rendimento).

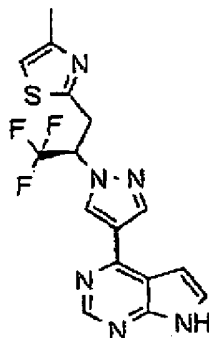
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,91 (1H, s); 8,4 (1H, s); 8,2 (1H, s); 7,5 (1H, d); 7,0 (2 h, s); 6,83 (1H, d); 5,75 (2 h, s); 5,62 (1H, m); 4,15 (1H, dd); 3,8 (1H, dd); 3,6 (2 h, t); 1,99 (2 h, t); 0,0 (9H, s). MS (M+H): 478.

Passo 3: 4-1-[2,2,2-Trifluoro-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)etil]-1H-pirazol-4-il-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina

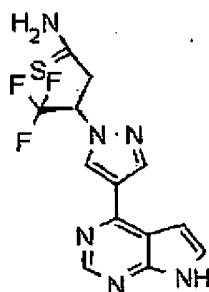
Uma solução de 4-1-[2,2,2-trifluoro-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)etil]-1H-pirazol-4-il-7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,055 g, 0,12 mmol) em 1,2-dicloroetano (1 ml, 10 mmol) e TFA (0,5 ml, 6 mmol) foi agitada durante a noite. A reação foi concentrada proporcionar um óleo laranja. O óleo foi agitado em metanol (1 ml, 20 mmol) e 8,0 M de hidróxido de amônio em água (1 ml) durante 4h. Esta mistura foi então concentrada para proporcionar um produto bruto como um vidro /sólido laranja. O produto bruto foi purificado por meio de prep HPLC (pH10) para dar 28 mg de produto purificado como um vidro incolor, que foi triturado com 2-metoxi-2-metilpropano (1 ml, 8 mmol), e então filtrado e lavado para proporcionar 15 mg do produto como um sólido branco (38 % de rendimento) que então foi seco a -50°C durante 3 h.

¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 12,13 (1H, s); 11,89 (1H, s); 8,65 (1H, s); 8,37 (1H, s); 7,6 (1H, d); 6,95 (1H, d); 6,92 (1H, d); 5,91 (1H, m); 3,78 (1H, dd); 3,47 (H, dd). MS (M+H): 348.

Exemplo 745: 4-(1-(1R)-2,2,2-Trifluoro-1-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)metil]etil)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidina



Passo 1: (3R)-4,4,4-Trifluoro-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butano-tioamida



Uma suspensão de pentasulfureto de fósforo (0,46 g, 1,0 mmol) em etanol (0,5 ml, 8 mmol) foi agitada durante 1 h. (3R)-4,4,4-Trifluoro-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butano-nitrilo (0,15 g, 0,50 mmol) (veja-se, Exemplo 93) foi adicionado e a mistura resultante foi aquecida a 80°C num frasco selado durante 0,5 h, durante cuja reação a mistura tornou-se uma solução amarela. A reação foi aquecida durante a noite. A reação foi então arrefecida até ta. Água (1 g, 60 mmol) e acetato de etilo foram adicionados à mistura. A fase orgânica foi separada e lavada com NaHCO₃ saturado e NaCl saturado aquoso. A fase orgânica lavada foi então seca e concentrada para dar 387 mg de um produto bruto como um vidro/óleo branco. O produto bruto foi submetido a cromatografia com 0-10 % de MeOH/DCM, 0-1 % de NH₄OH para dar 0,13 g do

produto purificado como um sólido branco (76 % de rendimento).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,7 (1H, s); 8,5 (1H, s); 8,3 (1H, s); 7,4 (1H, d); 7,0 6,75 (1H, d); 5,82 (1H, m); 3,75 (1H, dd); 3,2 (1H, dd). MS (M+H): 341.

Uma suspensão de (3R)-4,4,4-trifluoro-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]butanotioamida (0,038 g, 0,00011 mol), cloroacetona (15 μL , 0,00019 mol) em etanol (1 mL, 0,02 mol) e 1,2-dicloroetano (1 mL, 0,01 mol) foi aquecida até refluxo durante a noite. Seguindo esta, a mistura de reação foi filtrada para eliminar o material insolúvel. O filtrado foi dissolvido em MeOH (1 mL) e DMF (1 mL) e purificado por meio de prep HPLC a pH 10 para proporcionar 6 mg do produto purificado como um vidro/óleo incolor, que foi então triturado com MTBE/hexanos e foi seco a 40°C durante a noite para dar 5,2 mg do produto purificado como um sólido branco pérola (13 % de rendimento).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 10,11 (1H, s); 8,88 (1H, s); 8,42 (1H, s); 8,38 (1H, s); 7,45 (1H, d); 6,79 (1H, s); 6,65 (1H, d); 5,41 (1H, m); 4,15 (1H, dd); 3,75 (H, dd); 2,18 (3H, s). MS (M+H): 379.

Exemplo A: Ensaio *in vitro* de Quinase JAK

Os compostos no presente documento foram testados para a atividade inibitória de alvos de JAK de acordo com o seguinte ensaio *in vitro* descrito em Park *et al.*, Analytical Biochemistry 1999, 269, 94-104. - Os domínios catalíticos de JAK1 (a.a. 837-1142), Jak2 (a.a. 828-1132) e Jak3 (a.a. 781-1124) humana com uma cauda His N-terminal

foram expressos utilizando baculovírus em células de insecto e purificados. A atividade catalítica de JAK1, JAK2 ou JAK3 foi ensaiada por meio da medição da fosforilação de um péptido biotinilado. O péptido fosforilado foi detectado por fluorescência resolvida no tempo em meio homogéneo (FRTH). As CI_{50} dos compostos foram medidas para cada quinase nas reações que contêm a enzima, ATP e 500 nM de péptido em 50 mM de tampão Tris (pH 7,8) com 100 mM de NaCl, 5 mM de DTT, e 0,1 mg/ml (0,01 %) de BSA. A concentração de ATP nas reacções foi 90 μ M para Jak1, 30 μ M para Jak2 e 3 μ M para Jak3. As reações foram levadas a cabo a temperatura ambiente durante 1 h e então interrompidas com 20 μ l de 45 mM de EDTA, 300 nM de SA-APC, 6 nM de Eu-Py20 em tampão de ensaio (Perkin Elmer, Boston, MA). A ligação ao anticorpo marcado com Európio ocorreu durante 40 minutos e o sinal de FRTH foi medido num leitor de placa Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA). Os compostos que tem uma CI_{50} de 10 μ M ou menos para quaisquer dos alvos de JAK mencionados acima foram considerados ativos.

Exemplo B: Ensaio Celulares

Um ou mais compostos no presente documento foram testados para a atividade inibitória de alvos de JAK de acordo com pelo menos um dos seguintes ensaios celulares.

As linhas celulares de cancro dependentes de citoquinas e portanto transdução de sinal de JAK/STAT, para o crescimento, foram colocadas em placas a 6000 células por poço (formato de placa de 96 poços) em RPM11640, 10 % de FBS, e 1 nG/ml de citoquina apropriada. Os compostos foram adicionados às células em DMSO/meios (concentração final

0,2 % de DMSO) e incubados durante 72 horas a 37 °C, 5 % de CO₂. O efeito do composto sobre a viabilidade celular foi avaliado utilizando o Ensaio de viabilidade celular CellTiter-Glo Luminescent (Promega) seguido por quantização com TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA). Os efeitos potenciais fora do alvo dos compostos foram medidos em paralelo utilizando uma linha de células não guiadas por JAK com a mesma leitura de ensaio. Os compostos que têm uma CI₅₀ de 10 µM ou menos com seletividade para a proliferação guiada por JAK foram considerados ativos. Todas as experiências foram realizadas em duplicado.

As linhas celulares acima também podem ser utilizadas para examinar os efeitos dos compostos sobre fosforilação de quinases JAK ou substratos a jusante potenciais tais como proteínas STAT, Akt, Shp2, ou Erk. Estas experiências podem ser realizadas seguindo uma privação de citoquina durante a noite, seguido por uma pré-incubação breve com composto (2 horas ou menos) e estimulação de citoquina de aproximadamente 1 hora ou menos. As proteínas são então extraídas de células e analisadas por técnicas familiares a aqueles escolarizados na especialidade incluindo Western blotting ou ELISA utilizando anticorpos que podem diferenciar entre proteína total e fosforilada. Estas experiências podem utilizar células normais ou de cancro para investigar a atividade dos compostos sobre biologia de sobrevivência de célula tumoral ou sobre mediadores de doença inflamatória. Por exemplo, com relação ao último, as citoquinas tais como IL-6, IL-12, IL-23, ou IFN podem ser utilizadas para estimular a ativação de JAK resultando em fosforilação de proteína(s) STAT e potencialmente em perfis

transcricionais (avaliada pela tecnologia de qPCR ou arranjo) ou produção e/ou secreção de proteínas, tais como IL-17. A capacidade dos compostos de inibir estes efeitos mediados por citocina pode ser medida utilizando técnicas comuns a aqueles escolarizados na especialidade.

Os compostos no presente documento também podem ser testados em modelos celulares desenhados para avaliar sua potência e atividade contra JAKs mutantes, por exemplo, a mutação JAK2V617F encontrada em distúrbios mieloides proliferativos. Estas experiências com frequência utilizam células dependentes de citocina de linhagem hematológica (por exemplo, BaF/3) nas quais as quinases JAK do tipo selvagem ou mutantes são ectopicamente expressas (James, C., *et al.* Nature 434: 1144-1148; Staerk, J., *et al.* JBC 280: 41893-41899). Os critérios de avaliação incluem os efeitos dos compostos sobre sobrevivência, proliferação celular, e proteínas JAK, STAT, Akt, ou Erk fosforiladas.

Certos compostos no presente documento têm sido ou podem ser avaliados para a sua atividade de inibição de proliferação de células T. Tal ensaio pode ser considerado um segundo ensaio de proliferação guiado por citocina (isto é, JAK) e também um ensaio simplista de supressão imune ou inibição da ativação imune. O seguinte é uma delimitação breve de como tais experiências podem ser realizadas. Células mononucleares de sangue periférico (CMSP) são preparadas de amostras de sangue completo humano utilizando o método de separação Ficoll Hypaque e células T (fração 2000) podem ser obtidas a partir de CMSP por elutriação. As células T humanas isoladas recentemente

podem ser mantidas em meio de cultura (RPMI 1640 suplementado com 10 % de soro bovino fetal, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina) numa densidade de 2×10^6 células/ml a 37°C durante até 2 dias. Para a análise de proliferação de células estimuladas por IL-2, as células T são primeiro tratadas com Fitohemaglutinina (PHA) numa concentração final de 10 µg/ml durante 72 h. Após lavar uma vez com PBS, 6000 células/poço foram colocadas em placas de 96 poços e tratadas com compostos em diferentes concentrações no meio de cultura na presença de 100 U/ml de IL-2 humana (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Israel). As placas são incubadas a 37 °C durante 72 h e o índice de proliferação é avaliado utilizando reagentes CellTiter-Glo Luminescent seguindo o protocolo sugerido pelo fabricante (Promega; Madison, WI).

Exemplo C: Eficácia antitumoral *in vivo*

Os compostos no presente documento podem ser avaliados em modelos de xenoenxerto de tumor humano em ratinhos imunocomprometidos. Por exemplo, uma variante tumorigênica da linha de célula de plasmacitoma INA-6 pode ser utilizada para inocular ratinhos de SCID subcutaneamente (Burger, R., *et al.* Hematol J. 2:42-53, 2001). Animais que carregam o tumor podem então ser aleatorizados em grupos de tratamento de fármaco ou veículo e diferentes doses dos compostos podem ser administradas por qualquer número das vias usuais incluindo oral, i.p., ou infusão contínua utilizando bombas implantáveis. O crescimento tumoral é seguido ao longo do tempo utilizando compassos de calibre. Além disso, amostras de tumor podem ser colhidas em qualquer tempo após a iniciação de tratamento para a análise como foi descrito

anteriormente (Exemplo B) para avaliar os efeitos do composto sobre a atividade de JAK e vias de sinalização a jusante. Além disso, a seletividade do(s) composto(s) pode ser avaliada utilizando modelos de xenoenxerto de tumor que são guiadas por outras quinases conhecidas (por exemplo, Bcr-Abl) tais como o modelo de tumor K562.

Exemplo D: Teste Murino de Resposta de Hipersensibilidade Retardada a Contacto de Pele

Os compostos no presente documento também podem ser testados para suas eficácias (de inibir alvos de JAK) no modelo murino de teste de hipersensibilidade retardada guiada por célula T. A resposta de hipersensibilidade do tipo retardada a contacto de pele murina (HTR) é considerada como sendo um modelo válido de dermatite de contacto clínica, e outros distúrbios imunes mediados por linfócito T da pele, tal como psoríase (Immunol Today. 1998 Jan; 19(1): 37-44). HTR murina compartilha múltiplas características com psoríase, incluindo o infiltrado imune, o aumento que acompanha citocinas inflamatórias, e hiperproliferação de queratinócitos. Além disso, muitas classes de agentes que são eficazes no tratamento de psoríase na clínica são também inibidores eficazes da resposta HTR em ratinhos (Agents Actions. 1993 Jan; 38(1-2):116-21).

No Dia 0 e 1, ratinhos Balb/c são sensibilizados com uma aplicação tópica, no se abdómen depilado com o antigénio 2,4,dinitro-fluorobenzeno (DNFB). No dia 5, as orelhas são medidas para a espessura utilizando um micrómetro de engenheiro. Esta medição é registada e utilizada como uma

avaliação inicial. Ambas as orelhas dos animais são então desafiadas por uma aplicação tópica de DNFB num total de 20 µl (10 µl no pavilhão auricular interno e 10 µl no pavilhão auricular externo) numa concentração de 0,2 %. Vinte e quatro a setenta e duas horas após o desafio, mede-se as orelhas de novo. O tratamento com os compostos de teste foi dado ao longo de todas as fases de sensibilização e desafio (dia -1 a dia 7) ou antes de e ao longo de toda a fase de desafio (usualmente da tarde do dia 4 ao dia 7). O tratamento dos compostos de teste (em concentração diferente) foi administrado sistemicamente ou topicamente (aplicação tópica do tratamento às orelhas). As eficácias dos compostos de teste são indicadas por uma redução na inchação da orelha em comparação com a situação sem o tratamento. Os compostos que causam uma redução de 20 % ou mais foram considerados eficazes. Em algumas experiências, os ratinhos são desafiados, mas não sensibilizados (controlo negativo).

O efeito inibitório (ativação de inibição das vias JAK-STAT) dos compostos de teste pode ser confirmado por meio de análise por imunohistoquímica. A ativação da(s) via(s) JAK-STAT resultou na formação e translocação de factores de transcrição funcionais. Além disso, o influxo de células imunes e a proliferação aumentada de queratinócitos deveria também proporcionar mudanças de perfil de expressão únicas na orelha que podem ser investigadas e quantificadas. Formalina fixa e parafina embebida nas secções de orelha (colhida após a fase de desafio no modelo HTR) são submetidas a análise por imunohistoquímica utilizando um anticorpo que interage especificamente com STAT3

fosforilado (clone 58E12, Cell Signalling Technologies). As orelhas de ratinho são tratadas com compostos de teste, veículo, ou dexametasona (um tratamento clinicamente eficaz para a psoríase), ou sem qualquer tratamento, no modelo HTR para comparações. Os compostos de teste e a dexametasona podem produzir mudanças transcricionais similares tanto qualitativamente como quantitativamente, e ambos os compostos de teste e dexametasona podem reduzir o número de células infiltrantes. Tanto a administração tópica como sistêmica dos compostos de teste pode produzir efeitos inibitórios, isto é, a redução no número de células infiltrantes e inibição das mudanças transcricionais.

Exemplo E: Atividade anti-inflamatória *in vivo*

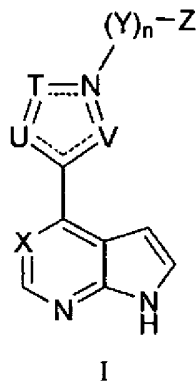
Os compostos no presente documento podem ser ou têm sido avaliados em modelos de roedores ou não roedores desenhados para replicar uma resposta a inflamação simples ou complexa. Por exemplo, os modelos de artrite em roedores podem ser utilizados para avaliar o potencial terapêutico dos compostos dosificados preventivamente ou terapêuticamente. Estes modelos incluem, mas não são limitados, a artrite induzida por colagénio em ratinho ou rato, artrite induzida por adjuvante em rato, e artrite induzida por anticorpo de colagénio. As doenças autoimunes incluindo, mas não são limitadas a, esclerose múltipla, diabetes mellitus do tipo 1, uveoretinite, tireoidite, miastenia grave, neuropatias de imunoglobulina, miocardite, sensibilização das vias aéreas (asma), lúpus, ou colite podem também ser utilizadas para avaliar o potencial terapêutico dos compostos no presente documento. Estes modelos são bem estabelecidos na comunidade de investigação

e são familiares aos peritos na especialidade (Current Protocols in Immunology, Vol 3., Coligan, J.E. *et al*, Wiley Press.; Methods in Molecular Biology: Vol. 225, Inflammation Protocols., Winyard, P.G. e Willoughby, D.A., Humane Press, 2003.).

Várias modificações da invenção, além daquelas descritas no presente documento, serão aparentes aos peritos na especialidade a partir da descrição anterior. Tais modificações são também pretendidas que estejam dentro do âmbito das reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica de Fórmula I:



ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que:
 T, U, e V são independentemente selecionados de O, S, N,
 CR⁵, e NR⁶;

em que o anel de 5 membros formado por átomo de carbono,
 átomo de azoto, U, T, e V é aromático;

X é N ou CR⁴;

n é 0; ou

n é I e Y é alquileno C₁₋₈, alquenileno C₂₋₈,
 (CR¹¹R¹²)_pC(O) (CR¹¹R¹²)_q, (CR¹¹R¹²)_pC(O)NR^c (CR¹¹R¹²)_q,
 (CR¹¹R¹²)_pC(O)O(CR¹¹R¹²)_q, ou (CR¹¹R¹²)_pOC(O) (CR¹¹R¹²)_q, em
 que o dito alquileno C₁₋₈ ou alquenileno C₂₋₈, é
 opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 halo, OH, CN,
 amino, alquilamino C₁₋₄, ou dialquilamino C₂₋₈;

Z é arilo, cicloalquilo, heteroarilo, ou
 heterocicloalquilo, cada um opcionalmente substituído
 com 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 substituintes independentemente
 selecionados de halo, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄,
 alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄,
 cianoalquilo C₁₋₄, Cy¹, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)k^b,
 C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b,

$\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^d$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$;

Cy^1 é independentemente selecionado de arilo, heteroarilo, cicloalquilo, e heterocicloalquilo, cada um opcionalmente substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes independentemente selecionados de halo, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , CN , NO_2 , OR^a , SR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, NR^cR^d , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, e $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$;

R^4 é H;

R^5 é H, halo, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , CN , NO_2 , OR^7 , SR^7 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, NR^9R^{10} , $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ ou $\text{S}(\text{O})_2\text{NRR}^{10}$;

R^6 é H, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , OR^7 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, ou $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

R^7 é H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo ou heterocicloalquilalquilo;

R^8 é H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo ou heterocicloalquilalquilo;

R^9 e R^{10} são independentemente selecionados de H, alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , arilcarbonilo, alquilsulfonilo C_{1-6} , arilsulfonilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo e heterocicloalquilalquilo;

ou R⁹ e R¹⁰ juntamente com o átomo de N ao qual estão unidos formam um grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ou 7 membros;

R¹¹ e R¹² são independentemente selecionados de H, halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, e heterocicloalquilo;

R⁸ e R^a são independentemente selecionados de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo e heterocicloalquilalquilo, em que o dito alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo ou heterocicloalquilalquilo é opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 substituintes independentemente selecionados de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo e heterocicloalquilo;

R^b e R^b são independentemente selecionados de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo e heterocicloalquilalquilo, em que o dito alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo ou heterocicloalquilalquilo é opcionalmente substituído com

1, 2, ou 3 substituintes independentemente selecionados de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo e heterocicloalquilo; R^c e R^d são independentemente selecionados de H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo e heterocicloalquilalquilo, em que o dito alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo ou heterocicloalquilalquilo é opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 substituintes independentemente selecionados de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo ou heterocicloalquilo; ou R^c e R^d juntamente com o átomo de N ao qual estão unidos formam um grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituídos com 1, 2, ou 3 substituintes independentemente selecionados de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo e heterocicloalquilo; R^{c"} e R^{d"} são independentemente selecionados de H, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo e heterocicloalquilalquilo, em que o dito alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,

cicloalquilalquilo ou heterocicloalquilalquilo é opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 substituintes independentemente selecionados de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo e heterocicloalquilo;

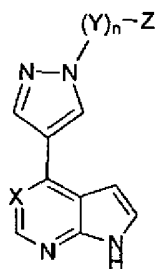
ou R^c e R^d juntamente com o átomo de N não qual estão unidos formam um grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 substituintes independentemente selecionados de OH, CN, amino, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo e heterocicloalquilo;

p é 0, 1, 2, 3, 4, 5, ou 6; e

q é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

e um transportador farmacêuticamente aceitável, em que a dita composição é adequada para a administração oral e para fornecer libertação sustentada do dito composto ou do dito sal.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, que tem a Fórmula II:



II.

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que X é N.

4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 3, em que n é 0.
5. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que n é 1 e Y é alquileno C₁₋₈, opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 halo, OH, CN, amino, alquilamino C₁₋₄, ou dialquilamino C₂₋₈.
6. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que Z é cicloalquilo, opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 substituintes independentemente selecionados de halo, alquilo Cm- i. 4, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, Cy¹, CN, NO₂, 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^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, e S(O)₂NR^cR^d.
7. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que Z é heterocicloalquilo, opcionalmente substituído com 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 substituintes independentemente selecionados de halo, alquilo Cm- i. 4, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, Cy¹, CN, NO₂, 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^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b, e S(O)₂NR^cR^d.
8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o dito composto é selecionado de:

4-[3-(1-methyl-3-pyrazol-1-yl-propyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
4-[1-(3-imidazol-1-yl-1-methyl-propyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
4-cyclopentyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-pyrazol-1-yl]-butyronitrile;
3-cyclopropyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-pyrazol-1-yl]-propionitrile;
3-cyclopentyl-3-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
3-cyclohexyl-3-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
3-cyclopentyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
3-cyclohexyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclopropylpropanenitrile;
4-cyclopropyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanenitrile;
1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclopropylacetoneitrile;
4-1-[[pyrrolidin-2-yl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
4-(1-[1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-2-yl]methyl-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
3-cyclopentyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]acrylonitrile;
3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)-cyclopentane-carbonitrile;
3-[3-(hydroxymethyl)cyclopentyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
4-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
4-[1-(2-naphthylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
4-(1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
3-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitrile;
4-methyl-3-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitrile;
4-[1-(3,5-dimethoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
4-[1-(1-phenylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;

4-[1-(cyclohexylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 3-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]methyl]benzonitrile;
 2-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]methyl]benzonitrile;
 4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]methyl]benzonitrile;
 1-phenyl-2-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethanone;
 4-[1-[(5-methylisoxazol-3-yl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl]-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-(1-cyclohex-2-en-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-(1-cyclohexyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4'-[[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-carbonitrile;
 4-[1-(2-nitrobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-(3-nitrobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-(2-bromobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 N-phenyl-2-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanamide;
 4-[1-[3-(trifluoromethoxy)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-[3-(trifluoromethyl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-[1-phenylbutyl]-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 1-phenyl-2-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-1-one;
 4-[1-(2,6-dichlorobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-(2,6-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 2-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-5-(trifluoromethyl)benzonitrile;
 4-[1-(4-bromo-3,5,6-trifluoropyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-(cyclopropylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-(2,5-dimethylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-(2-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 3-[1-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]benzonitrile;
 3-chloro-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitrile;
 4-[1-(1-cyclohexylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-fluoro-2-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitrile;
 2-fluoro-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitrile;
 3-fluoro-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitrile;
 4-[1-[1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-[3,5-dimethylphenyl]-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitrile;
 [4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]acetoneitrile;
 4-[1-(1-phenylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]ethyl]-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-[1-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)ethyl]-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-[1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-[1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]benzonitrile;
 4-[1-[4-nitro-2-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 3-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitrile;
 4-[1-(2-chlorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 3-bromo-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitrile;
 ethyl 4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzoate;
 4-[1-[2-chloro-6-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-[1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-(1-[1-[2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-[1-(2,4-dichloro-5-fluorophenyl)ethyl]-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-(1-cyclopentylethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-(1-methyl-3-phenylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;

4-(1-(1-cyclobutylethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 [2-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-5-(trifluoromethyl)phenyl]acetonitrile;
 [5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2-(trifluoromethyl)phenyl]acetonitrile;
 4-[1-[4-phenylbut-3-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 [3-chloro-2-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-5-(trifluoromethyl)phenyl]acetonitrile;
 5-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile;
 4-[1-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile;
 2-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitrile;
 3-chloro-2-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitrile;
 4-amino-5,6-difluoro-2-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]isophthalonitrile;
 1-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]methylcyclopropanecarbonitrile;
 5-bromo-2-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitrile;
 3-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-4-(trifluoromethyl)benzonitrile;
 2-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-(trifluoromethyl)benzonitrile;
 3-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-4-(trifluoromethyl)benzamide;
 3-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclohexanone;
 2-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclohexanol;
 4-[1-[(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]methyl]-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 2-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclohexanecarbonitrile;
 4-[1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-(2,6-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 [4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]methyl]cyclohexyl]methanol;
 4-[1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-(1-cyclopentylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 2-chloro-3-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitrile;
 3-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-(1,3-thiazol-5-yl)propanenitrile;
 3-[1-methyl-1H-imidazol-5-yl]-3-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-(3-thienyl)propanenitrile;
 [1-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclopentyl]acetonitrile;
 4-chloro-3-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitrile;
 4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]phthalonitrile;
 3-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzaldehyde;
 4-[1-(2-methyl-4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 3-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclopentanone;
 4-[1-(3-furylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 4-[1-(2-furylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine;
 3-(2-cyano-1-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)benzonitrile;
 [3-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]methanol;
 3-[1-benzofuran-2-yl]-3-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-(3-furyl)-3-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 [3-methyl-4-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]acetonitrile;
 4-methyl-3-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitrile;
 4-[1-(1-cyclopentylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
 [1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclopentyl]acetonitrile;
 3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)benzonitrile;
 3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-(3-thienyl)propanenitrile;
 4-chloro-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]benzonitrile;
 3-(3-furyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-[1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclopentyl]propanenitrile;
 [1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclohexyl]acetonitrile;
 [3-methyl-4-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl]methanol;
 3-pyridin-4-yl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-pyridin-3-yl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-[4-(methylthio)phenyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-(3-methoxyphenyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-[4-(methoxyphenyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;

{3-methyl-4-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}acetoneitrile;
 3-[4-(methylsulfanyl)phenyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 3-[4-(methylsulfanyl)phenyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 3-[3-(cyanomethoxy)phenyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 3-[6-chloropyridin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 5-[2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]pyridine-2-carbonitrile;
 3-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-propanenitrile;
 3-(6-methoxypyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 3-pyridin-2-yl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 3-(6-bromopyridin-2-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 6-[2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]pyridine-2-carbonitrile;
 3-(5-bromopyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 5-[2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]nicotinonitrile;
 3-(2-methoxypyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 3-[2-(cyanomethoxy)phenyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 3-[2-(cyanomethoxy)phenyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 3-(3,5-dibromophenyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 5-[2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]isophthalamitrile;
 3-(6-(dimethylamino)pyridin-2-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 3-(4-bromo-2-thienyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 5-[2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]thiophene-3-carbonitrile;
 3-(5-bromo-2-fluorophenyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 3-(nitrophenyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 3-(5-bromo-2-methoxyphenyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 3-[2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]-4-methoxybenzonitrile;
 3-(3-bromophenyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 3-[2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]-4-fluorobenzonitrile;
 3-(5-bromo-2-(cyanomethoxy)phenyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 3-(4-bromo-2-furyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 4-(cyanomethoxy)-3-[2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]-benzonitrile;
 3-(4-bromopyridin-2-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 2-[2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]isonicotinonitrile;
 5-[2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]-3-furonitrile;
 3-[2-bromo-5-(cyanomethoxy)phenyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 4-(cyanomethoxy)-2-[2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]benzonitrile;
 3-pyrimidin-5-yl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 3-(2-bromopyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 4-[2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]pyridine-2-carbonitrile;
 3-(5-methoxypyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 3-(3-chlorophenyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-propanenitrile;
 3-(3-phenoxyphenyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-[3-(trifluoromethoxy)phenyl]-propanenitrile;
 methyl 3-[2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]benzoate;
 3-[2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]benzoic acid;
 3-[3-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 3-(3-aminophenyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 N-[3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)phenyl]acetamide;
 N-[3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)phenyl]methanesulfonamide;
 4-[2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]thiophene-3-carbonitrile;
 5-[2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]thiophene-2-carbonitrile;
 3-[3-(morpholin-4-ylcarbonyl)phenyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 N-(2-aminoethyl)-3-[2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]benzamide;
 3-(5-formyl-3-thienyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-propanenitrile;
 3-[2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]-N-methylbenzamide;
 2-cyano-N-[3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)phenyl]acetamide;
 N-[3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)phenyl]nicotinamide;

N-(3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)phenyl)-N'-isopropylurea;
 isopropyl (3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)phenyl)-carbamate;
 3-(5-phenylpyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-(3,3'-biimidazol-5-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-(5-pyrimidin-5-ylpyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-(5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-(5-ethylpyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-(5-(phenylthio)pyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-(2-bromo-1,3-thiazol-5-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-(5-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-(3-pyridin-3-ylphenyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-(5-(phenylsulfanyl)pyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-(5-(phenylsulfonyl)pyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-[5-(1,3-thiazol-2-ylthio)pyridin-3-yl]propanenitrile;
 3-(5-(ethylthio)pyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 4-(1-(1-methyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
 1-phenyl-2-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-1-one;
 3-(5-(ethylsulfanyl)pyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-(5-(ethylsulfonyl)pyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-(5-(cyclohexylthio)pyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 1-phenyl-2-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-1-ol;
 3-(3-(ethylthio)phenyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-(3-(ethylsulfanyl)phenyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-(3-(ethylsulfonyl)phenyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-(5-(cyclohexylsulfonyl)pyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-(5-(cyclohexylsulfanyl)pyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 4-(1-(1-methyl-2-phenylethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
 4-(1-(1-methyl-2-(3-thienyl)ethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
 3-(1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)benzamide;
 4-(1-[2-(1H-imidazol-1-yl)-1-methylethyl]-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
 4-(1-[1-methyl-2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)ethyl]-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
 3-(3-(methylsulfonyl)phenyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-(3-pyridin-4-ylphenyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-(5-(isopropylthio)pyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-(5-(isopropylsulfanyl)pyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-(5-(isopropylsulfonyl)pyridin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-[5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]propanenitrile;
 2-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]propanamide;
 N-2-naphthyl-2-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanamide;
 N-1-naphthyl-2-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanamide;
 N-(3-cyanophenyl)-2-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanamide;
 N-phenyl-2-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanamide;
 N-(4-phenoxyphenyl)-2-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanamide;
 N-2-naphthyl-2-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanamide;
 N-(3-cyanophenyl)-2-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanamide;
 N-biphenyl-4-yl-2-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanamide;
 N-(biphenyl-4-ylmethyl)-2-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanamide;
 N-(biphenyl-3-ylmethyl)-2-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanamide;
 N-(4-cyanophenyl)-2-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanamide;
 N-1-naphthyl-2-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanamide;
 5-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)-N-phenylnicotinamide;
 N-(3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)phenyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide;
 N-(3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]methyl)phenyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide;
 3-(3-(methylsulfonyl)phenyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 N-(3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]methyl)phenyl)benzenesulfonamide;

3-[[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]methyl]-N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]benzamide;
 3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide;
 N-benzyl-3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)benzenesulfonamide;
 N-benzyl-3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)benzamide;
 3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)-N-phenylbenzamide;
 3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)-N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]benzamide;
 N-(3-cyanophenyl)-3-[[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]methyl]benzamide;
 N-benzyl-3-[[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]methyl]benzamide;
 N-1-naphthyl-3-[[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]methyl]benzamide;
 N-2-naphthyl-3-[[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]methyl]benzamide;
 N-3-[[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]methyl]phenyl-2-naphthamide;
 N-(3-[[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]methyl]phenyl)-1-naphthamide;
 2-phenyl-N-(3-[[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]methyl]phenyl)acetamide;
 3-chloro-N-(3-[[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]methyl]phenyl)benzamide;
 N-(3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)phenyl)-2-naphthamide;
 N-(3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)phenyl)-1-naphthamide;
 N-(3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)phenyl)-2-phenylacetamide;
 3-cyano-N-(3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)phenyl)benzamide;
 N-(3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)phenyl)benzamide;
 N-(3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)phenyl)-4-(trifluoromethyl)benzamide;
 N-(3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)phenyl)-N-phenylurea;
 3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]benzamide;
 3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)-N-(4-methylphenyl)benzamide;
 N-(4-cyanophenyl)-3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)benzamide;
 3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)-N-2-naphthylbenzamide;
 3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)-N-1-naphthylbenzamide;
 3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)-N,N-dimethylbenzamide;
 3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)-N-pyridin-3-ylbenzamide;
 3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)-N-methyl-N-phenylbenzamide;
 3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)-N-cyclohexylbenzamide;
 N-(3-cyanophenyl)-3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)benzamide;
 N-biphenyl-4-yl-3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)benzamide;
 N-(4-chlorophenyl)-3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)benzamide;
 3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)-N-(3,4-dimethylphenyl)benzamide;
 3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)-N-isoxazol-3-ylbenzamide;
 3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)-N-methyl-N-phenylbenzenesulfonamide;
 3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)-N-propylbenzenesulfonamide;
 3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)-N-phenylbenzenesulfonamide;
 3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)-N-2-naphthylbenzenesulfonamide;
 3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)-N-cyclopropylbenzenesulfonamide;
 3-(3-(piperidin-1-ylsulfonyl)phenyl)-3-[[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-(3-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl)-3-[[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)-N-(4-methylphenyl)benzenesulfonamide;
 3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)-N-(3,4-dimethylphenyl)benzenesulfonamide;
 3-(3-(benzylsulfonyl)phenyl)-3-[[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-(3-(benzylthio)phenyl)-3-[[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 4-[[3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)phenyl]sulfonyl]methyl]benzotriazole;
 3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)-N-methylbenzenesulfonamide;
 3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)-N-1-naphthylbenzenesulfonamide;
 N-biphenyl-4-yl-3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)benzenesulfonamide;
 3-(3-(benzyloxy)phenyl)-3-[[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;

3-[2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]-N-cyclohexyl-benzenesulfonamide;
 3-[3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)sulfonylphenyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-[2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]-N,N-diethyl-benzenesulfonamide;
 3-[3-[4-ethylpiperazin-3-yl)sulfonylphenyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 N-1,3-benzodioxol-5-yl-3-[2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]benzenesulfonamide;
 3-[3-[2,6-dimethylmorpholin-4-yl)sulfonylphenyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-[3-[4-oxopiperidin-1-yl)sulfonylphenyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-[3-(isopropylsulfonylphenyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-[3-[(cyclohexylmethyl)sulfonylphenyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-[3-(octahydroisoquinolin-2(1H)-yl)sulfonylphenyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-[3-[2-phenylethyl)sulfonylphenyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 cis-4-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclohexylacetoneitrile;
 3-cis-4-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclohexylpropanenitrile;
 cis-4-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclohexanecarbonitrile;
 3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclohexylacetoneitrile;
 5-[(cis-4-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclohexyl)imino]-1H-1,2,4-triazol-3-amine;
 [(cis-4-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)cyclohexyl)acetoneitrile];
 3-[3-(piperazin-1-ylsulfonylphenyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-[3-(thiomorpholin-4-ylsulfonylphenyl)propanenitrile];
 3-[3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)sulfonylphenyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-[3-(isobutylsulfonylphenyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-[3-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)sulfonylphenyl]propanenitrile];
 3-[3-[(3-furylmethyl)sulfonylphenyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-[3-[(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)sulfonylphenyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-[3-[(pyridin-4-ylmethyl)sulfonylphenyl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-[3-hydroxy-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propyl]-N,N-dimethyl-benzenesulfonamide;
 3-[1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]but-3-en-1-yl]benzonitrile;
 4-[1-[1-(3-bromophenyl)but-3-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
 3-[4,4-difluoro-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]but-3-en-1-yl]benzonitrile;
 4-[1-[1,4,4-difluoro-1-[3-(morpholin-4-ylsulfonylphenyl)but-3-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine];
 4-[1-[1-[3-(ethylsulfonylphenyl)-4,4-difluorobut-3-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine];
 4-[1-[1-[3-(benzyloxy)phenyl]-4,4-difluorobut-3-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine];
 4-[1-[4,4-difluoro-1-[3-(methylsulfonylphenyl)but-3-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine];
 3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]methyl]benzonitrile;
 3-[1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]n-butyl]benzonitrile;
 4-[1-[1-[3-(ethylsulfonylphenyl)-4,4-difluorobutyl]-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine];
 4-[1-[1-(1-cyclopentyl)but-3-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine];
 4-[1-[1-(1-cyclopentyl)butyl]-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine];
 4-[1-[1-(1-cyclopentyl)-4,4-difluorobut-3-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine];
 4-[1-[1-(1-cyclopropyl)-4,4-difluorobut-3-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine];
 4-[1-(1-cyclopentyl)-4,4-difluorobutyl]-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine];
 3-(1-methylcyclopentyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 1-[2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]cyclopropane-carbonitrile;
 3-[3-(methylsulfonylpyrrolidin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile];
 4-[1-[2,2,2-trifluoro-1-(1H-imidazol-2-ylmethyl)ethyl]-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine];
 4-[1-(1R)-2,2,2-trifluoro-1-[4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]methyl]ethyl]-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine];

dina;
 4-{1-[(5-bromopyridin-3-yl)-4,4-difluorobut-3-en-1-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine;
 5-{4,4-difluoro-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]but-3-en-1-yl}nicotinonitrile;
 3-{3-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)-phenyl}-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 N-benzyl-3-[2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]-N-methylbenzenesulfonamide;
 3-[[3-(2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)-phenyl]sulfonyl]methyl]-benzonitrile;
 3-{3-[(2-naphthylmethyl)-sulfonyl]-phenyl}-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-{3-[(1-phenylethyl)sulfonyl]-phenyl}-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile;
 3-[2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]-N-(2-morpholin-4-ylethyl)benzenesulfonamide;
 3-[2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]-N-[(1S)-1-phenylethyl]benzenesulfonamide;
 3-[2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]-N-phenylbenzamide;
 3-[2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl]-N-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)benzenesulfonamide;
 3-{3-[(cyclopropylmethyl)sulfonyl]phenyl}-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile trifluoroacetate;
 3-{3-[(4-methylpiperazin-1-yl)-sulfonyl]phenyl}-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile; and
 3-{3-[(1-oxidothiomorpholin-4-yl)sulfonyl]phenyl}-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile.

ou um seu farmacêutico aceitável.

9. Composição farmacêutica compreendendo um composto o qual é 3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo; ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; um transportador farmacêuticamente aceitável, em que a dita composição é adequada para administração oral e fornece uma libertação sustentada do dito composto ou do dito sal.

10. Composição farmacêutica compreendendo um composto o qual é (R)-3-ciclopentil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo; ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; um transportador farmacêuticamente aceitável, em que a dita composição é adequada para administração oral e fornece uma libertação sustentada do dito composto ou do dito sal.

11. Composição farmacêutica compreendendo um composto o qual é 3-ciclopropil-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-pirazol-1-il]-propionitrilo; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; um transportador farmaceuticamente aceitável, em que a dita composição é adequada para administração oral e fornece uma libertação sustentada do dito composto ou do dito sal.
12. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, em que a dita composição está numa forma de dose unitária.
13. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, em que a dita forma de dosagem unitária é um comprimido.
14. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, em que a dita forma de dosagem unitária é uma cápsula.
15. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, em que a dita forma de dosagem unitária compreende, ainda, um revestimento entérico.
16. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, em que a dita forma de dosagem unitária compreende de cerca de 5 a cerca de 1000 mg do dito composto ou do dito sal.
17. Composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 11, em que o dito transportador compreende um ou mais excipientes selecionados de lactose, dextrose, sucrose, sorbitol, manitol, amidos,

goma de acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água, xarope e metilato de celulose.

18. Composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 11, em que o dito transportador compreende celulose microcristalina.
19. Composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 11, em que o dito transportador compreende lactose.
20. Composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 11, para uso no tratamento de uma doença selecionada de cachequia, desordem mieloproliferativa e cancro, num paciente.
21. Composição farmacêutica para uso de acordo com a reivindicação 20, em que a doença é uma desordem mieloproliferativa.
22. Composição farmacêutica para uso de acordo com a reivindicação 21, em que o dito distúrbio mieloproliferativo (MPD) é policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (ET), metaplasia mielóide com mielofibrose (MMM), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), síndrome hipereosinofílica (HES), ou doença sistémica de mastócitos (SMCD).
23. Composição farmacêutica para uso de acordo com a reivindicação 21, em que a dita desordem mieloproliferativa é policitemia vera (PV).

24. Composição farmacêutica para uso de acordo com a reivindicação 21, em que a dita desordem mieloproliferativa é trombocitemia essencial (ET).
25. Composição farmacêutica para uso de acordo com a reivindicação 21, em que a dita desordem mieloproliferativa é metaplasia mieloide com mielofibrose (MMM).
26. Composição farmacêutica para uso de acordo com a reivindicação 21, em que a dita desordem mieloproliferativa é leucemia mielógena crónica (CML).
27. Composição farmacêutica para uso de acordo com a reivindicação 21, em que a dita desordem mieloproliferativa é leucemia mielomonocítica crónica (CMML).
28. Composição farmacêutica para uso de acordo com a reivindicação 21, em que a dita doença é cancro.
29. Composição farmacêutica para uso de acordo com a reivindicação 28, em que o dito cancro é mieloma múltiplo.
30. Composição farmacêutica para uso de acordo com a reivindicação 28, em que o dito cancro é cancro pancreático.
31. Composição farmacêutica para uso de acordo com a reivindicação 28, em que o dito cancro é leucemia.
32. Composição farmacêutica para uso de acordo com a reivindicação 28, em que o dito cancro é um linfoma.

33. Composição farmacêutica para uso de acordo com a reivindicação 28, em que o dito cancro é leucemia mielógena aguda.
34. Composição farmacêutica para uso de acordo com a reivindicação 28, em que a dita doença é cancro da mama.
35. Composição farmacêutica para uso de acordo com a reivindicação 28, em que o dito cancro é cancro do pulmão.
36. Composição farmacêutica para uso de acordo com a reivindicação 28, em que o dito cancro é cancro do cérebro e pescoço.
37. Composição farmacêutica para uso de acordo com a reivindicação 28, em que o dito cancro é selecionado de cancro da próstata, cancro do rim, cancro hepático, cancro do estômago, cancro da tiroide, glioblastoma, sarcoma de Karposi, doença de Castleman, melanoma, linfoma cutâneo de células T (CTCL), linfoma cutâneo de células B, síndrome de Sezary, micoses fungoides, leucemia linfoblástica aguda e cancro colorrectal.
38. Composição farmacêutica para uso de acordo com a reivindicação 20, em que a dita cachequia resulta ou é associada com o cancro.