

(11) Número de Publicação: **PT 2997023 T**

(51) Classificação Internacional:

C07D 403/14 (2017.01) **A61K 31/4155**
(2017.01)

A61P 37/00 (2017.01) **A61P 35/00** (2017.01)

A61P 29/00 (2017.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2014.05.16	(73) Titular(es): INCYTE CORPORATION 1801 AUGUSTINE CUT-OFF, WILMINGTON DELAWARE 19803 US
(30) Prioridade(s): 2013.05.17 US 201361824683 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2016.03.23	(72) Inventor(es): YUN-LONG LI US SONG MEI US DING-QUAN QIAN US JINCONG ZHUO US GANFENG CAO US
(45) Data e BPI da concessão: 2017.03.22 105/2017	(74) Mandatário: JOÃO PEREIRA DA CRUZ RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

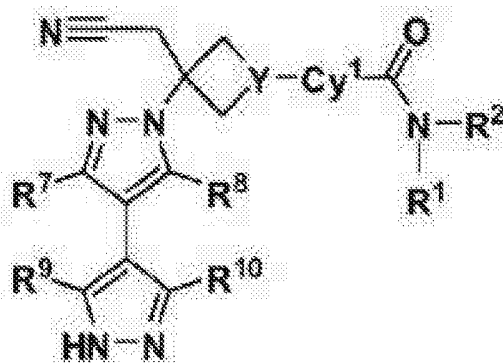
(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE BIPRAZOLE COMO INIBIDORES DA JAK**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA COMPOSTOS DE FÓRMULA (I): OU OS SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, BEM COMO AS SUAS COMPOSIÇÕES E MÉTODOS DE UTILIZAÇÃO, QUE INIBEM A ACTIVIDADE DA QUINASE DE JANUS (JAK) E SÃO ÚTEIS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS RELACIONADAS COM A ACTIVIDADE DA JAK INCLUINDO, POR EXEMPLO, DOENÇAS INFLAMATÓRIAS, DOENÇAS AUTO-IMUNES, CANCRO E OUTRAS DOENÇAS.

RESUMO**"DERIVADOS DE BIPIRAZOLE COMO INIBIDORES DA JAK"**

A presente invenção proporciona compostos de Fórmula (I):



I

ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, bem como as suas composições e métodos de utilização, que inibem a actividade da quinase de Janus (JAK) e são úteis no tratamento de doenças relacionadas com a actividade da JAK incluindo, por exemplo, doenças inflamatórias, doenças auto-imunes, cancro e outras doenças.

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE BIPIRAZOLE COMO INIBIDORES DA JAK"

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção proporciona derivados de bipirazole, bem como as suas composições e métodos de utilização, que modulam a actividade da quinase de Janus (JAK) e são úteis no tratamento de doenças relacionadas com a actividade de JAK incluindo, por exemplo, doenças inflamatórias, doenças auto-imunes, cancro e outras doenças.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

As proteínas quinases (PKs) regulam diversos processos biológicos incluindo o crescimento, sobrevivência e diferenciação celular, formação de órgãos, morfogénese, neovascularização, reparação de tecidos e regeneração, entre outros. As proteínas quinases também desempenham papéis especializadas numa série de doenças humanas, incluindo cancro. As citocinas, polipéptidos de baixo peso molecular ou glicoproteínas, regulam muitas vias envolvidas na resposta inflamatória do hospedeiro à sépsia. As citocinas influenciar diferenciação, proliferação e activação celular, e podem modular as respostas tanto pró-

inflamatórias como anti-inflamatórias para permitir que o hospedeiro reaja apropriadamente aos agentes patogénicos. A sinalização de uma ampla gama de citocinas envolve a família das quinases de Janus (JAKs) de proteínas tirosina quinases e Transdutores de Sinais e Activadores da Transcrição (STAT). Existem quatro JAKs conhecidas de mamíferos: JAK1 (Janus quinase-1), JAK2, JAK3 (também conhecida como Janus quinase, leucócitos; JAKL; e L-JAK) e TYK2 (proteína-tirosina quinase 2).

As respostas imunitárias e inflamatórias estimuladas por citocinas contribuem para a patogénese das doenças: patologias como imunodeficiência grave combinada (SCID) surgem da supressão do sistema imunitário, enquanto uma resposta imune/inflamatória hiperactiva ou inapropriada contribui para a patologia de doenças auto-imunes (por exemplo, asma, lúpus eritematoso sistémico, tiroidite, miocardite), e doenças como escleroderma e osteoartrite (Ortmann, R. A., T. Cheng *et al.* (2000). *Arthritis Res.* 2(1):16-32).

As deficiências na expressão de JAKs estão associadas a muitos estados patológicos. Por exemplo, murganhos *Jak1*^{-/-} têm atraso de crescimento à nascença, não se amamentam e morrem no período perinatal (Rodig, S. J., M. A. Meraz *et al.* (1998) *Cell* 93(3):373-83). Embriões de murganhos *Jak2*^{-/-} são anémicos e morrem por volta do dia 12,5 *postcoitum* devido à ausência de eritropoiese definitiva.

Crê-se que a via de JAK/STAT, e em particular todas as quatro JAKs, desempenham um papel na patogénese da resposta asmática, doença pulmonar obstrutiva crónica, bronquite, e outras doenças inflamatórias relacionadas do tracto respiratório inferior. Várias citocinas que sinalizam através de JAKs foram associadas a doenças/estados inflamatórios do tracto respiratório superior, como as que afectam o nariz e seios nasais (por exemplo, rinite e sinusite) quer se trate de reacções classicamente alérgicas ou não. A via de JAK/STAT também foi implicada em doenças/estados inflamatórios do olho e respostas alérgicas crónicas.

A activação de JAK/STAT em cancros pode ocorrer por estimulação de citocinas (por exemplo, IL-6 ou GM-CSF) ou por uma redução dos supressores endógenos da sinalização de JAK, como SOCS (supressor da sinalização de citocinas) ou PIAS (proteína inibidora de STAT activada) (Boudny, V. e Kovarik, J., *Neoplasms*. 49:349-355, 2002). A activação da sinalização de STAT, bem como outras vias a jusante de JAKs (por exemplo, Akt) foram correlacionadas com um mau prognóstico em muitos tipos de cancro (Bowman, T. et al., *Oncogene* 19:2474-2488, 2000). Os níveis elevados de citocinas circulantes que sinalizam através de JAK/STAT desempenham um papel causal na caquexia e/ou fadiga crónica. Como tal, a inibição de JAK pode ser benéfica para doentes com cancro por razões que se estendem para além da potencial actividade anti-tumoral.

A tirosina quinase JAK2 pode ser benéfica para doentes com doenças mieloproliferativas, por exemplo policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (ET), metaplasia mielóide com mielofibrose (MMM) (Levin *et al.*, *Cancer Cell*, vol. 7, 2005: 387-397). A inibição da quinase JAK2V617F diminui a proliferação de células hematopoiéticas, sugerindo JAK2 como um alvo potencial para a inibição farmacológica em doentes com PV, ET e MMM.

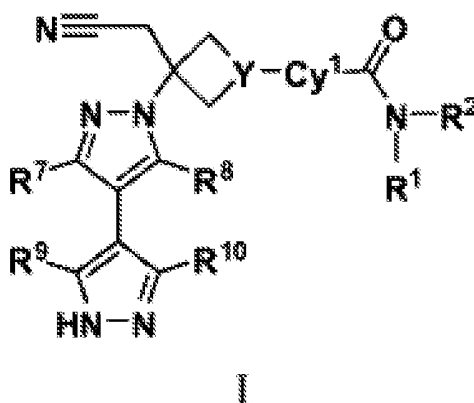
A inibição das JAKs pode beneficiar os doentes que sofrem de doenças imunes da pele como psoríase, e sensibilização da pele. Crê-se que a manutenção da psoríase depende de várias citocinas inflamatórias para além de várias quimioquinas e factores de crescimento (*JCI*, 113:1664-1675), muitos dos quais sinalizam através de JAKs (*Adv. Pharmacol.* 2000; 47:113-74).

Assim, agentes novos ou melhorados que inibem quinases como JAKs são continuamente necessário para o desenvolvimento de fármacos novos e mais eficazes que visam o aumento ou supressão das vias imunitárias e inflamatórias (como agentes imunossuppressores para transplantes de órgãos), bem como agentes para a prevenção e tratamento de doenças auto-imunes, doenças que envolvem uma resposta inflamatória hiperactiva (por exemplo, eczema), alergias, cancro (por exemplo, da próstata, leucemia, mieloma múltiplo) e algumas reacções imunitárias (por exemplo, erupção cutânea ou dermatite de contacto ou diarreia)

causadas por outras terapêuticas. Os compostos da invenção, bem como as suas composições e métodos aqui descritos, são dirigidos para estas necessidades e outras finalidades.

SUMÁRIO

A presente invenção proporciona, *inter alia*, compostos de Fórmula I:



e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis; em que Y, Cy¹, R¹, R², R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ estão definidos *infra*.

A presente invenção proporciona ainda composições compreendendo um composto de Fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção também proporciona compostos de Fórmula I, ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, como aqui descrito, para utilização no tratamento de

doenças auto-imunes, cancro, doenças mieloproliferativas, síndromas mielodisplásicas (MDS), doenças inflamatórias, uma doença da reabsorção óssea, ou rejeição de transplante de órgãos.

A presente invenção proporciona ainda compostos de Fórmula I como aqui descrito, ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, para utilização na modulação de JAK1.

A presente invenção também proporciona utilizações de compostos de Fórmula I como aqui descrito, ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, para a preparação de medicamentos para utilização em métodos de modulação de JAK1.

DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 mostra um padrão de XRPD característico do sal do Exemplo 14.

A Figura 2 mostra um padrão de XRPD característico do sal do Exemplo 15.

A Figura 3 mostra um padrão de XRPD característico do sal do Exemplo 16.

A Figura 4A mostra um termograma de DSC característico do sal do Exemplo 17.

A Figura 4B mostra dados de TGA característicos do sal do Exemplo 17.

A Figura 4C mostra um padrão de XRPD característico do sal do Exemplo 17.

A Figura 5A mostra um termograma de DSC característico do sal do Exemplo 18.

A Figura 5B mostra dados de TGA característicos do sal do Exemplo 18.

A Figura 5C mostra um padrão de XRPD característico do sal do Exemplo 18.

A Figura 6 mostra um padrão de XRPD característico do sal do Exemplo 19.

A Figura 7A mostra um termograma de DSC característico do sal do Exemplo 20.

A Figura 7B mostra dados de TGA característicos do sal do Exemplo 20.

A Figura 7C mostra um padrão de XRPD característico do sal do Exemplo 20.

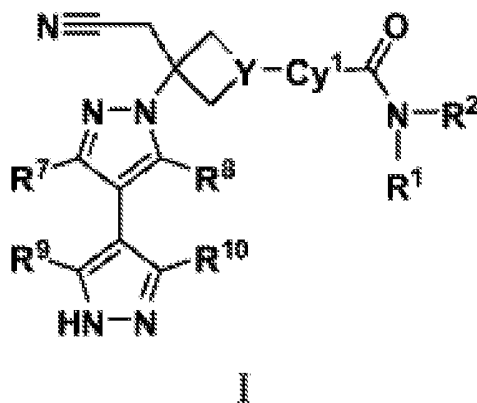
A Figura 8A mostra um termograma de DSC característico do sal do Exemplo 21.

A Figura 8B mostra um padrão de XRPD característico do sal do Exemplo 21.

A Figura 9 mostra um padrão de XRPD característico do sal do Exemplo 22.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA

A presente invenção proporciona, *inter alia*, um composto de Fórmula I:



ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis; em que:

Cy¹ é fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo, cada um dos quais está opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 grupos seleccionados independentemente de R³, R⁴, R⁵ e R⁶;

Y é N ou CH;

R¹ é C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, heterocicloalquilo com 4-7 membros, heterocicloalquil-C₁₋₃ alquilo com 4-7 membros, fenilo, fenil-C₁₋₃ alquilo, heteroarilo com 5-6 membros ou heteroaril-C₁₋₃ alquilo com 5-6 membros, cada um dos quais está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados independentemente de flúor, cloro, C₁₋₃ alquilo, -OH, -O(C₁₋₃ alquilo), -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, -NH(C₁₋₃ alquilo), -N(C₁₋₃ alquilo)₂, -C(=O)N(C₁₋₃ alquilo)₂, -C(=O)NH(C₁₋₃alquilo), -C(=O)NH₂, -C(=O)O(C₁₋₃ alquilo), -S(=O)₂(C₁₋₃ alquilo), -S(=O)₂(C₃₋₆ cicloalquilo), -C(=O)(C₃₋₆ cicloalquilo) e -C(=O)(C₁₋₃ alquilo);

R² é H ou C₁₋₃ alquilo; em que o referido C₁₋₃ alquilo está opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados independentemente de flúor, cloro, -OH, -O(C₁₋₃ alquilo), -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, NH₂, -NH(C₁₋₃ alquilo) e -N(C₁₋₃ alquilo)₂; ou

R¹ e R², conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocicloalquilo com 4, 5 ou 6 membros, que está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados independentemente de F, Cl, -OH, -O(C₁₋₃ alquilo), -CN, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ haloalquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₃ alquilo), -N(C₁₋₃ alquilo)₂, -CH₂CN e -CH₂OH;

R³ é H, F, Cl, -CN, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ fluoroalquilo, -O(C₁₋₃ alquilo) ou -O(C₁₋₃ fluoroalquilo);

R⁴ é H, F, Cl, -CN, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ fluoroalquilo, -O(C₁₋₃ alquilo) ou -OC(C₁₋₃ fluoroalquilo);

R⁵ é H, F, Cl, -CN, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ fluoroalquilo, -O(C₁₋₃ alquilo) ou -OC(C₁₋₃ fluoroalquilo);

R⁶ é H, F, Cl, -CN, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ fluoroalquilo, -O(C₁₋₃ alquilo) ou -OC(C₁₋₃ fluoroalquilo);

R⁷ é H, F, Cl, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ haloalquilo, -NR¹⁷R^{17a}, -NHC(=O)R^{17b}, -C(=O)NR^{17a}R^{17b}, -NHS(=O)₂R^{17b}, ou -S(=O)₂NR^{17a}R^{17b}, em que o referido C₁₋₃ alquilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados de F, Cl, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, OH, -OCH₃ e -OCF₃, -OCHF₂ e -OCH₂F;

R⁸ é H, F, Cl, C₁₋₃ alquilo, ou C₁₋₃ haloalquilo;

R⁹ é H, F, Cl, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ haloalquilo, ciclopropilo, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₃ alquilo), ou -N(C₁₋₃ alquilo)₂, em que o referido C₁₋₃ alquilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados de F, cloro, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, e OH;

R¹⁰ é H, F, Cl, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ haloalquilo, ciclopropilo, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₃ alquilo) ou -N(C₁₋₃ alquilo)₂, em que o

referido C₁₋₃ alquilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados de F, cloro, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂ e OH;

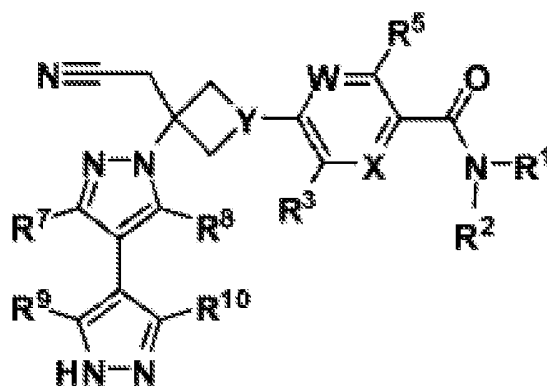
R¹⁷ é C₁₋₆ alquilo, fenilo ou heteroarilo com 5-6 membros, cada um dos quais está opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes R²⁷ seleccionados independentemente;

R^{17a} é H ou C₁₋₃ alquilo;

R^{17b} é C₁₋₃ alquilo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados de F, cloro, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, OH, -OCH₃, e - OCF₃, -OCHF₂ e -OCH₂F; e

cada R²⁷ é seleccionado independentemente de halo, -OH, NO₂, -CN, C₁₋₃ alquilo, C₂₋₃ alcenilo, C₂₋₃ alcinilo, C₁₋₃ haloalquilo, ciano-C₁₋₃ alquilo, HO-C₁₋₃ alquilo, CF₃-C₁₋₃ hidroxialquilo, C₁₋₃ alcoxi-C₁₋₃ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₁₋₃ alcoxi, C₁₋₃ haloalcoxi, H₂N-, (C₁₋₃ alquilo)NH-, (C₁₋₃ alquilo)₂N-, HS-, C₁₋₃ alquil-S-, C₁₋₃ alquil-S(=O)-, C₁₋₃ alquil-S(=O)₂-, carbamilo, C₁₋₃ alquilcarbamilo, di(C₁₋₃ alquilo)carbamilo, carboxilo, C₁₋₃ alquil-C(=O)-, C₁₋₄ alcoxi-C(=O)-, C₁₋₃ alquil-C(=O)O-, C₁₋₃ alquil-C(=O)NH-, C₁₋₃ alquil-S(=O)₂NH-, H₂N-SO₂-, C₁₋₃ alquil-NH-S(=O)₂-, (C₁₋₃ alquil)₂N-S(=O)₂-, H₂N-S(=O)₂NH-, C₁₋₃ alquil-NHS(=O)₂NH-, (C₁₋₃ alquil)₂N-S(=O)₂NH-, H₂N-C(=O)NH-, C₁₋₃ alquil-NHC(=O)NH- e (C₁₋₃ alquil)₂N-C(=O)NH-.

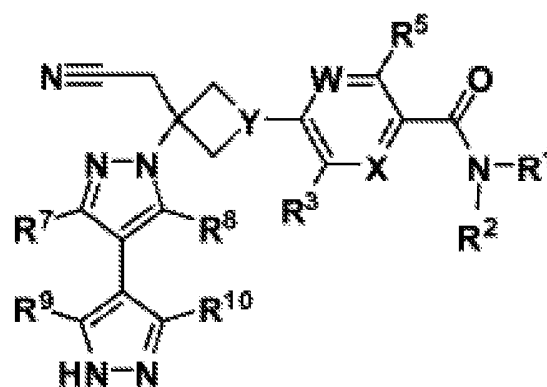
Em algumas formas de realização, o composto é um composto de Fórmula Ia:



Ia

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Em algumas formas de realização, o composto é um composto de Fórmula Ia:



Ia

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; em que:

X é N ou CR⁴;

W é N ou CR⁶;

Y é N ou CH;

R¹ é C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, heterocicloalquilo com 4-6 membros ou heterocicloalquil-C₁₋₃ alquilo com 4-6 membros, cada um dos quais está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados independentemente de flúor, cloro, C₁₋₃ alquilo, -OH, -O(C₁₋₃ alquilo), -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, -NH(C₁₋₃ alquilo), -N(C₁₋₃ alquilo)₂, -C(=O)N(C₁₋₃ alquilo)₂, -C(=O)NH(C₁₋₃ alquilo), -C(=O)NH₂, -C(=O)O(C₁₋₃ alquilo), -S(=O)₂(C₁₋₃ alquilo), -S(=O)₂(C₃₋₆ cicloalquilo), -C(=O)(C₃₋₆ cicloalquilo) e -C(=O)(C₁₋₃ alquilo);

R² é H ou C₁₋₃ alquilo; em que o referido C₁₋₃ alquilo está opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados independentemente de flúor, cloro, -OH, -O(C₁₋₃ alquilo), -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, NH₂, -NH(C₁₋₃ alquilo) e -N(C₁₋₃ alquilo)₂; ou

R¹ e R², conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocicloalquilo com 4, 5 ou 6 membros, que está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados independentemente de flúor, -OH, -O(C₁₋₃ alquilo), -CN, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ haloalquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₃ alquilo), -N(C₁₋₃ alquilo)₂ e -CH₂CN;

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

R⁴ é H, F, Cl, -CN, C₁₋₃ alquilo ou -O(C₁₋₃ alquilo);

R⁵ é H, F, Cl, -CN, C₁₋₃ alquilo ou -O(C₁₋₃ alquilo);

R⁶ é H, F, Cl, -CN ou C₁₋₃ alquilo;

R⁷ é H, F, Cl, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ haloalquilo, -NR¹⁷R^{17a}, -NHC(=O)R^{17b}, -C(=O)NR^{17a}R^{17b}, -NHS(=O)₂R^{17b} ou -S(=O)₂NR^{17a}R^{17b}, em que o referido C₁₋₃ alquilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados de F, Cl, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂ e OH;

R⁸ é H, F, Cl, C₁₋₃ alquilo ou C₁₋₃ haloalquilo;

R⁹ é H, F, Cl, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ haloalquilo, ciclopropilo, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₃ alquilo) ou -N(C₁₋₃ alquilo)₂, em que o referido C₁₋₃ alquilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados de F, cloro, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂ e OH;

R¹⁰ é H, F, Cl, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ haloalquilo, ciclopropilo, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₃ alquilo) ou -N(C₁₋₃ alquilo)₂, em que o referido C₁₋₃ alquilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados de F, cloro, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂ e OH;

R¹⁷ é C₁₋₆ alquilo, fenilo ou heteroarilo com 5-6 membros, cada um dos quais está opcionalmente substituído com 1, 2,

3 ou 4 substituintes seleccionados independentemente de R^{27} ;

R^{17a} é H ou C_{1-3} alquilo;

R^{17b} é C_{1-3} alquilo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados de F, cloro, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂ e OH e

cada R^{27} é seleccionado independentemente de halo, -OH, NO₂, -CN, C_{1-3} alquilo, C_{2-3} alcenilo, C_{2-3} alcinilo, C_{1-3} haloalquilo, ciano- C_{1-3} alquilo, HO- C_{1-3} alquilo, CF₃- C_{1-3} hidroxialquilo, C_{1-3} alcoxi- C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-3} alcoxi, C_{1-3} haloalcoxi, H₂N-, (C_{1-3} alquilo)NH-, (C_{1-3} alquilo)₂N-, HS-, C_{1-3} alquil-S-, C_{1-3} alquil-S(=O)-, C_{1-3} alquil-S(=O)₂-, carbamilo, C_{1-3} alquilcarbamilo, di(C_{1-3} alquil)carbamilo, carboxilo, C_{1-3} alquil-C(=O)-, C_{1-4} alcoxi-C(=O)-, C_{1-3} alquil-C(=O)O-, C_{1-3} alquil-C(=O)NH-, C_{1-3} alquil-S(=O)₂NH-, H₂N-SO₂-, C_{1-3} alquil-NH-S(=O)₂-, (C_{1-3} alquil)₂N-S(=O)₂-, H₂N-S(=O)₂NH-, C_{1-3} alquil-NHS(=O)₂NH-, (C_{1-3} alquil)₂N-S(=O)₂NH-, H₂N-C(=O)NH-, C_{1-3} alquil-NHC(=O)NH- e (C_{1-3} alquil)₂N-C(=O)NH-.

Em algumas formas de realização:

R^1 é C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-6} cicloalquilo ou C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquilo em que os referidos C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo e C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquilo, estão cada

um opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados independentemente de flúor, $-\text{CF}_3$ e metilo;

R^2 é H ou metilo;

R^3 é H, F ou Cl;

R^4 é H ou F;

R^5 é H ou F;

R^6 é H ou F;

R^7 é H, metilo, etilo ou $\text{HO}-\text{CH}_2-$;

R^8 é H ou metilo;

R^9 é H, metilo ou etilo; e

R^{10} é H, metilo, etilo ou $\text{HO}-\text{CH}_2-$.

Em algumas formas de realização, Y é N.

Em algumas formas de realização, Y é CH.

Em algumas formas de realização, X é N.

Em algumas formas de realização, X é CR^4 .

Em algumas formas de realização, R^4 é H ou F.

Em algumas formas de realização, R^4 é H.

Em algumas formas de realização, R^4 é F.

Em algumas formas de realização, W é N.

Em algumas formas de realização, W é CR^6 .

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

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

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

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

Em algumas formas de realização, R^3 é H ou F.

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

Em algumas formas de realização, R^2 é H ou metilo.

Em algumas formas de realização, R^2 é H.

Em algumas formas de realização, R^2 é metilo.

Em algumas formas de realização, R^1 é C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-6} cicloalquilo ou C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquilo em que os referidos C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo e C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquilo, estão cada um, opcionalmente substituídos, com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados independentemente de flúor, $-CF_3$ e metilo.

Em algumas formas de realização, R^1 é isopropilo etilo, 1-metilpropilo, 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, 1-

ciclopropiletilo, ciclopropilo, 1-trifluorometil-ciclopropilo, 1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo ou 2,2-difluoroetilo.

Em algumas formas de realização, R^1 é isopropilo, etilo, 1-metilpropilo ou 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo.

Em algumas formas de realização, R^1 é isopropilo.

Em algumas formas de realização, R^1 é etilo.

Em algumas formas de realização, R^1 é 1-metilpropilo.

Em algumas formas de realização, R^1 é 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo.

Em algumas formas de realização, R^7 é H, metilo, etilo ou HO-CH_2- .

Em algumas formas de realização, R^7 é H.

Em algumas formas de realização, R^7 é metilo.

Em algumas formas de realização, R^8 é H ou metilo.

Em algumas formas de realização, R^8 é H.

Em algumas formas de realização, R^9 é H, metilo ou etilo.

Em algumas formas de realização, R^9 é H.

Em algumas formas de realização, R^9 é metilo.

Em algumas formas de realização, R^{10} é H, metilo, etilo ou HO-CH_2- .

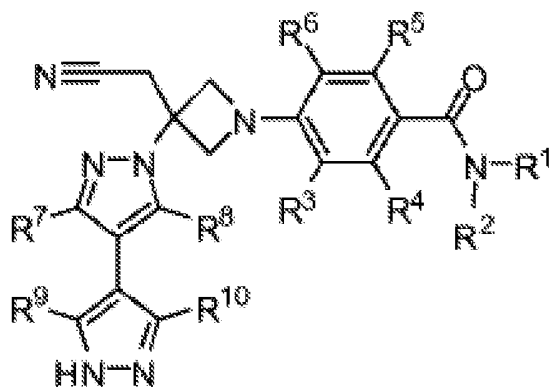
Em algumas formas de realização, R^{10} é H.

Em algumas formas de realização, R^{10} é metilo.

Em algumas formas de realização, R^{10} é etilo.

Em algumas formas de realização, R^{10} é HO-CH_2- .

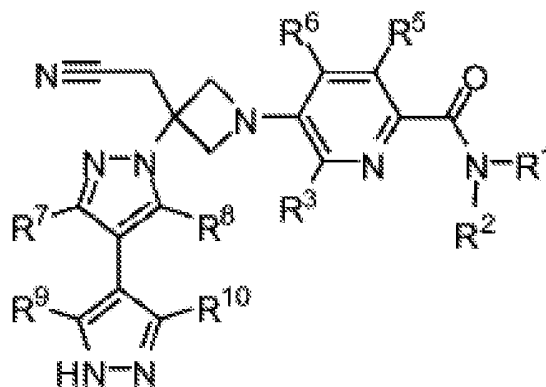
Em algumas formas de realização, o composto é um composto de Fórmula II:



II

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

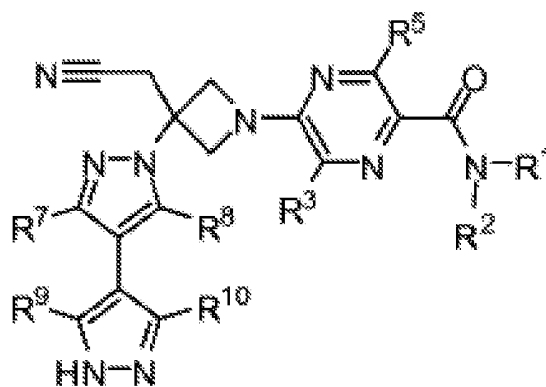
Em algumas formas de realização, o composto é um composto de Fórmula III:



III

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

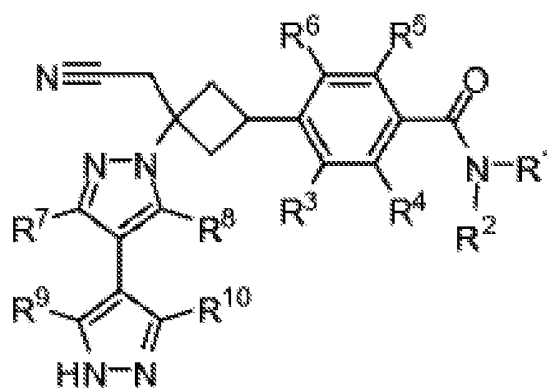
Em algumas formas de realização, o composto é um composto de Fórmula IV:



IV

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

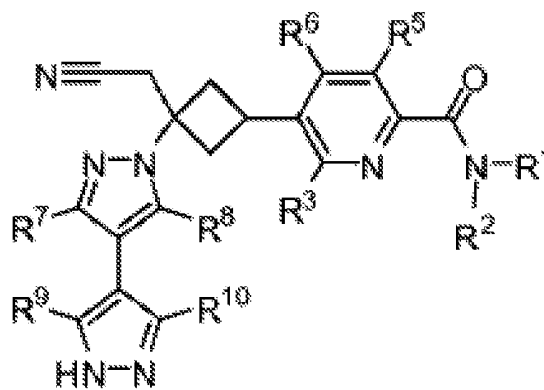
Em algumas formas de realização, o composto é um composto de Fórmula IIa:



IIa

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

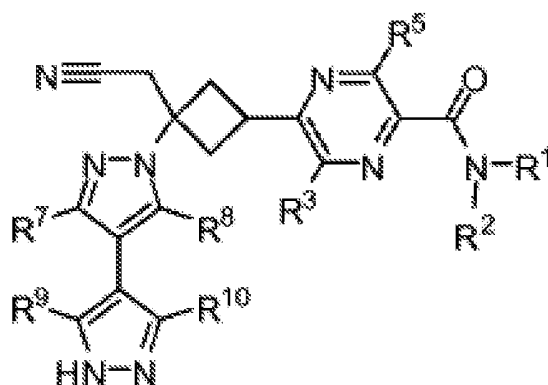
Em algumas formas de realização, o composto é um composto de Fórmula IIIa:



IIIa

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Em algumas formas de realização, o composto é um composto de Fórmula IVa:



IVa

ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Em algumas formas de realização, o composto é um composto de Fórmula Ia ou um seu sal farmacologicamente aceitável, em que:

X é N ou CR⁴;

W é N ou CR⁶;

Y é N ou CH;

R¹ é C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₆ cicloalquilo ou C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo em que os referidos C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo e C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, estão cada um opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados independentemente de flúor, -CF₃ e metilo;

R² é H ou metilo;

R³ é H, F ou Cl;

R⁴ é H ou F;

R⁵ é H ou F;

R⁶ é H ou F;

R⁷ é H, metilo, etilo ou HO-CH₂-;

R⁸ é H ou metilo;

R⁹ é H, metilo ou etilo; e

R¹⁰ é H, metilo, etilo ou HO-CH₂-.

Em algumas formas de realização, o composto é um composto de Fórmula II ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que:

R¹ é C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₆ cicloalquilo ou C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo em que os referidos C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo e C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, estão cada um opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados independentemente de flúor, -CF₃ e metilo;

R² é H ou metilo;

R³ é H, F ou Cl;

R⁴ é H ou F;

R⁵ é H ou F;

R⁶ é H ou F;

R⁷ é H, metilo, etilo ou HO-CH₂-;

R⁸ é H ou metilo;

R⁹ é H, metilo ou etilo; e

R¹⁰ é H, metilo, etilo ou HO-CH₂-.

Em algumas formas de realização, o composto é um composto de Fórmula III ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que:

R¹ é C₁₋₆alquilo, C₁₋₆haloalquilo, C₃₋₆cicloalquilo ou C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃ alquilo em que os referidos C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo e C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, estão cada

um opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados independentemente de flúor, -CF₃ e metilo;

R² é H ou metilo;

R³ é H, F ou Cl;

R⁴ é H ou F;

R⁵ é H ou F;

R⁷ é H, metilo, etilo ou HO-CH₂-;

R⁸ é H ou metilo;

R⁹ é H, metilo ou etilo; e

R¹⁰ é H, metilo, etilo ou HO-CH₂-.

Em algumas formas de realização, o composto é um composto de Fórmula IV ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que:

R¹ é C₁₋₆alquilo, C₁₋₆haloalquilo, C₃₋₆cicloalquilo ou C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃ alquilo em que os referidos C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo e C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, estão cada um opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados independentemente de flúor, -CF₃ e metilo;

R² é H ou metilo;

R³ é H, F ou Cl;

R⁵ é H ou F;

R⁷ é H, metilo, etilo ou HO-CH₂-;

R⁸ é H ou metilo;

R⁹ é H, metilo ou etilo; e

R¹⁰ é H, metilo, etilo ou HO-CH₂-.

Em algumas formas de realização, o composto é um composto de Fórmula IIa ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que:

R¹ é C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₆ cicloalquilo ou C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo em que os referidos C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo e C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, estão cada um deles opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados independentemente de flúor, -CF₃ e metilo;

R² é H ou metilo;

R³ é H, F ou Cl;

R⁴ é H ou F;

R⁵ é H ou F;

R⁶ é H ou F;

R⁷ é H, metilo, etilo ou HO-CH₂-;

R⁸ é H ou metilo;

R⁹ é H, metilo ou etilo; e

R¹⁰ é H, metilo, etilo ou HO-CH₂-.

Em algumas formas de realização, o composto é um composto de Fórmula IIIa ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que:

R¹ é C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₆ cicloalquilo ou C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo em que os referidos C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo e C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, estão cada um deles substituídos opcionalmente com 1, 2 ou 3

substituintes seleccionados independentemente de flúor, -CF₃ e metilo;

R² é H ou metilo;

R³ é H, F ou Cl;

R⁴ é H ou F;

R⁵ é H ou F;

R⁷ é H, metilo, etilo ou HO-CH₂-;

R⁸ é H ou metilo;

R⁹ é H, metilo ou etilo; e

R¹⁰ é H, metilo, etilo ou HO-CH₂-.

Em algumas formas de realização, o composto é um composto de Fórmula IVa, em que:

R¹ é C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₆ cicloalquilo ou C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo em que os referidos C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo e C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, estão cada um opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados independentemente de flúor, -CF₃ e metilo;

R² é H ou metilo;

R³ é H, F ou Cl;

R⁵ é H ou F;

R⁷ é H, metilo, etilo ou HO-CH₂-;

R⁸ é H ou metilo;

R⁹ é H, metilo ou etilo; e

R¹⁰ é H, metilo, etilo ou HO-CH₂-.

Em algumas formas de realização, o presente pedido proporciona 5-[3-(cianometil)-3-(3'-metil-1*H*,1'*H*-

4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazino-2-carboxamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Em algumas formas de realização, o presente pedido proporciona 5-[3-(cianometil)-3-(3'-metil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-N-isopropilpirazino-2-carboxamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Em algumas formas de realização, o presente pedido proporciona 4-[3-(cianometil)-3-(3'-metil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-N-isopropilbenzamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Em algumas formas de realização, o presente pedido proporciona 4-[3-(cianometil)-3-(3'-metil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Em algumas formas de realização, o presente pedido proporciona 4-[3-(1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Em algumas formas de realização, o presente pedido proporciona 5-[3-(cianometil)-3-(3,3'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-N-isopropil-

pirazino-2-carboxamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Em algumas formas de realização, o presente pedido proporciona 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Em algumas formas de realização, o presente pedido proporciona 5-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-*N*-isopropilpirazino-2-carboxamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Em algumas formas de realização, o presente pedido proporciona 5-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazino-2-carboxamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Em algumas formas de realização, o presente pedido proporciona 5-[3-(cianometil)-3-(3-metil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-*N*-isopropilpirazino-2-carboxamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Em algumas formas de realização, o presente pedido proporciona 5-[3-(cianometil)-3-(3'-etil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-

1-metiletil]pirazino-2-carboxamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Em algumas formas de realização, o presente pedido proporciona 4-{3-(cianometil)-3-[3'-(hidroximetil)-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il]azetidin-1-il}-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Em algumas formas de realização, o presente pedido proporciona 4-{3-(cianometil)-3-[3-(hidroximetil)-3'-metil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il]azetidin-1-il}-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Em algumas formas de realização, o presente pedido proporciona um sal seleccionado de:

4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida, sal do ácido fosfórico;

4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida, sal do ácido clorídrico;

4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida, sal do ácido bromídrico; e

4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida, sal do ácido sulfúrico.

Em algumas formas de realização, o sal é o sal do ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida. Em algumas formas de realização, o sal está numa proporção estequiométrica de 1:1 de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida para ácido fosfórico. Em algumas formas de realização, o sal é cristalino. Em algumas formas de realização, o sal está substancialmente isolado.

Em algumas formas de realização, o sal é o sal do ácido clorídrico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida. Em algumas formas de realização, o sal está numa proporção estequiométrica de 1:1 de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida para ácido clorídrico. Em algumas formas de realização, o sal é cristalino. Em algumas formas de realização, o sal está substancialmente isolado.

Em algumas formas de realização, o sal é o sal do

ácido bromídrico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida. Em algumas formas de realização, o sal está numa proporção estequiométrica de 1:1 de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida para ácido bromídrico. Em algumas formas de realização, o sal é cristalino. Em algumas formas de realização, o sal está substancialmente isolado.

Em algumas formas de realização, o sal é o sal do ácido sulfúrico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida. Em algumas formas de realização, o sal está numa proporção estequiométrica de 1:1 de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida para ácido sulfúrico. Em algumas formas de realização, o sal é cristalino. Em algumas formas de realização, o sal está substancialmente isolado.

Em algumas formas de realização, o sal do ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida é caracterizado por um termograma de DSC tendo um pico endotérmico a cerca de 228°C. Em algumas formas de realização, o sal do ácido

fosfórico tem um termograma de DSC substancialmente como ilustrado na Figura 4A. Em algumas formas de realização, o sal do ácido fosfórico tem pelo menos um pico no XRPD, em termos de 2-teta, seleccionado de cerca de 6,8°, cerca de 16,5°, cerca de 19,8°, cerca de 20,7° e cerca de 23,6°. Em algumas formas de realização, o sal do ácido fosfórico tem pelo menos dois picos no XRPD, em termos de 2-teta, seleccionados de cerca de 6,8°, cerca de 16,5°, cerca de 19,8°, cerca de 20,7° e cerca de 23,6°. Em algumas formas de realização, o sal do ácido fosfórico tem pelo menos três picos no XRPD, em termos de 2-teta, seleccionados de cerca de 6,8°, cerca de 16,5°, cerca de 19,8°, cerca de 20,7° e cerca de 23,6°. Em algumas formas de realização, o sal do ácido fosfórico tem pelo menos quatro picos no XRPD, em termos de 2-teta, seleccionados de cerca de 6,8°, cerca de 16,5°, cerca de 19,8°, cerca de 20,7° e cerca de 23,6°. Em algumas formas de realização, o sal do ácido fosfórico tem um perfil de XRPD substancialmente como ilustrado na Figura 4C.

Em algumas formas de realização, o sal do ácido clorídrico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida é caracterizado por um termograma de DSC tendo um pico endotérmico a cerca de 213°C. Em algumas formas de realização, o sal do ácido clorídrico tem um termograma de DSC substancialmente como ilustrado na Figura 5A. Em algumas formas de realização, o sal do ácido clorídrico tem pelo menos um pico no XRPD, em

termos de 2-teta, seleccionado de cerca de $7,0^\circ$, cerca de $12,1^\circ$, cerca de $13,7^\circ$, cerca de $14,8^\circ$, cerca de $15,5^\circ$, cerca de $16,6^\circ$, cerca de $17,1^\circ$, cerca de $19,7^\circ$, cerca de $20,4^\circ$, cerca de $20,8^\circ$, cerca de $23,9^\circ$, cerca de $24,7^\circ$, cerca de $25,1^\circ$, cerca de $25,7^\circ$, cerca de $27,4^\circ$ e cerca de $28,3^\circ$. Em algumas formas de realização, o sal do ácido clorídrico tem pelo menos dois picos no XRPD, em termos de 2-teta, seleccionados de cerca de $7,0^\circ$, cerca de $12,1^\circ$, cerca de $13,7^\circ$, cerca de $14,8^\circ$, cerca de $15,5^\circ$, cerca de $16,6^\circ$, cerca de $17,1^\circ$, cerca de $19,7^\circ$, cerca de $20,4^\circ$, cerca de $20,8^\circ$, cerca de $23,9^\circ$, cerca de $24,7^\circ$, cerca de $25,1^\circ$, cerca de $25,7^\circ$, cerca de $27,4^\circ$ e cerca de $28,3^\circ$. Em algumas formas de realização, o sal do ácido clorídrico tem pelo menos três picos no XRPD, em termos de 2-teta, seleccionados de cerca de $7,0^\circ$, cerca de $12,1^\circ$, cerca de $13,7^\circ$, cerca de $14,8^\circ$, cerca de $15,5^\circ$, cerca de $16,6^\circ$, cerca de $17,1^\circ$, cerca de $19,7^\circ$, cerca de $20,4^\circ$, cerca de $20,8^\circ$, cerca de $23,9^\circ$, cerca de $24,7^\circ$, cerca de $25,1^\circ$, cerca de $25,7^\circ$, cerca de $27,4^\circ$ e cerca de $28,3^\circ$. Em algumas formas de realização, o sal do ácido clorídrico tem pelo menos quatro picos no XRPD, em termos de 2-teta, seleccionados de cerca de $7,0^\circ$, cerca de $12,1^\circ$, cerca de $13,7^\circ$, cerca de $14,8^\circ$, cerca de $15,5^\circ$, cerca de $16,6^\circ$, cerca de $17,1^\circ$, cerca de $19,7^\circ$, cerca de $20,4^\circ$, cerca de $20,8^\circ$, cerca de $23,9^\circ$, cerca de $24,7^\circ$, cerca de $25,1^\circ$, cerca de $25,7^\circ$, cerca de $27,4^\circ$ e cerca de $28,3^\circ$. Em algumas formas de realização, o sal do ácido clorídrico tem um perfil de XRPD substancialmente como ilustrado na Figura 5C.

Em algumas formas de realização, o sal do ácido bromídrico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida é caracterizado por um termograma de DSC tendo um pico endotérmico a cerca de 203°C. Em algumas formas de realização, o sal do ácido bromídrico tem um termograma de DSC substancialmente como ilustrado na Figura 7A. Em algumas formas de realização, o sal do ácido bromídrico tem pelo menos um pico no XRPD, em termos de 2-teta, seleccionado de cerca de 7,0°, cerca de 14,4°, cerca de 17,1°, cerca de 20,2°, cerca de 21,1°, cerca de 22,8°, cerca de 23,5°, cerca de 24,9°, cerca de 26,6°, cerca de 27,1° e cerca de 28,2°. Em algumas formas de realização, o sal do ácido bromídrico tem pelo menos dois picos no XRPD, em termos de 2-teta, seleccionados de cerca de 7,0°, cerca de 14,4°, cerca de 17,1°, cerca de 20,2°, cerca de 21,1°, cerca de 22,8°, cerca de 23,5°, cerca de 24,9°, cerca de 26,6°, cerca de 27,1° e cerca de 28,2°. Em algumas formas de realização, o sal do ácido bromídrico tem pelo menos três picos no XRPD, em termos de 2-teta, seleccionados de cerca de 7,0°, cerca de 14,4°, cerca de 17,1°, cerca de 20,2°, cerca de 21,1°, cerca de 22,8°, cerca de 23,5°, cerca de 24,9°, cerca de 26,6°, cerca de 27,1° e cerca de 28,2°. Em algumas formas de realização, o sal do ácido bromídrico tem pelo menos quatro picos no XRPD, em termos de 2-teta, seleccionados de cerca de 7,0°, cerca de 14,4°, cerca de 17,1°, cerca de 20,2°, cerca de 21,1°, cerca de 22,8°, cerca de 23,5°, cerca de

24,9°, cerca de 26,6°, cerca de 27,1° e cerca de 28,2°. Em algumas formas de realização, o sal do ácido bromídrico tem um perfil de XRPD substancialmente como ilustrado na Figura 7C.

Em algumas formas de realização, o sal do ácido sulfúrico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida é caracterizado por um termograma de DSC tendo um pico endotérmico a cerca de 259°C. Em algumas formas de realização, o sal do ácido sulfúrico é caracterizado por um termograma de DSC tendo três picos endotérmicos a cerca de 136°C, cerca de 147°C e cerca de 259°C. Em algumas formas de realização, o sal do ácido sulfúrico tem um termograma de DSC substancialmente como ilustrado na Figura 8A. Em algumas formas de realização, o sal do ácido sulfúrico tem pelo menos um pico no XRPD, em termos de 2-teta, seleccionado de cerca de 7,3°, cerca de 14,7°, cerca de 9,9°, cerca de 19,0°, cerca de 19,6°, cerca de 21,3° e cerca de 24,6°. Em algumas formas de realização, o sal do ácido sulfúrico tem pelo menos dois picos no XRPD, em termos de 2-teta, seleccionados de cerca de 7,3°, cerca de 14,7°, cerca de 9,9°, cerca de 19,0°, cerca de 19,6°, cerca de 21,3° e cerca de 24,6°. Em algumas formas de realização, o sal do ácido sulfúrico tem pelo menos três picos no XRPD, em termos de 2-teta, seleccionados de cerca de 7,3°, cerca de 14,7°, cerca de 9,9°, cerca de 19,0°, cerca de 19,6°, cerca de 21,3° e cerca de 24,6°. Em algumas formas de realização, o

sal do ácido sulfúrico tem pelo menos quatro picos no XRPD, em termos de 2-teta, seleccionados de cerca de $7,3^\circ$, cerca de $14,7^\circ$, cerca de $9,9^\circ$, cerca de $19,0^\circ$, cerca de $19,6^\circ$, cerca de $21,3^\circ$ e cerca de $24,6^\circ$. Em algumas formas de realização, o sal do ácido sulfúrico tem um perfil de XRPD substancialmente como ilustrado na Figura 8B.

Formas cristalinas diferentes podem ter diferentes redes cristalinas (por exemplo, células unitárias) e, normalmente como resultado, têm propriedades físicas diferentes. As diferentes formas de sal podem ser identificadas por métodos de caracterização do estado sólido como por difracção de raios X de pós (XRPD). Outros métodos de caracterização como calorimetria de varrimento diferencial (DSC), análise termogravimétrica (TGA), adsorção dinâmica de vapor (DVS), e outros semelhantes ajuda a identificar a forma, bem como ajudam a determinar a estabilidade e o teor de solvente/água.

Um padrão de XRPD de reflexões (picos) é normalmente considerado uma impressão digital de uma forma cristalina específica. É bem conhecido que as intensidades relativas dos picos de XRPD podem variar amplamente dependendo, *inter alia*, a técnica de preparação da amostra, distribuição de tamanhos dos cristais, vários filtros utilizados, procedimento de montagem da amostra e do instrumento específico utilizado. Em alguns casos, podem ser observados novos picos ou podem desaparecer picos existentes, dependendo do tipo de instrumento ou das

definições. Tal como aqui utilizado, o termo "pico" refere-se a uma reflexão tendo uma altura/intensidade relativa de pelo menos cerca de 4% da altura/intensidade do pico máximo. Além disso, a variação do instrumento e outros factores podem afectar os valores 2-teta. Assim, as atribuições de picos, como as aqui descritas, podem variar em mais ou menos cerca de $0,2^\circ$ (2-teta), e o termo "substancialmente" e "cerca de" como aqui utilizado no contexto de XRPD pretende englobar as variações mencionadas acima.

Do mesmo modo, as leituras de temperatura em ligação com DSC, TGA ou outras experiências térmicas podem variar cerca de $\pm 3^\circ\text{C}$, dependendo do instrumento, regulações específicas, preparação da amostra, etc. Consequentemente, uma forma cristalina aqui descrita tendo possuindo um termograma de DSC "substancialmente" como ilustrado em qualquer das Figuras ou o termo "cerca de" é entendido como acomodando essa variação.

Em algumas formas de realização, os sais aqui descritos estão substancialmente isolados. Por "substancialmente isolado" pretende-se significar que o composto está pelo menos parcialmente ou substancialmente separados do ambiente no qual foi formado ou detectado. Separação parcial pode incluir, por exemplo, uma composição enriquecida nos sais aqui descritos. Separação substancial pode incluir composições contendo pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo

menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, pelo menos cerca de 97%, ou pelo menos cerca de 99% em peso dos sais aqui descritos, ou um seu sal. Os métodos para isolamento dos compostos e dos seus sais são de rotina na arte.

Deve entender-se 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 (enquanto as formas de realização se destinam a ser combinados como se fossem escritas em forma dependente multiplicada). Inversamente, várias características da invenção que são, para brevidade, descritas no contexto de uma única forma de realização, também podem ser proporcionadas separadamente ou em qualquer subcombinação adequada.

Em vários sítios na presente especificação, os substituintes dos compostos da invenção são descritos em grupos ou em gamas. É especificamente pretendido que a invenção inclua todas e cada subcombinação individual dos membros desses grupos e gamas. Por exemplo, o termo "C₁₋₆ alquilo" destina-se especificamente a descrever individualmente metilo, etilo, C₃ alquilo, C₄ alquilo, C₅ alquilo e C₆ alquilo.

Em vários sítios na presente especificação, encontram-se descritos os substituintes de ligação. Onde a

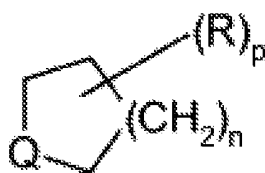
estrutura claramente requer um grupo ligante, as variáveis de Markush listadas para esse grupo são entendidos como grupos ligantes. Por exemplo, se a estrutura requer um grupo ligante e a definição do grupo Markush para essa variável lista "alquilo" ou "arilo", então é para ser entendido que o "alquilo" ou "arilo" representa um grupo alcileno ou grupo arileno ligante, respectivamente.

Em vários sítios da presente especificação, são descritos anéis (por exemplo, "um anel de piperidina"). Salvo indicação em contrário, estes anéis podem ser ligados ao resto da molécula em qualquer membro de anel consoante permitido pela valência. Por exemplo, o termo "um anel de 2H-tetra-hidropirano" pode referir-se a um anel 2H-tetra-hidropiran-2-ilo, 2H-tetra-hidropiran-3-ilo, 2H-tetrahidropiran-4-ilo, etc.

O termo "n membros" em que n é um número inteiro tipicamente descreve o número de átomos que formam o anel numa unidade onde o número de átomos que formam o anel é n. Por exemplo, 2H-tetra-hidropirano é um exemplo de um anel heterocicloalquilo com 6 membros, 1H-1,2,4-triazole é um exemplo de um anel heteroarilo com 5 membros, piridina é um exemplo de um anel heteroarilo com 6 membros e 1,2,3,4-tetra-hidro-naftaleno é um exemplo de um grupo cicloalquilo com 10 membros.

Para compostos da invenção em que uma variável aparece mais do que uma vez, cada variável pode ser uma

unidade diferente seleccionada independentemente do grupo que define a variável. Por exemplo, quando uma estrutura é descrita tendo dois grupos R que estão simultaneamente presentes no mesmo composto, os dois grupos R podem representar unidades diferentes seleccionadas independentemente do grupo definido para R. Noutro exemplo, quando um substituinte opcionalmente múltiplo é designado na forma:



então é para ser entendido que o substituinte R pode ocorrer o número p de vezes no anel, e R pode ser uma unidade diferente em cada ocorrência. É para ser entendido que cada grupo R pode substituir qualquer átomo de hidrogénio ligado a um átomo de anel, incluindo um ou ambos os átomos de hidrogénio do $(CH_2)_n$. Além disso, no exemplo acima, se a variável Q for definida como incluindo hidrogénios, como quando Q é dito ser CH_2 , NH, etc., qualquer substituinte flutuante como R no exemplo acima, pode substituir um hidrogénio da variável Q bem como um hidrogénio em qualquer outro componente não variável do anel.

Tal como aqui utilizada, a frase "opcionalmente

substituído" significa não substituído ou substituído. Tal como aqui utilizado, o termo "substituído" significa que um átomo de hidrogénio é removido e substituído por um substituinte. É para ser entendido que uma substituição num dado átomo está limitada pela valência.

Tal como aqui utilizado, o termo " C_{n-m} alquilo", utilizado só ou em combinação com outros termos, refere-se a um grupo hidrocarboneto saturado que pode ser de cadeia linear ou ramificada, contendo n a m átomos de carbono. Em algumas formas de realização, o grupo alquilo contém 1 a 6, 1 a 4 ou 1 a 3 átomos de carbono. Exemplos de unidades alquilo incluem, mas não estão limitadas a, grupos químicos como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, 2-metil-1-butilo, 3-pentilo, *n*-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo e outros semelhantes.

Tal como aqui utilizado, o termo "alcileno", utilizado só ou em combinação com outros termos, refere-se a um grupo ligante alquilo divalente, que pode ser ramificado ou de cadeia linear, em que os dois substituintes podem estar ligados a qualquer posição do grupo ligante alcileno. Exemplos de grupos alcileno incluem, mas não estão limitados a etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, propano-1,2-diilo e outros semelhantes.

Tal como aqui utilizado, " C_{n-m} alcenilo" refere-se a um grupo alquilo tendo uma ou mais ligações duplas

carbono-carbono e tendo n a m átomos de carbono. Em algumas formas de realização, a unidade alcenilo contém 2 a 3 átomos de carbono. Exemplos de grupos alcenilo incluem, mas não estão limitados a etenilo, n -propenilo, isopropenilo, n -butenilo, sec -butenilo e outros semelhantes.

Tal como aqui utilizado, " C_{n-m} alcinilo" refere-se a um grupo alquilo tendo uma ou mais ligações triples carbono-carbono e contendo n a m átomos de carbono. Exemplos de grupos alcinilo incluem, mas não estão limitados a etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo e outros semelhantes. Em algumas formas de realização, a unidade alcinilo contém 2 a 3 átomos de carbono.

Tal como aqui utilizado, o termo " C_{1-3} alcoxi", utilizado só ou em combinação com outros termos, refere-se a um grupo de fórmula $-O$ -alquilo, em que o grupo alquilo tem 1 a 3 carbonos. Exemplos de grupos alcoxi incluem metoxi, etoxi e propoxi (por exemplo, n -propoxi e isopropoxi).

Tal como aqui utilizado, o termo " CF_3 - C_{1-3} hidroxialquilo" refere-se a um grupo C_{1-3} alquilo substituído por um grupo CF_3 e um grupo OH .

Os grupos C_{1-3} em $(C_{1-3} \text{ alquil})_2N-$, $(C_{1-3} \text{ alquil})_2N-S(=O)_2NH-$ e $(C_{1-3} \text{ alquil})_2N-C(=O)NH$ podem ser iguais ou diferentes.

Tal como aqui utilizado, o termo "carboxilo" refere-se a um grupo de fórmula -C(=O)OH .

Tal como aqui utilizado, o termo "carbamilo" refere-se a um grupo de fórmula -C(=O)-NH_2 .

Tal como aqui utilizado, o termo " C_{1-3} alquilcarbamilo" refere-se a um grupo de fórmula $\text{-C(=O)-NH(alquilo)}$, em que o grupo alquilo tem 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como aqui utilizado, o termo " $\text{di(C}_{1-3}\text{-alquil)carbamilo}$ " refere-se a um grupo de fórmula $\text{-C(=O)N(alquilo)}_2$, em que os dois grupos alquilo têm cada um, independentemente, 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como aqui utilizado, o termo " HO-C_{n-m} alquilo" refere-se a um grupo de fórmula -alcileno-OH , em que o referido grupo alcileno tem n a m átomos de carbono. Em algumas formas de realização, o grupo alcileno tem 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como aqui utilizado, o termo " C_{o-p} alcoxi- C_{n-m} -alquilo" refere-se a um grupo de fórmula $\text{-alcileno-O-alquilo}$, em que o referido grupo alcileno tem n a m átomos de carbono e o referido grupo alquilo tem o a p átomos de carbono. Em algumas formas de realização, os grupos alquilo e alcileno têm cada independentemente 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como aqui utilizado, "halo" ou "halogéneo", utilizados sós ou em combinação com outros termos, incluem flúor, cloro, bromo e iodo. Em algumas formas de realização, o grupo halo é flúor ou cloro.

Tal como aqui utilizado, o termo " C_{n-m} haloalquilo", utilizado só ou em combinação com outros termos, refere-se a um grupo C_{n-m} alquilo tendo até $\{2(n - m) + 1\}$ átomos de halogéneo que podem ser iguais ou diferentes. Em algumas formas de realização, os átomos de halogéneo são átomos de flúor. Em algumas formas de realização, o grupo alquilo tem 1-6 ou 1-3 átomos de carbono. Exemplos de grupos haloalquilo incluem CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 e outros semelhantes. Em algumas formas de realização, o grupo haloalquilo é um grupo fluoroalquilo.

Tal como aqui utilizado, o termo " C_{1-3} fluoroalquilo" refere-se a um grupo C_{1-3} alquilo que pode estar parcialmente ou completamente substituído por átomos de flúor.

Tal como aqui utilizado, " C_{n-m} haloalcoxi" refere-se a um grupo de fórmula -O-haloalquilo tendo $n - m$ átomos de carbono. Um exemplo de grupo haloalcoxi é OCF_3 . Em algumas formas de realização, o grupo haloalcoxi só está fluorado. Em algumas formas de realização, o grupo alquilo tem 1 a 6 ou 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como aqui utilizado, o termo "ciano- C_{n-m} alquilo" refere-se a um C_{n-m} alquilo substituído por um grupo ciano. Em algumas formas de realização, o grupo alquilo tem 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como aqui utilizado, a ocorrência do termo "monocíclico" antes do nome de uma unidade indica que a unidade tem um só anel.

Tal como aqui utilizado, o termo "fenilalquilo" refere-se a um grupo de fórmula -alcileno-fenilo. Em algumas formas de realização, fenilalquilo é fenil- C_{1-3} alquilo.

Tal como aqui utilizado, o termo "cicloalquilo", utilizado só ou em combinação com outros termos, refere-se a uma unidade hidrocarboneto cíclico não aromático, que pode opcionalmente conter um ou mais grupos alcenileno como parte da estrutura do anel. Os grupos cicloalquilo podem incluir sistemas de anéis mono- ou policíclicos (por exemplo, tendo 2, 3 ou 4 anéis condensados, espirocíclicos ou em ponte). Também estão incluídos na definição de cicloalquilo unidades que têm um ou mais anéis aromáticos condensados (isto é, tendo uma ligação em comum com) com o anel cicloalquilo, por exemplo, derivados benzo de ciclopentano, ciclopenteno, ciclo-hexanos e outros semelhantes. Um ou mais átomos de carbono que formam o anel de um grupo cicloalquilo podem estar oxidados para formar

ligações carbonilo. Em algumas formas de realização, cicloalquilo é um cicloalquilo com 3-7 membros, que é monocíclico ou bicíclico. Em algumas formas de realização, cicloalquilo é um cicloalquilo monocíclico com 3-6 ou 3-7 membros. Grupos cicloalquilo exemplificativos incluem 1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclopentenilo, ciclo-hexenilo, ciclo-hexadienilo, ciclo-heptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcamilo, adamantilo e outros semelhantes. Em algumas formas de realização, o grupo cicloalquilo é ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo.

Tal como aqui utilizado, o termo "cicloalquilalquilo" refere-se a um grupo de fórmula -alcilenocicloalquilo. Em algumas formas de realização, cicloalquilalquilo é C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, em que a porção cicloalquilo é monocíclica.

Tal como aqui utilizado, o termo "heteroarilo", utilizado só ou em combinação com outros termos, refere-se a uma unidade de hidrocarboneto aromático monocíclico ou policíclico (por exemplo, tendo 2, 3 ou 4 anéis condensados), tendo um ou mais membros do anel heteroátomos seleccionados de azoto, enxofre e oxigénio. Em algumas formas de realização, heteroarilo é um heteroarilo com 5-6 membros, que é monocíclico ou bicíclico, compreendendo 1 a 5 átomos de carbono e 1, 2, 3 ou 4 membros do anel heteroátomos seleccionados independentemente de azoto,

enxofre e oxigénio. Quando o grupo heteroarilo contém mais do que um membro do anel heteroátomo, os heteroátomos podem ser iguais ou diferentes. Exemplos de grupos heteroarilo incluem, mas não estão limitados a piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, pirrole, pirazole, azolilo, oxazole, tiazole, imidazole, furano, tiofeno ou outros semelhantes.

Um heteroarilo com um anel de cinco membros é um heteroarilo com um anel tendo cinco átomos em que um ou mais átomos de anel (por exemplo, 1, 2 ou 3) são seleccionados independentemente de N, O e S. Heteroarilos com anel de cinco membros exemplificativos são tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo e 1,3,4-oxadiazolilo.

Um heteroarilo com um anel de seis membros é um heteroarilo com um anel tendo seis átomos em que um ou mais (por exemplo, 1, 2, ou 3) átomos do anel são seleccionados independentemente de N, O e S. Heteroarilos com anel de seis membros exemplificativos são piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo e piridazinilo.

Tal como aqui utilizado, o termo "heteroarilalquilo" refere-se a um grupo de fórmula -alcileno-heteroarilo. Em algumas formas de realização, heteroarilalquilo é heteroaril-C₁₋₃ alquilo com 5-6 membros,

em que a unidade heteroarilo é monocíclica, compreendendo 1 a 5 átomos de carbono e 1, 2, 3 ou 4 membros de anel heteroátomos seleccionados independentemente de azoto, enxofre e oxigénio.

Tal como aqui utilizado, o termo "heterocicloalquilo", utilizado só ou em combinação com outros termos, refere-se ao sistema de anel não aromático, que pode opcionalmente conter um ou mais grupos alcenileno ou alcinileno como parte da estrutura do anel, e que tem pelo menos um membro do anel heteroátomo seleccionado independentemente de azoto, enxofre e oxigénio. Quando os grupos heterocicloalquilo contêm mais do que um heteroátomo, os heteroátomos podem ser iguais ou diferentes. Os grupos heterocicloalquilo podem incluir sistemas de anéis mono- ou policíclicos (por exemplo, tendo 2, 3 ou 4 anéis condensados, espirocíclicos ou em ponte). Também estão incluídos na definição de heterocicloalquilo as unidades que têm um ou mais anéis aromáticos condensados (isto é, tendo uma ligação em comum com) com o anel não aromático, por exemplo, 1,2,3,4-tetra-hidro-quinolina e outros semelhantes. Os átomos de carbono ou heteroátomos do(s) anel(anéis) do grupo heterocicloalquilo podem ser oxidados para formar um carbonilo, ou um grupo sulfonilo (ou outra ligação oxidada) ou um átomo de azoto pode ser quaternizado. Em algumas formas de realização, heterocicloalquilo é heterocicloalquilo com 4-7 membros, que é monocíclico, compreendendo 2-6 átomos de carbono e 1, 2, 3 ou 4 membros de anel de heteroátomos seleccionados

independentemente de azoto, enxofre, e oxigénio. Exemplos de grupos heterocicloalquilo incluem azetidina, azepano, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirano e um anel de 2-oxo-1,3-oxazolidina.

Tal como aqui utilizado, o termo "heterocicloalquilalquilo" refere-se a um grupo de fórmula -alcileno-heterocicloalquilo. Em algumas formas de realização, heterocicloalquilalquilo é heterocicloalquil com 4-7 membros-C₁₋₃ alquilo, em que a porção heterocicloalquilo monocíclico, compreendendo 2-6 átomos de carbono e 1, 2, 3 ou 4 membros do anel de heteroátomos seleccionados independentemente de azoto, enxofre e oxigénio.

Os compostos aqui descritos podem ser assimétricos (por exemplo, tendo um ou mais estereocentros). Todos os estereoisómeros, como enantiómeros e diastereómeros, estão abrangidos salvo indicação em contrário. Os compostos da presente invenção que contêm átomos de carbono assimetricamente substituídos podem ser isolados em formas opticamente activas ou racémicas. Métodos sobre como preparar formas opticamente activas a partir de materiais de partida opticamente inactivos são conhecidos na arte, como por resolução de misturas racémicas ou por síntese estereosselectiva. Muitos isómeros geométricos de olefinas, ligações duplas C=N e outros semelhantes também podem estar presentes nos compostos aqui descritos, e todos esses isómeros estáveis

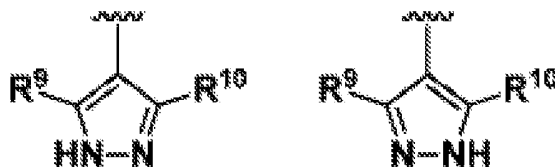
estão contemplados na presente invenção. São descritos os isómeros geométricos *cis* e *trans* dos compostos da presente invenção e podem ser isolados como uma mistura de isómeros ou como formas isoméricas separadas.

A resolução de misturas racémicas de compostos pode ser realizada por qualquer um dos numerosos métodos conhecidos na arte. Um método exemplificativo inclui recristalização fraccionada utilizando um ácido de resolução quiral que é um ácido orgânico opticamente activo formador de sal. Agentes de resolução adequados para métodos de recristalização fraccionada são, por exemplo, ácidos opticamente activos, como as formas D e L do ácido tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido dibenzoíl tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico ou os vários ácidos canforsulfónicos opticamente activos, como o ácido β -canforsulfónico. Outros agentes de resolução adequados para métodos de cristalização fraccionada incluem formas estereoisomericamente puras de α -metilbenzilamina (por exemplo, formas *S* e *R*, ou formas diastereomericamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, *N*-metilefedrina, ciclo-hexiletilamina, 1,2-diaminociclo-hexanos e outras semelhantes.

A resolução de misturas racémicas também pode ser realizada por eluição numa coluna empacotada com um agente de resolução opticamente activo (por exemplo, dinitrobenzoílfenilglicina). A composição do solvente de eluição adequada pode ser determinada por um perito na

arte.

Os compostos da invenção também incluem formas tautoméricas. As formas tautoméricas resultam da troca de uma ligação simples com uma ligação dupla adjacente em conjunto com a migração concomitante de um protão. As formas tautoméricas incluem tautômeros prototrópicos que são estados de protonação isoméricos tendo a mesma fórmula empírica e carga total. Exemplos de tautômeros prototrópicos incluem pares cetona - enol, amida - pares ácido imídico, pares lactama - lactima, pares enamina - imina, e formas anelares em que um protão pode ocupar duas ou mais posições de um sistema heterocíclico, por exemplo, 1H- e 3H-imidazole, 1H-, 2H- e 4H-1,2,4-triazole, 1H- e 2H-isoindole e 1H- e 2H-pirazole. As formas tautoméricas podem estar em equilíbrio ou estereoquimicamente trancadas numa forma por substituição apropriada. Por exemplo, será reconhecido que o seguinte anel de pirazole podem formar dois tautômeros:



Pretende-se que as reivindicações abranjam os dois tautômeros.

Os compostos da invenção também podem incluir

todos os isótopos dos átomos que ocorrem nos intermediários ou compostos finais. Os isótopos incluem os átomos que têm o mesmo número atômico mas diferentes números de massa. Por exemplo, os isótopos do hidrogénio incluem o trítio e o deutério. Em algumas formas de realização, 1, 2 ou 3 grupos CH_2 do anel de azetidina de Fórmula I estão substituídos por um ou grupo CHD ou CD_2 . Em algumas formas de realização, 1, 2 ou 3 grupos CH_2 ou CH do anel de piperidina de Fórmula I estão substituídos por um grupo CHD , CD_2 ou CD , respectivamente. Em algumas formas de realização, 1, 2, 3, 4 ou 5 grupos CH_2 ou CH do anel de piperidina de Fórmula I estão substituídos por um grupo CHD , CD_2 ou CD , respectivamente.

O termo "composto", como aqui utilizado, pretende incluir todos os estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos das estruturas representadas. Além disso, os compostos aqui identificados pelo nome ou estrutura como uma forma tautomérica específica, destinam-se a incluir outras formas tautoméricas salvo indicação em contrário.

Todos os compostos, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, podem ser encontrados conjuntamente com outras substâncias como água e solventes (por exemplo, hidratos e solvatos) ou podem estar isolados.

Em algumas formas de realização, os compostos da invenção, ou os seus sais, estão substancialmente isolados.

Por "substancialmente isolado" significa-se que o composto está pelo menos parcialmente ou substancialmente separado do ambiente no qual foi formado ou detectado. A separação parcial pode incluir, por exemplo, uma composição enriquecida nos compostos da invenção. A separação substancial pode incluir composições contendo pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, pelo menos cerca de 97%, ou pelo menos cerca de 99% em peso dos compostos da invenção, ou de um seu sal. Os métodos para isolar os compostos e os seus sais são de rotina na arte.

A frase "farmaceuticamente aceitável" é aqui utilizada para referir aqueles compostos, materiais, composições e/ou formas farmacêuticas que são, dentro do âmbito da avaliação médica idónea, adequados para utilização em contacto com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação, compatível com uma relação benefício/risco razoável.

A expressão "temperatura ambiente" como aqui utilizada é entendida na arte e refere-se geralmente a uma temperatura, por exemplo, uma temperatura de reacção, que é cerca da temperatura da sala em que a reacção é realizada, por exemplo, uma temperatura de cerca de 20°C a cerca de 30°C.

A presente invenção também inclui sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos aqui descritos. Tal como aqui utilizado, "sais farmaceuticamente aceitáveis" refere-se a derivados dos compostos descritos em que o composto mãe é modificado por conversão de uma unidade de ácido ou base existente na sua forma de sal. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a sais de ácidos minerais ou orgânicos de resíduos básicos como aminas; sais alcalinos ou orgânicos de resíduos ácidos tais como ácidos carboxílicos; e outros semelhantes. Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção incluem os sais não tóxicos do composto mãe formados, por exemplo, a partir de ácidos inorgânicos ou orgânicos não tóxicos. Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados a partir do composto mãe que contém uma unidade básica ou ácida por métodos químicos convencionais. Geralmente, esses sais podem ser preparados por reacção das formas de ácido ou base livre destes compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido apropriado em água ou num solvente orgânico, ou numa mistura dos dois; geralmente, são preferidos meios não aquosos como éter, acetato de etilo, álcoois (por exemplo, metanol, etanol, iso-propanol ou butanol) ou acetonitrilo (ACN). Listas de sais adequados são encontradas em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, página 1418 e *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977). Em algumas formas de realização, os compostos aqui descritos incluem as formas de N-óxido.

Síntese

Os compostos da invenção, incluindo os seus sais, podem ser preparados utilizando técnicas de síntese orgânica conhecidas e podem ser sintetizados de acordo com qualquer das numerosas vias sintéticas possíveis, como as dos Esquemas adiante. As reacções para a preparação de compostos da invenção podem ser realizadas em solventes adequados que podem ser facilmente seleccionados por um perito na arte da síntese orgânica. Os solventes adequados podem ser substancialmente não reactivos com os materiais de partida (reagentes), os intermediários ou produtos às temperaturas às quais as reacções são realizadas, por exemplo, temperaturas que podem variar desde a temperatura de congelação do solvente até à temperatura de ebulição do solvente. Uma dada reacção pode ser realizada num solvente ou numa mistura de mais do que um solvente. Dependendo do passo reaccional específico, os solventes adequados para um passo reaccional específico podem ser seleccionados pelo especialista na matéria.

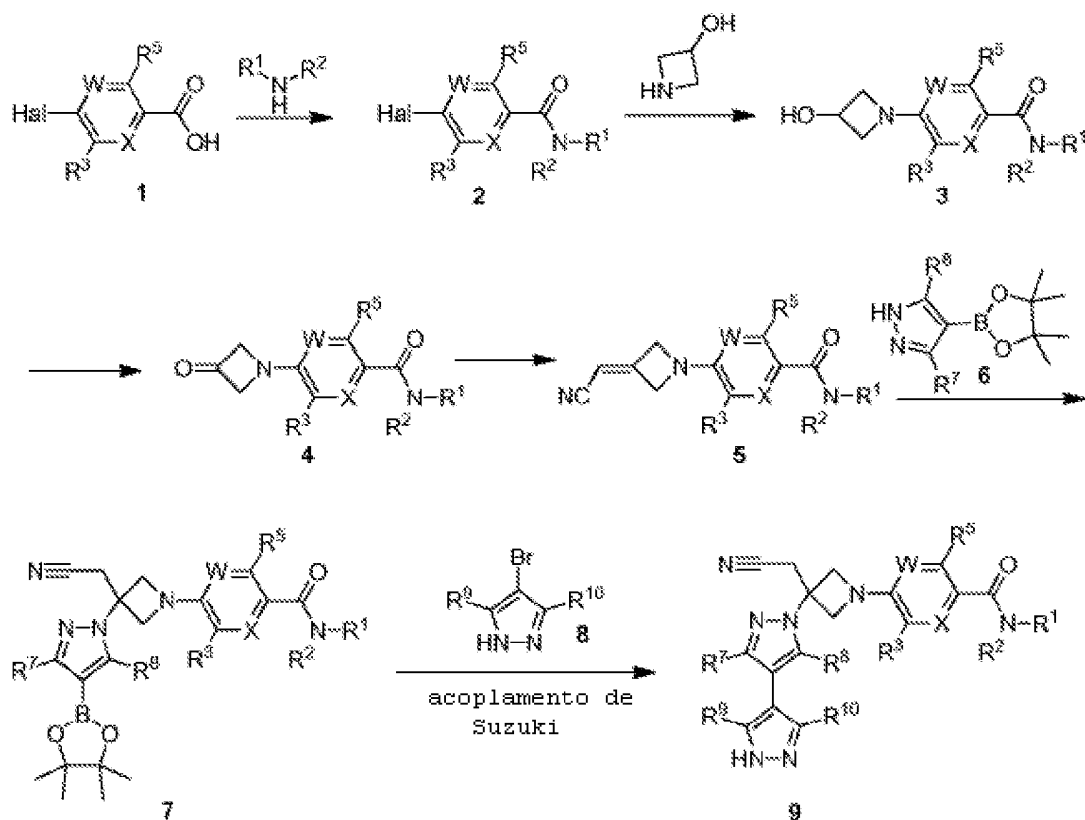
A preparação de compostos da invenção pode envolver a protecção e desprotecção de vários grupos químicos. A necessidade de protecção e desprotecção, e a selecção dos grupos protectores apropriados, pode ser prontamente determinada por um perito na arte. A química dos grupos protectores podem ser encontrada, por exemplo, em Wuts e Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, (2007).

As reacções podem ser monitorizadas de acordo com qualquer método adequado conhecido na arte. Por exemplo, a formação do produto pode ser monitorizada por meios espectroscópicos, como espectroscopia de ressonância magnética nuclear (por exemplo, de ^1H ou ^{13}C), espectroscopia no infravermelho, espectrofotometria (por exemplo, no UV-visível), espectrometria de massa, ou por meio de métodos cromatográficos, como cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) ou cromatografia em camada fina (TLC).

Os compostos de Fórmula I podem ser sintetizados por procedimentos análogos aos dos esquemas adiante. Uma série de derivados de bipirazole **9** podem ser preparados de acordo com os métodos delineados no Esquema 1. Um ácido aromático **1** pode ser convenientemente convertido na amida **2** correspondente por utilização do reagente de acoplamento de amida como BOP, PyOP, HATU, HBTU, EDC ou CDI. A substituição do grupo de saída Hal (Hal pode ser halogéneo, OTs ou OTf) em **2** por 3-hidroxiazetidina para produzir o composto **3** pode ser conseguida em condições térmicas num solvente adequado como, mas não limitado a DMSO, dioxano, DMF ou NMP na presença de uma base como carbonato de potássio, carbonato de cézio ou carbonato de sódio; ou em condições de reacção de N-arilação de tipo Ullmann catalisada cobre utilizando iodeto de cobre(I) e carbonato de potássio; ou em condições reaccionais de formação de ligação C-N catalisada por paládio utilizando Xanthpos,

BINAP ou $P(o\text{-Tol})_3$ como o ligando e carbonato de potássio ou carbonato de césio como base. O nitrilo α,β -insaturado **5** pode ser obtido por reacção de Wittig de cianometilfosfonato de dietilo com a cetona **4**, que pode ser preparada por oxidação de Swern de **3**. A adição de Michael de **6** com nitrilo α,β -insaturado **5** pode dar o éster borónico **7**. O acoplamento de Suzuki do éster borónico **7** com um haleto de pirazole **8** adequado pode dar o correspondente derivado de bipirazole **9**.

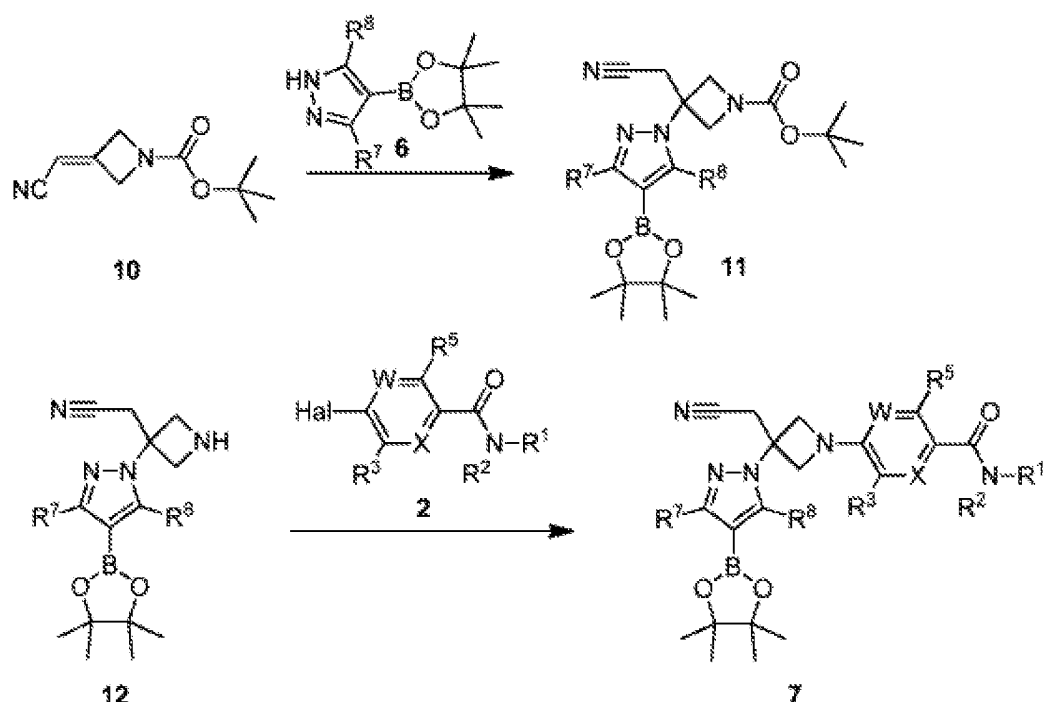
Esquema 1



Uma série de derivados de ésteres borónicos **7** podem ser preparados de acordo com os procedimentos

descritos no Esquema 2. A adição de Michael de **6** com o nitrilo α,β -insaturado **10** pode dar o éster borónico **11**. A remoção do grupo Boc pode ser feita em condições ácidas para se obter a amina **12** correspondente. A substituição do grupo de saída Hal em **2** por **12** pode dar o éster borónico **7** em condições térmicas num solvente adequado como, mas não limitado a acetonitrilo, DMSO, dioxano, DMF ou NMP na presença de uma base como carbonato de potássio, carbonato de cézio, carbonato de sódio, base de Hunig ou DBU.

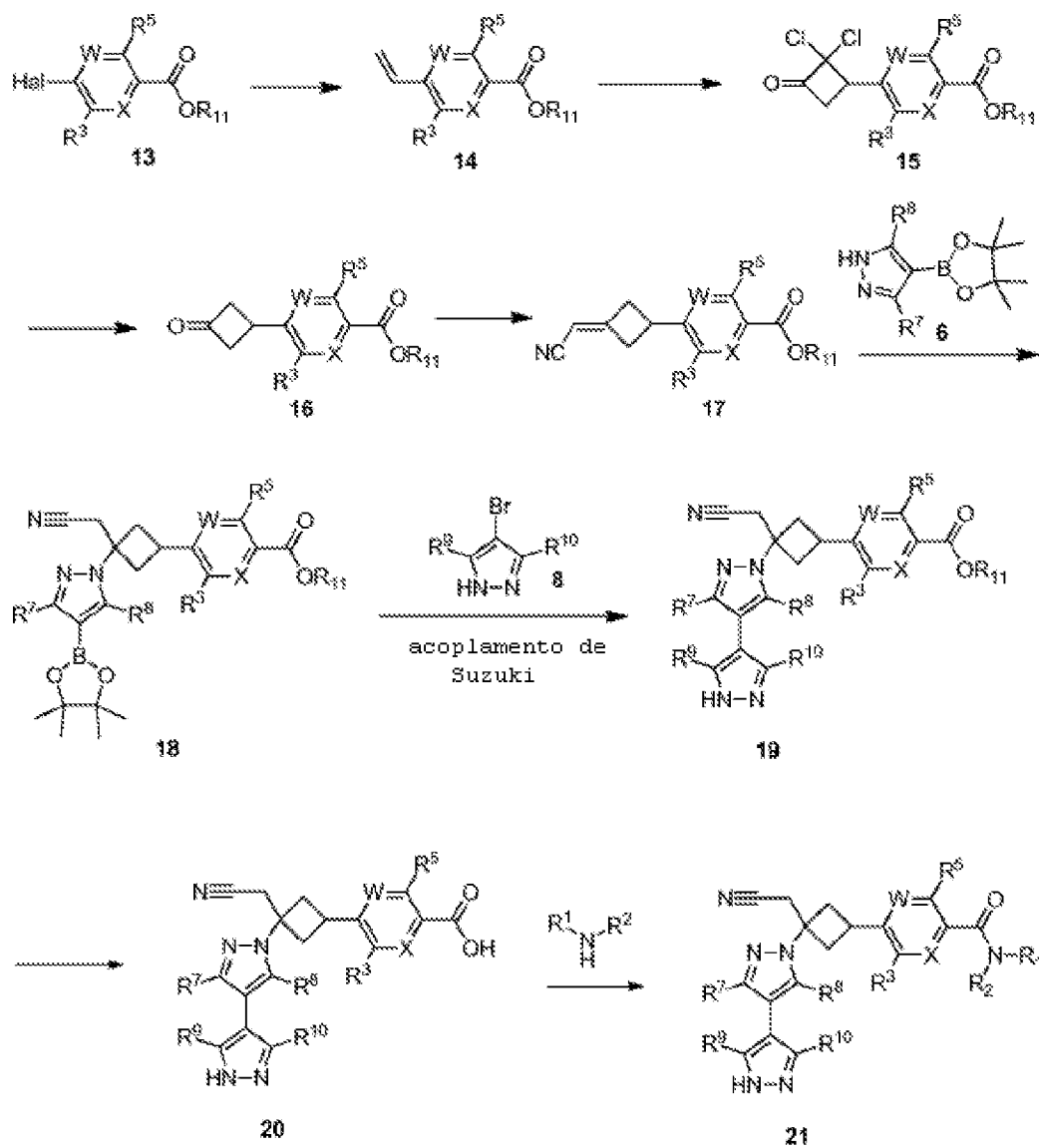
Esquema 2



Uma série de derivados de bipirazole **21** pode ser preparada de acordo com os métodos delineados no Esquema 3. Os ésteres halo-aromáticos **13** podem ser convertidos nos correspondentes alcenos **14** por acoplamento de Suzuki dos

ésteres halo-aromáticos **13** com ésteres vinil borónicos. Os alcenos **14** podem reagir com cetenas apropriadamente substituídas (como diclorocetena) em condições de cicloadição 2+2 para dar as diclorociclobutanonas **15**. Em condições de redução (como zinco em ácido acético em condições térmicas) as diclorociclobutanonas **15** podem ser convertidas em ciclobutanonas **16**. Os nitrilos α,β -insaturados **17** podem ser formados por reacção das ciclobutanonas **16** com o reagente de Horner-Wadsworth-Emmons. Os ésteres borónicos **6** podem reagir com nitrilos α,β -insaturados **17** em condições de adição de Michael na presença de agentes de acoplamento para dar os compostos **18**. O acoplamento de Suzuki dos ésteres borónicos **18** com haletos de pirazole **8** adequados pode dar os correspondentes bipirazoles **19**. A hidrólise dos ésteres **19** em condições básicas podem dar os ácidos **20**. As amidas **21** podem ser sintetizadas por acoplamento de ácidos **20** com aminas adequadamente substituídas, utilizando reagentes de acoplamento de amida como BOP, PyBop, HATU, HBTU, EDC ou CDI.

Esquema 3



Processos

O presente pedido proporciona um processo de formação dos sais aqui descritos compreendendo a reacção de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-

il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida com um ácido seleccionado de ácido fosfórico, ácido clorídrico, ácido bromídrico e ácido sulfúrico para formar o seu sal. Em algumas formas de realização, o processo utiliza de cerca de 0,55 a 1,5 equivalentes do ácido por equivalente de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida.

Em algumas formas de realização, o processo compreende a reacção de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida com ácido fosfórico num componente solvente a uma temperatura acima da temperatura ambiente para formar o sal do ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida. Em algumas formas de realização, a temperatura é de cerca de 40°C a cerca de 70°C. Em algumas formas de realização, a temperatura é de cerca de 45°C a cerca de 55°C. Em algumas formas de realização, o componente solvente compreende etanol. Em algumas formas de realização, o componente solvente compreende acetonitrilo. Em algumas formas de realização, o componente solvente compreende isopropanol. Em algumas formas de realização, o componente solvente compreende metanol. Em algumas formas de realização, o componente solvente compreende metanol e isopropanol. Em algumas formas de realização, o componente solvente compreende

metanol, isopropanol e n-heptano. Em algumas formas de realização, o processo compreende ainda o arrefecimento da mistura até à temperatura ambiente e filtração para isolar o sal. Em algumas formas de realização, o processo compreende ainda a remoção de uma porção do solvente para formar uma mistura concentrada antes da referida filtração. Em algumas formas de realização, uma parte do solvente é removido por destilação.

O presente pedido proporciona ainda um processo de formação do sal do ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida, compreendendo a reacção de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida com ácido fosfórico num componente solvente compreendendo metanol e isopropanol a uma temperatura de cerca de 40°C a cerca de 70°C formar uma mistura compreendendo o sal do ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida. Em algumas formas de realização, o processo compreende ainda a adição de n-heptano à mistura a uma temperatura de cerca de 40°C a cerca de 70°C para formar uma segunda mistura. Em algumas formas de realização, a reacção é realizada a uma temperatura de cerca de 45°C a cerca de 55°C. Em algumas formas de realização, a reacção é realizada a uma temperatura de cerca de 50°C.

Em algumas formas de realização, o presente pedido proporciona ainda um processo para a preparação do sal do ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida, compreendendo:

- (a) dissolver o sal do ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida em metanol a uma temperatura de cerca de 40°C a cerca de 70°C para formar uma primeira mistura;
- (b) adicionar *n*-heptano à primeira mistura a uma temperatura de cerca de 40°C a cerca de 70°C para formar uma segunda mistura; e
- (c) arrefecer a segunda mistura para obter sal de ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida.

Em algumas formas de realização, o processo das formas de realização anteriores compreende ainda a destilação de pelo menos uma parte do metanol da primeira mistura antes do passo (b). Em algumas formas de realização, o processo da forma de realização anterior compreende ainda a destilação de pelo menos uma parte do metanol e/ou *n*-heptano da segunda mistura antes do passo

(c). Em algumas formas de realização, os passos (a) e (b) são realizados a uma temperatura de cerca de 45°C a cerca de 55°C. Em algumas formas de realização, os passos (a) e (b) são realizados a uma temperatura de cerca de 50°C.

Em algumas formas de realização, o processo compreende a reacção de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida com ácido clorídrico num componente solvente a uma temperatura acima da temperatura ambiente para formar o sal do ácido clorídrico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida. Em algumas formas de realização, a reacção é realizada a uma temperatura cerca da temperatura ambiente. Em algumas formas de realização, o componente solvente compreende 2-butanol. Em algumas formas de realização, o componente solvente compreende isopropanol. Em algumas formas de realização, o componente solvente compreende isopropanol e acetato de isopropilo. Em algumas formas de realização, o processo compreende ainda filtração para isolar o sal. Em algumas formas de realização, o processo compreende ainda a lavagem do sal isolado com éter *terc*-butil metílico.

Em algumas formas de realização, o processo compreende fazer reagir 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida com ácido

bromídrico num componente solvente a uma temperatura acima da temperatura ambiente para formar o sal do ácido bromídrico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida. Em algumas formas de realização, a reacção é realizada a uma temperatura cerca da temperatura ambiente. Em algumas formas de realização, o componente solvente compreende isopropanol. Em algumas formas de realização, o componente solvente compreende isopropanol e água. Em algumas formas de realização, o processo compreende ainda a filtração para isolar o sal. Em algumas formas de realização, o processo compreende ainda a lavagem do sal isolado com éter *terc*-butil metílico.

Em algumas formas de realização, o processo compreende a reacção de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida com ácido sulfúrico num componente solvente para formar o sal do ácido sulfúrico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida. Em algumas formas de realização, a reacção é realizada a uma temperatura cerca da temperatura ambiente. Em algumas formas de realização, o componente solvente compreende isopropanol. Em algumas formas de realização, o processo compreende ainda filtração para isolar o sal. Em algumas formas de realização, a reacção é realizada a uma temperatura de cerca de 60°C. Em algumas formas de

realização, o componente solvente compreende isopropanol e água. Em algumas formas de realização, o processo compreende ainda o arrefecimento da mistura até à temperatura ambiente e filtração para isolar o sal. Em algumas formas de realização, o processo compreende ainda a lavagem do sal isolado com éter *terc*-butil metílico.

Métodos

Os compostos da invenção são inibidores de JAK, e a maioria dos compostos da invenção, são inibidores de JAK1 selectivos. Um inibidor selectivo de JAK1 é um composto que inibe a actividade de JAK1 preferencialmente em relação a outras quinases de Janus. Por exemplo, os compostos da invenção inibem preferencialmente JAK1 em relação a um ou mais de JAK2, JAK3 e TYK2. Em algumas formas de realização, os compostos inibem preferencialmente JAK1 em relação a JAK2 (por exemplo, têm uma razão das IC_{50} de JAK1/JAK2 > 1). Em algumas formas de realização, os compostos são cerca de 10 vezes mais selectivo para JAK1 em relação a JAK2. Em algumas formas de realização, os compostos são cerca de 3 vezes, cerca de 5 vezes, cerca de 10 vezes, cerca de 15 vezes, ou cerca de 20 vezes mais selectivos para JAK1 em relação a JAK2 como calculado por determinação da IC_{50} em ATP 1 mM (por exemplo, ver o Exemplo A).

JAK1 desempenha um papel central em várias vias de sinalização de citoquinas e factores de crescimento que, quando desreguladas, podem resultar em ou contribuir para

estados patológicos. Por exemplo, os níveis de IL-6 estão elevados na artrite reumatóide, uma doença em que tem sido sugerido que tem efeitos prejudiciais (Fonesca, J. E. et al., *Autoimmunity Reviews*, 8:538-42, 2009). Uma vez que a IL-6 sinaliza, pelo menos em parte, através de JAK1, espera-se que antagonizar a IL-6 directamente ou indirectamente através da inibição de JAK1 proporcione benefício clínico (Guschin, D. N. et al. *EMBO J.* 14:1421, 1995 ; Smolen, J. S. et al. *Lancet* 371:987, 2008). Além disso, em alguns cancros JAK1 está mutada resultando em crescimento e sobrevivência de células tumorais indesejáveis constitutivas (Mullighan C. G., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 106:9414-8, 2009; Flex E. et al. *J. Exp. Med.* 205:751-8, 2008). Noutras doenças auto-imunes e cancros níveis sistémicos elevados de citocinas inflamatórias que activam JAK1 também podem contribuir para a doença e/ou os sintomas associados. Por conseguinte, os doentes com estas doenças podem beneficiar da inibição de JAK1. Os inibidores selectivos de JAK1 podem ser eficazes enquanto evitam efeitos desnecessários e potencialmente indesejáveis da inibição de outras quinases JAK.

Os inibidores selectivos de JAK1, em relação a outras quinases JAK, podem ter múltiplas vantagens terapêuticas em relação a inibidores menos selectivos. No que diz respeito à selectividade contra JAK2, várias citocinas e factores de crescimento importantes sinalizam através de JAK2 incluindo, por exemplo, eritropoietina (Epo) e trombopoietina (TPO) (Parganas E. et al., *Cell*

93:385-95, 1998). A Epo é um factor de crescimento chave para a produção de células vermelhas do sangue; portanto, uma escassez de sinalização dependente de EPO pode resultar em números reduzidos de eritrócitos e anemia (Kaushansky K., *NEJM* 354:2034-45, 2006). O Tpo, um outro exemplo de um factor de crescimento dependente de JAK2, desempenha um papel central no controlo da proliferação e maturação de megacariócitos - as células a partir das quais são produzidas as plaquetas (Kaushansky K., *NEJM* 354:2034-45, 2006). Como tal, sinalização de Tpo reduzida iria diminuir os números de megacariócitos (megacariocitopenia) e baixar as contagens de plaquetas circulantes (trombocitopenia). Isto pode resultar em hemorragia indesejável e/ou incontrolável. A inibição reduzida de outras JAKs, como JAK3 e Tyk2, também pode ser desejável uma vez que se demonstrou que os seres humanos que carecem da versão funcional destas quinases sofrem de numerosas doenças como imunodeficiência combinada grave ou síndrome E de hiperimmunoglobulina (Minegishi, Y. *et al. Immunity* 25:745-55, 2006; Macchi P. *et al., Nature* 377:65-8, 1995). Por conseguinte, um inibidor de JAK1 com afinidade reduzida para outros JAKs teria vantagens significativas em relação a um inibidor menos selectivo no que diz respeito a efeitos secundários reduzidos envolvendo supressão imune, anemia e trombocitopenia.

Outro aspecto da presente descrição refere-se a métodos de tratamento de uma doença ou patologia associada a JAK num indivíduo (por exemplo, doente) por administração

ao indivíduo necessitado desse tratamento de uma quantidade terapêuticamente eficaz ou dose de um composto da presente invenção ou de uma sua composição farmacêutica. Uma doença associada a JAK pode incluir qualquer doença, patologia ou estado que está directamente ou indirectamente ligado à expressão ou a actividade da JAK, incluindo sobre-expressão e/ou níveis de actividade anormais. Uma doença associada a JAK também pode incluir qualquer doença, patologia ou estado que pode ser prevenido, melhorado ou curado por modulação da actividade de JAK.

Exemplos de doenças associadas a JAK incluem doenças que envolvem o sistema imunitário incluindo, por exemplo, rejeição do transplante de órgãos (por exemplo, rejeição de homoenxertos e doença do enxerto contra o hospedeiro).

Outros exemplos de doenças associadas a JAK incluem doenças auto-imunes como esclerose múltipla, artrite reumatóide, artrite juvenil, artrite psoriática, diabetes de tipo I, lúpus, psoríase, doença inflamatória do intestino, colite ulcerosa, doença de Crohn, miastenia grave, nefropatias de imunoglobulina, miocardite, doenças da tiróide auto-imunes, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e outras semelhantes. Em algumas formas de realização, a doença auto-imune é uma doença da pele bolhosa auto-imune como pênfigo vulgar (PV) ou penfigóide bolhoso (BP).

Outros exemplos de doenças associadas a JAK incluem doenças alérgicas como asma, alergias alimentares, dermatite eczematosa, dermatite de contacto, dermatite atópica (eczema atrópico) e rinite. Outros exemplos de doenças associadas a JAK incluem doenças virais como vírus de Epstein Barr (EBV), Hepatite B, Hepatite C, VIH, HTLV 1, vírus varicela-zoster (VVZ) e vírus do papiloma humano (VPH).

Outros exemplos de doença associada a JAK incluem doenças associadas à renovação de cartilagem, por exemplo, artrite gotosa, artrite séptica ou infecciosa, artrite reactiva, distrofia simpática reflexa, algodistrofia, síndrome de Tietze, artropatia costal, osteoartrite deformante endémica, doença de Meleni, doença de Handigodu, degeneração resultante de fibromialgia, lúpus eritematoso sistémico, esclerodermia ou espondilite anquilosante.

Outros exemplos de doença associada a JAK incluem malformações congénitas da cartilagem, incluindo condrólise hereditária, condrodisplasias e pseudocondrodisplasias (por exemplo, microtia, enotia e condrodisplasia metafisária).

Outros exemplos de doenças ou patologias associadas a JAK incluem doenças da pele como psoríase (por exemplo, psoríase vulgar, dermatite atópica, erupções cutâneas, irritação da pele, sensibilização da pele (por exemplo, dermatite de contacto ou dermatite de contacto

alérgica). Por exemplo, certas substâncias, incluindo alguns fármacos, quando aplicadas topicamente podem causar sensibilização da pele. Em algumas formas de realização, a co-administração ou administração sequencial de pelo menos um inibidor da JAK da invenção conjuntamente com o agente causador da sensibilização indesejada pode ser útil no tratamento dessa sensibilização indesejada ou dermatite. Em algumas formas de realização, a doença da pele é tratada por administração tópica de pelo menos um inibidor da JAK da invenção.

Noutras formas de realização, a doença associada a JAK é cancro, incluindo os caracterizados por tumores sólidos (por exemplo, cancro da próstata, cancro dos rins, cancro do fígado, cancro o pâncreas, cancro do estômago, cancro da mama, cancro do pulmão, cancro da cabeça e pescoço, cancro da tiróide, glioblastoma, sarcoma de Kaposi, doença de Castleman, leiomiossarcoma uterino, melanoma, etc.), cancros hematológicos (por exemplo, linfoma, leucemia, como leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielóide aguda (AML) ou mieloma múltiplo) e cancro da pele como linfoma de células T cutâneo (CTCL) e linfoma de células B cutâneo. Exemplos de CTCLs incluem síndrome de Sezary e micose fungóide.

Em algumas formas de realização, os inibidores da JAK aqui descritos, ou em associação com outros inibidores da JAK, como os descritos no US Ser. No. 11/637,545, podem ser utilizados para tratar cancros associados a inflamação.

Em algumas formas de realização, o cancro está associado a doença inflamatória do intestino. Em algumas formas de realização, a doença inflamatória do intestino é colite ulcerosa. Em algumas formas de realização, a doença inflamatória do intestino é doença de Crohn. Em algumas formas de realização, o cancro associado a inflamação é cancro associado a colite. Em algumas formas de realização, o cancro associado a inflamação é cancro do cólon ou cancro colorrectal. Em algumas formas de realização, o cancro é o cancro do estômago, tumor carcinóide gastrointestinal, tumor do estroma gastrointestinal (GIST), adenocarcinoma, cancro do intestino delgado ou cancro do recto.

As doenças associadas a JAK podem incluir ainda as caracterizadas pela expressão de: mutantes de JAK2, como as que têm pelo menos uma mutação no domínio de pseudo-quinase (por exemplo, JAK2V617F); mutantes de JAK2 tendo pelo menos uma mutação fora do domínio de pseudo-quinase; mutantes de JAK1; mutantes de JAK3; mutantes do receptor da eritropoietina (EPOR); ou expressão de CRLF2 desregulada.

As doenças associadas a JAK podem incluir ainda doenças mieloproliferativas (MPDs) como policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (ET), mielofibrose com metaplasia mielóide (MMM), mielofibrose primária (PNF), leucemia mielóide crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), síndrome hipereosinofílica (HES), doença sistémica dos mastócitos (SMCD) e outras semelhantes. Em algumas formas de realização, a doença mieloproliferativa é

mielofibrose (por exemplo, mielofibrose primária (PMF) ou mielofibrose pós policitemia vera/trombocitemia essencial (MF pós-PV/ET)). Em algumas formas de realização, a doença mieloproliferativa é mielofibrose pós-trombocitemia essencial (MF pós-ET). Em algumas formas de realização, a doença mieloproliferativa é mielofibrose pós policitemia vera (MF pós-PV).

Em algumas formas de realização, os inibidores da JAK aqui descritos podem ainda ser utilizados para tratar a síndrome mielodisplásica (MDS) num doente dele necessitado. Em algumas formas de realização, o referido doente está dependente de transfusão de eritrócitos.

Tal como aqui utilizadas, as síndromes mielodisplásicas pretendem abranger doenças hematopoiéticas heterogêneas e clonais que são caracterizadas por hematopoiese ineficaz em uma ou mais das principais linhagens de células mielóides. As síndromes mielodisplásicas estão associadas a insuficiência da medula óssea, citopenias do sangue periférico e uma propensão para progredir para leucemia mielóide aguda (AML). Além disso, as anomalias citogenéticas clonais podem ser detectadas em cerca de 50% dos casos com MDS. Em 1997, a Organização Mundial de Saúde (OMS) em conjunto com a Sociedade de Hematopatologia (SH) e a Associação Europeia de Hematopatologia (EAHP) propôs novas classificações para as neoplasias hematopoiéticas (Harris *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 1999; 17:3835-3849; Vardiman *et al.*, *Blood* 2002; 100:2292-2302). Para a MDS, a

OMS utilizou não só os critérios morfológicos da classificação Francesa-Americana-Britânica (FAB) mas também incorporou características genéticas, biológicas e clínicas disponíveis para definir subconjuntos de MDS (Bennett *et al.*, *Br. J. Haematol.*, 1982; 51: 189-199). Em 2008, a classificação da OMS da MDS (Tabela 1) foi ainda mais refinada para permitir a subclassificação preciso e relevante em termos de prognóstico da displasia unilinhagem por incorporação de nova informação clínica e científica (Vardiman *et al.*, *Blood* 2009; 114:937-951; Swerdlow *et al.*, *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic e Lymphoid Tissues*. 4th Edition. Lyon France: IARC Press; 2008:88-103; Bunn e Germing, "Myelodysplastic syndromes/neoplasms" in Chapter 5, Swerdlow *et al.* eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic e Lymphoid Tissues*. (ed. 4th edition): Lyon, France: IARC Press;2008:88-103).

Tabela 1. Classificação da OMS 2008 para a síndrome mielodisplásica de novo

Subtipo	Sangue	Medula óssea
Citopenia refractária com displasia de unilinhagem (RCUD)	Mono e bicitopenia	Displasia em $\geq 10\%$ de 1 linha celular, $<5\%$ de blastos
Anemia refractária com sideroblastos em anel (RARS)	Anemia, sem blastos	$\geq 15\%$ de precursores eritróides com sideroblastos em anel, só displasia eritróide, $<5\%$ de blastos
Citopenia refractária com displasia de multilinhagem	Citopenia(s), $< 1 \times 10^9/L$ monócitos	Displasia em $\geq 10\%$ das células em ≥ 2 linhagens hematopoiéticas, \pm

		15% de sideroblastos de anel, <5% de blastos
Anemia refractária com excesso de blastos-1 (RAEB-1)	Citopenia(s), ≤ 2% a 4% de blastos, < 1 x 10 ⁹ /L monócitos	Displasia unilinhagem ou multilinhagem, sem bastonetes de Auer, 5% a 9% de blastos
Anemia refractária com excesso de blastos-2 (RAEB-2)	Citopenia(s), ≤ 5% a 19% de blastos, < 1 x 10 ⁹ /L monócitos	Displasia unilinhagem ou multilinhagem, ± bastonetes de Auer, 10% a 19% de blastos
Síndrome mielodisplásica, não classificada (MDS-U)	Citopenias	Displasia unilinhagem ou sem displasia mas citogenética de MDS característica, <5% de blastos
MDS associada a del(5q) isolada	Anemia, plaquetas normais ou aumentadas	Unilinhagem eritróide. Deq(5) isolada, <5% de blastos

Em algumas formas de realização, a síndrome mielodisplásica é citopenia refractária com displasia unilinhagem (RCUD).

Em algumas formas de realização, a síndrome mielodisplásica é anemia refractária com sideroblastos em anel (RARS).

Em algumas formas de realização, a síndrome mielodisplásica é citopenia refractária com displasia multilinhagens.

Em algumas formas de realização, a síndrome mielodisplásica é anemia refractária com blastos-1 em excesso (RAEB-1).

Em algumas formas de realização, a síndrome mielodisplásica é anemia refractária com blastos-2 em excesso (RAEB-2).

Em algumas formas de realização, a síndrome mielodisplásica é síndrome mielodisplásica não classificada (MDS-U).

Em algumas formas de realização, a síndrome mielodisplásica é síndrome mielodisplásica associada a del(5q) isolado.

Em algumas formas de realização, a síndrome mielodisplásica é refractária aos agentes estimuladores da eritropoiese.

A presente invenção proporciona ainda métodos para o tratamento da psoríase ou outras doenças da pele, por administração de uma formulação tópica contendo um composto da invenção.

Em algumas formas de realização, os inibidores da JAK aqui descritos podem ser utilizados para tratar a hipertensão arterial pulmonar.

A presente descrição proporciona ainda um método de o tratamento efeitos dermatológicos secundários de outros produtos farmacêuticos por administração do composto da invenção. Por exemplo, numerosos agentes farmacêuticos resultam em reacções alérgicas indesejadas que podem manifestar-se como erupção acneiforme ou dermatite relacionada. Exemplos de agentes farmacêuticos que têm esses efeitos secundários indesejáveis incluem fármacos anti-cancro como gefitinib, cetuximab, erlotinib e outros semelhantes. Os compostos da invenção podem ser administrados sistemicamente ou topicamente (por exemplo, localizado na vizinhança da dermatite) em associação com (por exemplo, simultaneamente ou sequencialmente) o agente farmacêutico que tem o efeito secundário dermatológico indesejável. Em algumas formas de realização, o composto da invenção pode ser administrada topicamente em conjunto com um ou mais outros fármacos, em que os outros fármacos, quando aplicados topicamente na ausência de um composto desta invenção, causa dermatite de contacto, sensibilização por contacto alérgico ou doença da pele semelhante. Consequentemente, as composições da invenção incluem formulações tópicas contendo o composto da invenção e um outro agente farmacêutico que pode causar dermatite, doenças de pele ou efeitos secundários relacionados.

Outras doenças associadas a JAK incluem inflamação e doenças inflamatórias. Exemplos de doenças inflamatórias incluem sarcoidose, doenças inflamatórias do olho (por exemplo, irite, uveíte, esclerite, conjuntivite

ou doenças relacionadas), doenças inflamatórias do tracto respiratório (por exemplo, o tracto respiratório superior incluindo o nariz e seios nasais como rinite ou sinusite ou o tracto respiratório inferior incluindo bronquite, doença pulmonar obstrutiva crónica e outras semelhantes), miopatia inflamatória como miocardite e outras doenças inflamatórias. Em algumas formas de realização, a doença inflamatória do olho é blefarite.

Os inibidores da JAK aqui descritos podem ainda ser utilizados para tratar lesões de reperfusão de isquémia ou uma doença ou patologia relacionada com um evento isquémico inflamatório como acidente vascular cerebral ou paragem cardíaca. Os inibidores da JAK aqui descritos podem ainda ser utilizados para tratar patologias devidas a endotoxinas (por exemplo, complicações após cirurgia de derivação ou estados endotóxico crónicos que contribuem para insuficiência cardíaca crónica). Os inibidores da JAK aqui descritos podem ainda ser utilizados para tratar anorexia, caquexia ou fadiga como a que resulta de ou está associada a cancro. Os inibidores da JAK aqui descritos podem ainda ser utilizados para tratar restenose, esclerodermite ou fibrose. Os inibidores da JAK aqui descritos podem ainda ser utilizados para tratar doenças associadas a hipoxia ou astrogliose como, por exemplo, retinopatia diabética, cancro ou neurodegeneração. Ver, por exemplo, Dudley, C. A. 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. Os inibidores da JAK

aqui descritos podem ser utilizados para tratar a doença de Alzheimer.

Os inibidores da JAK aqui descritos podem ainda ser utilizados no tratamento de outras doenças inflamatórias, como a síndrome de resposta inflamatória sistémica (SIRS) e choque séptico.

Os inibidores da JAK aqui descritos podem ainda ser utilizados no tratamento da gota e aumento do tamanho da próstata devido a, por exemplo, hipertrofia benigna da próstata ou hiperplasia benigna da próstata.

Outras doenças associadas à JAK incluem doenças da reabsorção óssea como osteoporose, osteoartrite. A reabsorção óssea também pode estar associada a outras patologias como desequilíbrio hormonal e/ou terapêutica hormonal, doença auto-imune (por exemplo, sarcoidose óssea) ou cancro (por exemplo, mieloma múltiplo). A redução da reabsorção óssea devida aos inibidores da JAK pode ser de cerca de 10%, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70%, cerca de 80%, ou cerca de 90%.

Em algumas formas de realização, os inibidores de JAK aqui descritos podem ainda ser utilizados para tratar uma doença do olho seco. Tal como aqui utilizado, "doença do olho seco" pretende englobar os estados patológicos sumariados num relatório oficial recente do Dry Eye

Workshop (DEWS), que definiu olho seco como "uma doença multifactorial das lágrimas e da superfície ocular que resulta em sintomas de desconforto, perturbação visual e instabilidade da película lacrimal com danos potenciais para a superfície ocular. É acompanhada por osmolaridade aumentada da película lacrimal e inflamação da superfície ocular". Lemp, "The Definition e Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop", *The Ocular Surface*, 5(2), 75-92 April 2007. Em algumas formas de realização, a doença do olho seco é seleccionada de olho seco por défice de lágrima aquosa (ADDE) ou doença do olho seco evaporativa, ou as suas associações apropriadas. Em algumas formas de realização, a doença do olho seco é síndrome de Sjogren do olho seco (SSDE). Em algumas formas de realização, a doença do olho seco é síndrome não de Sjogren do olho seco (NSSDE).

Num aspecto adicional, a presente descrição refere-se a um método de tratamento de conjuntivite, uveíte (incluindo uveíte crónica), coroidite, retinite, ciclite, esclerite, episclerite ou irite; tratamento de inflamação ou dor relacionada com transplante da córnea, LASIK (queratomileuse *in situ* assistida laser), querectomia fotorrefractiva ou LASEK (queratomileuse subepitelial assistida por laser); inibição da perda da acuidade visual relacionada com transplante da córnea, LASIK, querectomia fotorrefractiva, ou LASEK; ou inibição de rejeição de transplantes num doente dela necessitado, compreendendo a

administração ao doente de uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto da invenção, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Adicionalmente, os compostos da invenção, ou em combinação com outros inibidores da JAK, como os descritos no U.S. Ser. No. 11/637,545, podem ser utilizados para tratar a disfunção ou insuficiência respiratória associada a infecção viral, como a gripe e SARS.

Em algumas formas de realização, a presente invenção proporciona um composto de Fórmula I, um seu sal farmaceuticamente aceitável, como aqui descrito em qualquer das formas de realização, para utilização num método de tratamento de qualquer das doenças ou patologias aqui descritas. Em algumas formas de realização, a presente invenção proporciona a utilização de um composto de Fórmula I, como aqui descrito em qualquer das formas de realização, para a preparação de um medicamento para utilização num método de tratamento de qualquer das doenças ou patologias aqui descritas.

Em algumas formas de realização, a presente invenção proporciona um composto de Fórmula I, como aqui descrito, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização num método de modulação da JAK1. Em algumas formas de realização, a presente invenção também proporciona a utilização de um composto de Fórmula I, como aqui descrito, ou de um seu sal farmaceuticamente

aceitável, para a preparação de um medicamento para utilização num método de modulação da JAK1.

Tal como aqui utilizado, o termo "fazer contactar" refere-se à junção das unidades indicadas num sistema *in vitro* ou num sistema *in vivo*. Por exemplo, "fazer contactar" uma JAK com um composto da invenção inclui a administração de um composto da presente invenção a um indivíduo ou doente, como um ser humano, tendo uma JAK, bem como, por exemplo, introdução de um composto da invenção numa amostra contendo uma preparação celular ou purificada contendo a JAK.

Tal como aqui utilizado, o termo "indivíduo" ou "doente", utilizados indiferentemente, refere-se a qualquer animal, incluindo mamíferos, preferencialmente murganhos, ratos, outros roedores, coelhos, cães, gatos, suínos, bovinos, ovinos, cavalos ou primatas, e mais preferencialmente seres humanos.

Tal como aqui utilizada, a frase "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se à quantidade de composto activo ou agente farmacêutico que elicia a resposta biológica ou medicinal que está a ser procurada num tecido, sistema, animal, indivíduo ou ser humano por um investigador, veterinário, médico ou outro clínico. Em algumas formas de realização, a quantidade terapeuticamente eficaz é cerca de 5 mg a cerca de 1000 mg, ou cerca de 10 mg a cerca de 500 mg.

Tal como aqui utilizado, o termo "tratar" ou "tratamento" refere-se a um ou mais de (1) prevenção da doença; por exemplo, prevenção de uma doença, estado ou patologia num indivíduo que pode estar predisposto à doença, estado ou patologia mas que ainda não sofre ou apresenta a patologia ou sintomatologia da doença; (2) inibição da doença; por exemplo, inibição de uma doença, estado ou patologia num indivíduo que sofre ou apresenta a patologia ou sintomatologia da doença, estado ou patologia (isto é, parar o desenvolvimento posterior da patologia e/ou sintomatologia); e (3) melhoramento da doença; por exemplo, melhoramento de uma doença, estado ou patologia num indivíduo que sofre ou apresenta a patologia ou sintomatologia da doença, estado ou patologia (isto é, inversão da patologia e/ou sintomatologia) como diminuição da gravidade da doença.

Terapêuticas de associação

Os métodos aqui descritos podem ainda compreender a administração de um ou mais agentes terapêuticos adicionais. O um ou mais agentes terapêuticos adicionais podem ser administrados a um doente simultaneamente ou sequencialmente.

Em algumas formas de realização, o método compreende ainda a administração de um agente terapêutico adicional seleccionado de IMiDs, um agente anti-IL-6, um

agente anti-TNF- α , um agente hipometilante e um modificador da resposta biológica (BRM).

Geralmente, um BRM é uma substância feita a partir de organismos vivos para tratar a doença, que pode ocorrer naturalmente no corpo ou pode ser feita em laboratório. Exemplos de BRMs incluem IL-2, interferão, vários tipos de factores de estimulação de colónias (CSF, GM-CSF, G-CSF), anticorpos monoclonais como abciximab, etanercept, infliximab, rituximab, trastuzumab, e ascorbato em dose elevada.

Em algumas formas de realização, o agente anti-TNF- α é infliximab e etanercept.

Em algumas formas de realização, o agente hipometilante é um inibidor da ADN metiltransferase. Em algumas formas de realização, o inibidor da ADN metiltransferase é seleccionado de 5-azacitidina e decitabina.

Geralmente, os IMiDs são como agentes imunomoduladores. Em algumas formas de realização, o IMiD é seleccionado de talidomida, lenalidomida, pomalidomida, CC-11006 e CC-10015.

Em algumas formas de realização, o método compreende ainda a administração de um agente terapêutico adicional seleccionado de globulina antitimócitos, factor

estimulador de colónias de granulócitos humanos recombinante (G-CSF), CSF de granulócitos-monócitos (GM-CSF), um agente de estimulação de eritropoiese (ESA) e ciclosporina.

Em algumas formas de realização, o método compreende ainda a administração de um inibidor da JAK adicional ao doente. Em algumas formas de realização, o inibidor da JAK adicional é tofacitinib ou ruxolitinib.

Um ou mais agentes farmacêuticos adicionais como, por exemplo, agentes quimioterapêuticos, agentes anti-inflamatórios, esteróides, imunossupressores, bem como inibidores de quinases PI3K δ , mTOR, Bcr-Abl, Flt-3, bem como RAF e FAK, por exemplo, como os descritos no WO 2006/056399, que aqui é dado como integralmente incorporado por citação, ou outros agentes podem ser utilizados em associação com os compostos aqui descritos para o tratamento de doenças, patologias ou estados associados a JAK. O um ou mais agentes farmacêuticos adicionais podem ser administrados a um doente simultaneamente ou sequencialmente.

Agentes quimioterapêuticos exemplificativos incluem inibidores de proteossomas (por exemplo, bortezomib), talidomida, revlimid e agentes que danificam o ADN como melfalano, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, etoposido, carmustina e outros semelhantes.

Esteróides exemplificativos incluem corticosteróides como dexametasona ou prednisona.

Os inibidores de Bcr-Abl exemplificativos incluem os compostos, e os seus sais farmacologicamente aceitáveis, dos géneros e espécies descritos na patente U.S. Nº 5521184, WO 04/005281 e U.S. Nº de Série 60/578.491.

Inibidores de Flt-3 adequados exemplificativos incluem compostos, e os seus sais farmacologicamente aceitáveis, como os descritos no WO 03/037347, WO 03/099771 e WO 04/046120.

Inibidores de RAF adequados exemplificativos incluem compostos, e os seus sais farmacologicamente aceitáveis, como os descritos no WO 00/09495 e WO 05/028444.

Inibidores de FAK adequados exemplificativos incluem compostos, e os seus sais farmacologicamente aceitáveis, como os descritos no WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 e WO 01/014402.

Em algumas formas de realização, um ou mais dos compostos da invenção podem ser utilizados em associação com um ou mais outros inibidores de quinases, incluindo imatinib, particularmente para o tratamento de doentes resistentes a imatinib ou outros inibidores de quinases.

Em algumas formas de realização, um agente quimioterapêutico adequado pode ser seleccionado de agentes anti-metabolitos, inibidores da topoisomerase 1, análogos de platina, taxanos, antraciclinas e inibidores de EGFR, e as suas associações.

Em algumas formas de realização, os agentes anti-metabolitos incluem capecitabina, gemcitabina e fluorouracilo (5-FU).

Em algumas formas de realização, os taxanos incluem paclitaxel, Abraxane® (partículas de paclitaxel ligadas a proteínas para suspensão injectável) e Taxotere® (docetaxel).

Em algumas formas de realização, os análogos de platina incluem oxaliplatina, cisplatina e carboplatina.

Em algumas formas de realização, os inibidores de topoisomerase 1 incluem irinotecano e topotecano.

Em algumas formas de realização, as antraciclinas incluem doxorubicina ou formulações lipossomais de doxorubicina.

Em algumas formas de realização, o agente quimioterapêutico é folfirinox (5-FU, lecovorina, irinotecano e oxaliplatina). Em algumas formas de realização, o agente

quimioterapêutico é gemcitabina e Abraxane® (partículas de paclitaxel ligadas a proteínas para suspensão injectável).

Em algumas formas de realização, um ou mais inibidores da JAK da invenção podem ser utilizados em associação com um agente quimioterapêutico no tratamento do cancro, como mieloma múltiplo, e podem melhorar a resposta ao tratamento em comparação com a resposta ao agente quimioterapêutico por si só, sem exacerbação dos seus efeitos tóxicos. Exemplos de agentes farmacêuticos adicionais utilizados no tratamento de mieloma múltiplo, por exemplo, podem incluir, sem limitação, melfalano, melfalano com prednisona [MP], doxorubicina, dexametasona, e Velcade (bortezomib). Outros agentes adicionais utilizados no tratamento de mieloma múltiplo incluem inibidores de quinases Bcr-Abl, Flt-3, RAF e FAK. Efeitos aditivos ou sinérgicos são resultados desejáveis da associação de um inibidor da JAK da presente invenção com um agente adicional. Além disso, a resistência de células de mieloma múltiplo a agentes como dexametasona pode ser reversível por tratamento com um inibidor de JAK da presente invenção. Os agentes podem ser associados com os presentes compostos numa forma farmacêutica individual ou contínua, ou os agentes podem ser administrados simultaneamente ou sequencialmente como formas farmacêuticas separadas.

Em algumas formas de realização, um corticosteróide como dexametasona é administrado a um

doente em associação com pelo menos um inibidor da JAK, em que a dexametasona é administrada intermitentemente ao contrário de continuamente.

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

Em algumas formas de realização, o agente terapêutico adicional é acetonido de fluocinolona (Retisert®) ou rimexolona (AL-2178, Vexol, Alcon).

Em algumas formas de realização, o agente terapêutico adicional é ciclosporina (Restasis®).

Em algumas formas de realização, o agente terapêutico adicional é um corticosteróide. Em algumas formas de realização, o corticosteróide é triamcinolona, dexametasona, fluocinolona, cortisona, prednisolona ou flumetolona.

Em algumas formas de realização, o agente terapêutico adicional é seleccionado de Dehydrex™ (Holles Labs), Civamida (Opko), hialuronato de sódio (Vismed, Lantibio/TRB Chemedica), ciclosporina (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (testosterona, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), ecabet sódico (Senju-Ista),

gefarnato (Santen), ácido 15-(s)-hidroxi-eicosatetraenóico (15(s)-HETE), cevilemina, doxiciclina (ALTY-0501, Alacrity), minociclina, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), ciclosporina A (Nova22007, Novagali), oxitetraciclina (Duramicina, MOL11901, Lantibio), CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-di-hidroxi-5-[6-[(3-iodofenil)metilamino]purin-9-il]-N-metil-oxolano-2-carbamilo, Can-Fite Biopharma), voclosporina (LX212 ou LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (análogo sintético de resolvina, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), rivoglitazona (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Opthalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritin (Senju), rebamipide (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (University of Pennsylvania e Temple University), pilocarpina, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, Novartis), etabonato de loteprednol, rituximab, diquafosol tetrassódico (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), desidroepiandrosterona, anakinra, efalizumab, micofenolato de sódio, etanercept (Embrel®), hidroxiclороquina, NGX267 (TorreyPines Therapeutics), actemra, gencitabina, oxaliplatina, L-asparaginase ou talidomida.

Em algumas formas de realização, o agente terapêutico adicional é um agente anti-angiogénico, agonista colinérgico, modulador do receptor TRP-1, um bloqueador do canal de cálcio, um secretagogo de mucina, estimulante de MUC 1, um inibidor da calcineurina, um corticosteróide, um agonista do receptor P2Y2, um agonista

do receptor muscarínico, um inibidor de mTOR, outro inibidor da JAK, inibidor da quinase Bcr-Abl, inibidor da quinase Flt-3, inibidor de quinase RAF e inibidor da quinase FAK como, por exemplo, os descritos no WO 2006/056399.

Em algumas formas de realização, o agente terapêutico adicional é um derivado de tetraciclina (por exemplo, minociclina ou doxiciclina). Em algumas formas de realização, o agente terapêutico adicional liga-se a FKBP12.

Em algumas formas de realização, o agente terapêutico adicional é um agente de agente alquilante ou de reticulação de ADN; um agente anti-metabolito/desmetilante (por exemplo, 5-fluoro-uracilo, capecitabina ou azacitidina); uma terapêutica anti-hormonal (por exemplo, antagonistas dos receptores de hormonas, SERMs, ou inibidor aromatase); um inibidor mitótico (por exemplo, vincristina ou paclitaxel); um inibidor de topoisomerase (I ou II) (por exemplo, mitoxantrona e irinotecano); indutores apoptóticos (por exemplo ABT-737); uma terapêutica de ácido nucleico (por exemplo, anti-sentido ou de ARNi); ligandos de receptores nucleares (por exemplo, agonistas e/ou antagonistas: ácido retinóico todo-trans ou bexaroteno); agentes de direccionamento epigenético, como inibidores de histona desacetilase (por exemplo, vorinostat), agentes hipometilantes (por exemplo, decitabina); reguladores de estabilidade de proteínas como

inibidores de Hsp90, ubiquitina e/ou moléculas de conjugação ou desconjugação semelhantes a ubiquitina; ou um inibidor de EGFR (erlotinib).

Em algumas formas de realização, o ou os agentes terapêuticos adicionais são gotas demulcentes para os olhos (também conhecidas como "lágrimas artificiais"), que incluem, mas não estão limitadas a composições contendo álcool polivinílico, hidroxipropil metilcelulose, glicerina, polietileno glicol (por exemplo, PEG400) ou carboximetil celulose. As lágrimas artificiais podem ajudar no tratamento do olho seco por compensação do humedecimento e capacidade de lubrificação reduzidos da película lacrimal. Em algumas formas de realização, o agente terapêutico adicional é um fármaco mucolítico, como *N*-acetil-cisteína, que pode interagir com as mucoproteínas e, portanto, diminuir a viscosidade da película lacrimal.

Em algumas formas de realização, o agente terapêutico adicional inclui um antibiótico, agente antiviral, agente antifúngico, anestésico, agentes anti-inflamatórios incluindo anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais, e agentes anti-alérgicos. Exemplos de medicamentos adequados incluem aminoglicosídeos como amicacina, gentamicina, tobramicina, estreptomicina, netilmicina e canamicina; fluoroquinolonas como ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, lomefloxacina, levofloxacina e enoxacina; naftiridina; sulfonamidas; polimixina; cloranfenicol; neomicina;

paramomicina; colistimetato; bacitracina; vancomicina; tetraciclinas; rifampina e os seus derivados ("rifampinas"); ciclosserina; beta-lactamas; cefalosporinas; anfotericinas; fluconazole; flucitosina; natamicina; miconazole; cetoconazole; corticosteróides; diclofenac; flurbiprofeno; cetorolac; suprofen; cromoglicato; lodoxamida; levocabastina; nafazolina; antazolina; feniramina; ou antibiótico azalido.

Formulações farmacêuticas e formas farmacêuticas

Quando utilizados como produtos farmacêuticos, os compostos da invenção podem ser administrados na forma de composições farmacêuticas. Estas composições podem ser preparadas de um modo bem conhecido na arte farmacêutica, e podem ser administradas por uma variedade de vias, dependendo se é desejado tratamento local ou sistêmico da área a ser tratada. A administração pode ser tópica (incluindo administração transdérmica, epidérmica, oftálmica e a membranas mucosas, incluindo intranasal, vaginal e rectal), pulmonar (por exemplo, por inalação ou insuflação de pós ou aerossóis, incluindo por nebulizador; intratraqueal ou intranasal), oral ou parentérica. A administração parentérica inclui a administração intravenosa, intra-arterial, subcutânea, intraperitoneal, intramuscular, ou injeção ou perfusão; ou intracraniana, por exemplo, intratecal ou intraventricular. A administração parentérica pode ser na forma de uma dose em bolus único, ou pode ser, por exemplo, por uma bomba de

perfusão contínua. As composições e formulações farmacêuticas para administração tópica podem incluir pensos transdérmicos, pomadas, loções, cremes, geles, gotas, supositórios, produtos para pulverização, líquidos e pós. Os veículos farmacêuticos convencionais, bases aquosas, em pó ou oleosas, espessantes e outros semelhantes podem ser necessários ou desejáveis.

A presente invenção também inclui composições farmacêuticas que contêm, como ingrediente activo, o composto da invenção ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em associação com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis (excipientes). Em algumas formas de realização, a composição é adequada para administração tópica. No fabrico das composições da invenção, o ingrediente activo é tipicamente misturado com um excipiente, diluído por um excipiente ou encerrado dentro desse veículo na forma de, por exemplo, uma cápsula, saqueta, papel ou outro recipiente. Quando o excipiente serve como um diluente, pode ser um material sólido, semi-sólido ou líquido, que actua como um veículo, transportador ou meio para o ingrediente activo. Assim, as composições podem estar na forma de comprimidos, pílulas, pós, pastilhas, saquetas, hóstias, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis (como um sólido ou num meio líquido), pomadas contendo, por exemplo, até 10% por peso do composto activo, cápsulas de gelatina mole e dura, supositórios, soluções injectáveis estéreis e pós embalados estéreis.

Na preparação de uma formulação, o composto activo pode ser moído para se obter o tamanho das partículas apropriado antes de combinar com os outros ingredientes. Se o composto activo for substancialmente insolúvel, pode ser moído até um tamanho das partículas inferior a 200 mesh. Se o composto activo for substancialmente solúvel em água, o tamanho das partículas pode ser ajustado por moagem para proporcionar uma distribuição substancialmente uniforme na formulação, por exemplo, cerca de 40 mesh.

Os compostos da invenção podem ser moídos utilizando procedimentos de moagem conhecidos como moagem a húmido para se obter um tamanho das partículas apropriado para a formação de comprimidos e para outros tipos de formulação. As preparações finamente divididas (em nanopartículas) dos compostos da invenção podem ser preparadas por processos conhecidos na arte, por exemplo, ver pedido de patente internacional WO 2002/000196.

Alguns exemplos de excipientes adequados incluem lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanta, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água, xarope e metil celulose. As formulações podem incluir adicionalmente: agentes lubrificantes como talco, estearato de magnésio e óleo mineral; agentes molhantes; agentes emulsionantes e de

suspensão; agentes conservantes como hidroxibenzoatos de metilo e propilo; agentes edulcorantes; e agentes aromatizantes. As composições da invenção podem ser formuladas de modo a proporcionar uma libertação rápida, prolongada ou retardada do ingrediente activo após administração ao doente utilizando procedimentos conhecidos na arte.

Em algumas formas de realização, a composição farmacêutica compreende celulose microcristalina silicificada (SMCC) e pelo menos um composto aqui descrito, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. Em algumas formas de realização, a celulose microcristalina silicificada compreende cerca de 98% de celulose microcristalina e cerca de 2% p/p de dióxido de silício.

Em algumas formas de realização, a composição é uma composição de libertação prolongada compreendendo pelo menos um composto aqui descrito, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável. Em algumas formas de realização, a composição compreende pelo menos um composto aqui descrito, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e pelo menos um componente seleccionado de celulose microcristalina, mono-hidrato de lactose, hidroxipropil metilcelulose e óxido de polietileno. Em algumas formas de realização, a composição compreende pelo menos um composto aqui descrito, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e celulose microcristalina, mono-hidrato de lactose, e

hidroxipropil metilcelulose. Em algumas formas de realização, a composição compreende pelo menos um composto aqui descrito, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e celulose microcristalina, mono-hidrato de lactose e óxido de polietileno. Em algumas formas de realização, a composição compreende ainda estearato de magnésio ou dióxido de silício. Em algumas formas de realização, a celulose microcristalina é Avicel PH102™. Em algumas formas de realização, o mono-hidrato de lactose é Fast-flo 316™. Em algumas formas de realização, a hidroxipropil metilcelulose é hidroxipropil metilcelulose 2208 K4M (por exemplo, Methocel K4 M Premier™) e/ou hidroxipropil metilcelulose 2208 K100LV (por exemplo, Methocel K00LV™). Em algumas formas de realização, o óxido de polietileno é óxido de polietileno WSR 1105 (por exemplo, Polyox WSR1105™).

Em algumas formas de realização, é utilizado um processo de granulação húmida para produzir a composição. Em algumas formas de realização, é utilizado um processo de granulação a seco para produzir a composição.

As composições podem ser formuladas numa forma farmacêutica unitária, contendo cada dosagem de cerca de 1 a cerca de 1000 mg, de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg, de cerca de 1 mg a cerca de 50 mg, e de cerca de 1 mg a 10 mg de ingrediente activo. Preferencialmente, a dosagem é de cerca de 1 mg a cerca de 50 mg ou cerca de 1 mg a cerca de 10 mg de ingrediente activo. Em algumas formas de

realização, cada dose contém de cerca de 10 mg do ingrediente activo. Em algumas formas de realização, cada dose contém cerca de 50 mg do ingrediente activo. Em algumas formas de realização, cada dose contém de cerca de 25 mg do ingrediente activo. O termo "formas farmacêuticas unitárias" refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para indivíduos seres humanos e outros mamíferos, contendo cada unidade uma quantidade pré-determinada de material activo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um excipiente farmacêutico adequado.

Em algumas formas de realização, as composições compreendem de cerca de 1 a cerca de 1000 mg, de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg, de 1 mg a cerca de 50 mg, e de cerca de 1 mg a 10 mg de ingrediente activo. Preferencialmente, as composições compreendem de cerca de 1 mg a cerca de 50 mg ou de cerca de 1 mg a cerca de 10 mg de ingrediente activo. Um vulgar perito na arte vai compreender que isto incorpora compostos ou composições que contêm cerca de 1 mg a cerca de 10 mg, cerca de 1 mg a cerca de 20 mg, cerca de 1 mg a cerca de 25 mg, cerca de 1 mg a cerca de 50 mg do ingrediente activo.

O composto activo pode ser eficaz ao longo de um intervalo de dosagem amplo e é geralmente administrado numa quantidade farmacêuticamente eficaz. Entender-se-á, no entanto, que a quantidade do composto realmente administrada vai geralmente ser determinada por um médico,

de acordo com as circunstâncias relevantes, incluindo a doença a ser tratada, a via de administração escolhida, o composto real administrado, a idade, peso e resposta do doente individual, a gravidade dos sintomas do doente, e outras semelhantes.

Para a preparação de composições sólidas como comprimidos, o ingrediente activo principal é misturado com um excipiente farmacêutico para formar uma composição de pré-formulação sólida contendo uma mistura homogênea de um composto da presente invenção. Quando se refere a estas composições de pré-formulação como homogêneas, o ingrediente activo está tipicamente disperso uniformemente através da composição de modo que a composição pode ser prontamente subdividida em formas farmacêuticas unitárias igualmente eficazes, como comprimidos, pílulas e cápsulas. Esta pré-formulação sólida é então subdividida em formas farmacêuticas unitárias do tipo descrito acima contendo de, por exemplo, cerca de 0,1 a cerca de 1000 mg do ingrediente activo da presente invenção.

Os comprimidos ou pílulas da presente invenção podem ser revestidos ou de outro modo formulados para proporcionar uma forma de dosagem proporcionando a vantagem de acção prolongada. Por exemplo, o comprimido ou pílula pode compreender uma dosagem interna e um componente de dosagem externo, estando o último na forma de um envelope sobre o primeiro. Os dois componentes podem estar separados por uma camada entérica que serve para resistir à

desintegração no estômago e permitir que o componente interno passe intacto para o duodeno ou para ser retardado na libertação. Pode ser utilizada uma variedade de materiais para essas camadas ou revestimentos entéricos, incluindo esses materiais vários ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos com materiais como goma-laca, álcool cetílico e acetato de celulose.

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

As composições para inalação ou insuflação incluem soluções e suspensões em solventes aquosos ou orgânicos farmacêuticamente aceitáveis, ou as suas misturas, e pós. As composições líquidas ou sólidas podem conter excipientes adequados farmacêuticamente aceitáveis tal como descrito acima. 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 por utilização de gases inertes. As soluções nebulizadas podem ser respiradas directamente a partir do dispositivo nebulizador ou o dispositivo nebulizador pode estar ligado a uma tenda de máscara

facial, ou a uma máquina de respiração de pressão positiva intermitente. As composições em solução, suspensão ou pó podem ser administradas oralmente ou nasalmente a partir de dispositivos que administram a formulação de um modo apropriado.

As formulações tópicas podem conter um ou mais veículos convencionais. Em algumas formas de realização, as pomadas podem conter água e um ou mais veículos hidrófobos seleccionados de, por exemplo, parafina líquida, éter alquílico de polioxietileno, propileno glicol, vaselina branca e outros semelhantes. Composições de veículos de cremes podem basear-se em água em combinação com glicerol e um ou mais outros componentes, por exemplo monoestearato de glicerina, PEG-monoestearato de glicerina e álcool cetil-estearílico. Os geles podem ser formulados utilizando álcool isopropílico e água, adequadamente em combinação com outros componentes como, por exemplo, glicerol, hidroxietil celulose e outros semelhantes. Em algumas formas de realização, as formulações tópicas contêm pelo menos cerca de 0,1, pelo menos cerca de 0,25, pelo menos cerca de 0,5, pelo menos cerca de 1, pelo menos cerca de 2 ou pelo menos cerca de 5% em peso do composto da invenção. As formulações tópicas podem ser adequadamente embaladas em tubos de, por exemplo, 100 g que são opcionalmente associados a instruções para o tratamento da indicação seleccionada, por exemplo, psoríase ou outras doenças da pele.

A quantidade de composto ou composição

administrada a um doente vai variar dependendo do que está a ser administrado, da finalidade da administração, como profilaxia ou terapêutica, do estado do doente, do modo de administração e outras semelhantes. Em aplicações terapêuticas, as composições podem ser administradas a um doente que já sofre de uma doença numa quantidade suficiente para curar ou pelo menos parar parcialmente os sintomas da doença e as suas complicações. As doses eficazes vão depender do estado da doença a ser tratada, bem como da avaliação do médico assistente dependendo de factores como a gravidade da doença, a idade, peso e estado geral do doente, e outras semelhantes.

As composições administradas a um doente podem estar na forma de composições farmacêuticas descritas acima. Estas composições podem ser esterilizadas por técnicas de esterilização convencionais, ou podem ser esterilizadas por filtração. As soluções aquosas podem ser embaladas para utilização tal qual, ou liofilizadas, sendo a preparação liofilizada combinada com um veículo aquoso estéril antes da administração. O pH das preparações do composto tipicamente vai estar entre 3 e 11, mais preferencialmente de 5 a 9 e mais preferencialmente ainda de 7 a 8. Entender-se-á que a utilização de certos dos anteriores excipientes, transportadores ou estabilizadores vai resultar na formação sais de farmacêuticos.

A dosagem terapêutica de um composto da presente invenção pode variar de acordo com, por exemplo, a

utilização específica para a qual é feito o tratamento, o modo de administração do composto, a saúde e estado do doente e a avaliação do médico prescritor. A proporção ou concentração de um composto da invenção numa composição farmacêutica pode variar dependendo de vários factores incluindo dosagem, características químicas (por exemplo, hidrofobia) e a via de administração. Por exemplo, os compostos da invenção podem ser proporcionados numa solução tampão fisiológica aquosa contendo cerca de 0,1 a cerca de 10% p/v do composto para administração parentérica. Algumas gamas de doses típicas são de cerca de 1 µg/kg a cerca de 1 g/kg de peso corporal por dia. Em algumas formas de realização, a gama de dosagem é de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal por dia. A dosagem está provavelmente dependente de variáveis tais como o tipo e extensão de progressão da doença ou patologia, o estado geral de saúde do doente específico, a eficácia biológica relativa do composto seleccionado, a formulação do excipiente e a sua via de administração. As doses eficazes podem ser extrapoladas a partir de curvas de resposta à dose derivadas de sistemas de teste *in vitro* ou em modelos animais.

As composições da invenção podem ainda incluir um ou mais agentes farmacêuticos adicionais como um agente quimioterapêutico, esteróide, composto anti-inflamatório ou imunossupressor, exemplos dos quais estão aqui listados acima.

Em algumas formas de realização, o composto, ou o seu sal farmacêuticamente aceitável, é administrado como uma composição oftálmica. Por conseguinte, em algumas formas de realização, os métodos compreendem a administração do composto, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, e um veículo oftalmicamente aceitável. Em algumas formas de realização, a composição oftálmica é uma composição líquida, composição semi-sólida, implante, película, micropartículas ou nanopartículas.

Em algumas formas de realização, a composição oftálmica é uma composição líquida. Em algumas formas de realização, a composição oftálmica é uma composição semi-sólida. Em algumas formas de realização, a composição oftálmica é uma composição tópica. As composições tópicas incluem, mas não estão limitadas a composições líquidas e semi-sólidas. Em algumas formas de realização, a composição oftálmica é uma composição tópica. Em algumas formas de realização, a composição tópica compreende uma solução aquosa, uma suspensão aquosa, uma pomada ou um gel. Em algumas formas de realização, a composição oftálmica é aplicada topicamente na frente do olho, sob a pálpebra superior, na pálpebra inferior e no saco conjuntival. Em algumas formas de realização, a composição oftálmica está esterilizada. A esterilização pode ser conseguida por técnicas conhecidas como a filtração esterilizante da solução ou por meio de aquecimento da solução na ampola pronta para utilização. As composições oftálmicas da presente invenção podem ainda conter excipientes

farmacêuticos adequados para a preparação de formulações oftálmicas. Exemplos desses excipientes são agentes conservantes, agentes tamponantes, agentes quelantes, agentes antioxidantes e sais para regulação da pressão osmótica.

Tal como aqui utilizado, o termo "veículo oftalmicamente aceitável" refere-se a qualquer material que pode conter e libertar o composto, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e que é compatível com o olho. Em algumas formas de realização, o veículo oftalmicamente aceitável é água ou uma solução ou suspensão aquosa, mas também inclui óleos como os utilizados para preparar pomadas e matrizes poliméricas como as utilizadas em implantes oculares. Em algumas formas de realização, a composição pode ser uma suspensão aquosa compreendendo o composto, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. As composições oftálmicas líquidas, incluindo tanto pomadas como suspensões, podem ter uma viscosidade que é adequada para a via de administração seleccionada. Em algumas formas de realização, a composição oftálmica tem uma viscosidade na gama de cerca de 1.000 a cerca de 30.000 centipoise.

Em algumas formas de realização, as composições oftálmicas podem compreender ainda um ou mais agentes tensoactivos, adjuvantes, tampões, antioxidantes, ajustadores de tonicidade, conservantes (por exemplo, EDTA, BAK (cloreto de benzalcónio), clorito de sódio, perborato de sódio, poliquatérnio-1), espessantes ou modificadores da

viscosidade (por exemplo, carboximetil celulose, hidroximetil celulose, álcool polivinílico, polietileno glicol, glicol 400, propileno glicol, hidroximetil celulose, hidroxipropil-guar, ácido hialurónico e hidroxipropil celulose) e outros semelhantes. Os aditivos na formulação podem incluir, mas não estão limitados a, cloreto de sódio, bicarbonato de sódio, ácido sórbico, metil parabeno, propil parabeno, clorexidina, óleo de rícino e perborato de sódio.

As composições oftálmicas aquosas (soluções ou suspensões) geralmente não contêm constituintes fisiologicamente ou oftalmicamente prejudiciais. Em algumas formas de realização, é utilizada água purificada ou desionizada na composição. O pH pode ser ajustado por adição de quaisquer ácidos, bases ou tampões fisiologicamente e oftalmologicamente aceitáveis para ajustamento do pH dentro da gama de cerca de 5,0 a 8,5. Exemplos oftalmicamente aceitáveis de ácidos incluem acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico, clorídrico e outros semelhantes, e exemplos de bases incluem hidróxido de sódio, fosfato de sódio, borato de sódio, citrato de sódio, acetato de sódio, lactato de sódio, trometamina, tris-hidroximetilamino-metano e outras semelhantes. Os sais e tampões incluem citrato/dextrose, bicarbonato de sódio, cloreto de amónio e misturas dos ácidos e bases anteriormente mencionados.

Em algumas formas de realização, os métodos

envolvem a formação ou o fornecimento de um depósito de agente terapêutico em contacto com a superfície externa do olho. Um depósito refere-se a uma fonte de agente terapêutico que não é removido rapidamente pelas lágrimas ou outros mecanismos de limpeza dos olhos. Isto permite que altas concentrações contínuas e sustentáveis de agente terapêutico estejam presente no fluido na superfície externa do olho por uma única aplicação. Sem desejar estar ligado por qualquer teoria, crê-se que a absorção e a penetração podem estar dependentes tanto da concentração do fármaco dissolvido como da duração do contacto do tecido externo com o fluido contendo fármaco. À medida que o fármaco é removido por eliminação do fluido ocular e/ou absorção no tecido do olho, é fornecido mais fármaco, por exemplo dissolvido, no fluido ocular reabastecido a partir do depósito. Consequentemente, a utilização de um depósito pode mais facilmente facilitar a carga do tecido ocular para agentes terapêuticos mais insolúveis. Em algumas formas de realização, o depósito pode permanecer durante até oito horas ou mais. Em algumas formas de realização, as formas de depósito oftálmicas incluem, mas não estão limitadas a, suspensões poliméricas aquosas, pomadas e implantes sólidos.

Em algumas formas de realização, a composição oftálmica é uma pomada ou um gel. Em algumas formas de realização, a composição oftálmica é um veículo de administração de base oleosa. Em algumas formas de realização, a composição compreende uma base de vaselina ou

lanolina à qual é adicionado o ingrediente activo, geralmente como 0,1 a 2%, e excipientes. As bases comuns podem incluir, mas não estão limitados a óleo mineral, vaselina e as suas associações. Em algumas formas de realização, a pomada é aplicada como uma fita sobre a pálpebra inferior.

Em algumas formas de realização, a composição oftálmica é um implante oftálmico. Em algumas formas de realização, o implante oftálmico é biologicamente inerte, suave, bio-erodível, viscoelástico, estável à esterilização após a exposição a agentes terapêuticos, resistente a infecções por bactérias transportadas pelo ar, bio-erodível, biocompatível e/ou viscoelástico. Em algumas formas de realização, o implante compreende uma matriz oftalmicamente aceitável, por exemplo, uma matriz de polímero. A matriz é tipicamente um polímero e o agente terapêutico é geralmente disperso nela ou ligado à matriz do polímero. Em algumas formas de realização, o agente terapêutico pode ser libertado lentamente a partir da matriz através da dissolução ou da hidrólise da ligação covalente. Em algumas formas de realização, o polímero é bio-erodível (solúvel) e a sua velocidade de dissolução pode controlar a velocidade de libertação do agente terapêutico nele disperso. Noutra forma, a matriz de polímero é um polímero biodegradável que se decompõe como por hidrólise para assim libertar o agente terapêutico a ele ligado ou nele disperso. De acordo com outras formas de realização, a matriz e o agente terapêutico podem estar

rodeados por um revestimento polimérico adicional para mais libertação controlada. Em algumas formas de realização, o implante compreende um polímero biodegradável como policaprolactona (PCL), um copolímero de etileno/acetato de vinilo (EVA), cianoacrilato de polialquilo, poliuretano, um nylon, ou poli (dl-lactido-co-glicolido) (PLGA), ou um copolímero de quaisquer destes. Em algumas formas de realização, o agente terapêutico está disperso no material da matriz ou disperso entre a composição de monómeros utilizada para fazer o material da matriz antes da polimerização. Em algumas formas de realização, a quantidade de agente terapêutico é de cerca de 0,1 a cerca de 50%, ou de cerca de 2 a cerca de 20%. Noutras formas de realização, a matriz de polímero biodegradável ou bio-erodível é utilizada de modo que o implante gasto não tem de ser removido. À medida que o polímero biodegradável ou bio-erodível é degradado ou dissolvida, o agente terapêutico é libertado.

Noutras formas de realização, o implante oftálmico compreende um polímero, incluindo, mas não limitado aos descritos em Wagh *et al.*, "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", *Asian J. Pharm.*, páginas 12-17 (Jan. 2008).

Em algumas formas de realização, o implante compreende um polímero seleccionado de polivinilpirrolidona (PVP), um polímero ou copolímero de acrilato ou metacrilato (por exemplo, família Eudragit® de polímeros da Rohm ou

Degussa), hidroximetilcelulose, ácido poliacrílico, dendrímeros de poli(amidoamina), poli(dimetil siloxano), óxido de polietileno, poli (lactido-co-glicolido), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(álcool vinílico), ou poli(fumarato de propileno). Em algumas formas de realização, o implante compreende Gelfoam® R. Em algumas formas de realização, o implante é um conjugado de ácido poliacrílico-cisteína de 450 kDa.

Em algumas formas de realização, a composição oftálmica é uma película oftálmica. Polímeros adequados para essas películas incluem, mas não estão limitados aos descritos em Wagh *et al.* (*ibid*). Em algumas formas de realização, a película é uma lente de contacto macia, como as feitas de copolímeros de *N,N*-dietilacrilamida e ácido metacrílico reticulado com dimetacrilato de etilenoglicol.

Em algumas formas de realização, a composição oftálmica compreende microesferas ou nanopartículas. Em algumas formas de realização, as microesferas compreendem gelatina. Em algumas formas de realização, as microesferas são injectadas no segmento posterior do olho, no espaço coroidal, na esclerótica, intravitalmente ou subretinalmente. Em algumas formas de realização, as microesferas ou nanopartículas compreendem um polímero, incluindo mas não limitados aos descritos em Wagh *et al.* (*ibid*), que é aqui dado como integralmente incorporado por citação. Em algumas formas de realização, o polímero é quitosano, um ácido policarboxílico como ácido

poliacrílico, partículas de albumina, ésteres do ácido hialurónico, ácido poli-itacónico, poli(cianoacrilato de butilo), policaprolactona, poli(isobutil)caprolactona, poli(ácidoláctico-co-ácidoglicólico) ou poli(ácido láctico). Em algumas formas de realização, as microsferas ou nanopartículas compreendem partículas lipídicas sólidas.

Em algumas formas de realização, a composição oftálmica compreende uma resina de permuta iónica. Em algumas formas de realização, a resina de permuta iónica é um zeólito inorgânico ou resina orgânica sintética. Em algumas formas de realização, a resina de permuta iónica inclui, mas não está limitado às descritas em Wagh *et al.* (*ibid*). Em algumas formas de realização, a resina de permuta iónica é um ácido poliacrílico parcialmente neutralizado.

Em algumas formas de realização, a composição oftálmica é uma suspensão polimérica aquosa. Em algumas formas de realização, o agente terapêutico ou um agente de suspensão polimérico é suspenso num meio aquoso. Em algumas formas de realização, as suspensões poliméricas aquosas podem ser formuladas de modo que retêm a mesma ou substancialmente a mesma viscosidade no olho do que tinham antes da administração no olho. Em algumas formas de realização, podem ser formuladas de modo que há um aumento da gelificação quando em contacto com o fluido lacrimal.

Um outro aspecto da presente invenção refere-se a compostos marcados da invenção (radiomarcados, marcados com fluorescência, etc.) que seriam úteis não só em técnicas de imagiologia mas também em ensaios, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar e quantificar JAK em amostras de tecidos, incluindo humanos, e para identificar ligandos de JAK por ligação de inibição de um composto marcado. Por conseguinte, a presente invenção inclui ensaios de JAK que contêm esses compostos marcados.

A presente invenção inclui ainda compostos da invenção marcados isotopicamente. Um composto "marcado isotopicamente" ou "radiomarcado" é um composto da invenção em que um ou mais átomos estão substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa tipicamente encontrados na natureza (isto é, de ocorrência natural). Os radionuclídeos adequados que podem ser incorporados em compostos da presente invenção incluem, mas não estão limitados a ^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 radiomarcados vai depender da aplicação específica desse composto radiomarcado. Por exemplo, para marcação de JAK *in vitro* e ensaios de competição, os compostos que incorporam ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I ou ^{35}S vão ser geralmente mais úteis. Para aplicações de radio-imagiologia ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br ou ^{77}Br

vão geralmente ser os mais úteis.

Entender-se-á que um "composto radiomarcado" ou "marcado" é um composto que tem incorporado pelo menos um radionuclido. Em algumas formas de realização o radionuclido é seleccionado do grupo que consiste em ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S e ^{82}Br . Em algumas formas de realização, o composto incorpora 1, 2, ou 3 átomos de deutério.

A presente invenção pode ainda incluir métodos sintéticos para a incorporação de radioisótopos em compostos da invenção. Os métodos sintéticos para a incorporação de radioisótopos em compostos orgânicos são bem conhecidos na arte e um perito na arte vai reconhecer prontamente os métodos aplicáveis para os compostos da invenção.

Um composto marcado da invenção pode ser utilizado num ensaio de rastreio para identificar/avaliar compostos. Por exemplo, um composto sintetizado ou identificado de novo (isto é, composto de teste) que está marcado pode ser avaliado quanto à sua aptidão para se ligar a JAK por monitorização da sua variação de concentração quando em contacto com a JAK, através do rastreio da marcação. Por exemplo, um composto de teste (marcado) pode ser avaliado quanto à sua aptidão para reduzir a ligação de outro composto que se sabe ligar-se a uma JAK (isto é, o composto padrão). Por conseguinte, a aptidão de um composto de teste para competir com o

composto padrão para ligação à JAK correlaciona-se directamente com a sua afinidade de ligação. Inversamente, em alguns outros ensaios de rastreio, o composto padrão está marcado e os compostos de teste não estão marcados. Por conseguinte, a concentração do composto padrão marcado é monitorizada a fim 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 determinada.

Kits

A presente invenção também inclui kits farmacêuticos úteis, por exemplo, no tratamento ou prevenção de doenças ou patologias associadas a JAK, como cancro, que incluem um ou mais recipientes contendo uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção. Esses kits podem ainda incluir, se desejado, um ou mais componentes de kits farmacêuticos convencionais como, por exemplo, recipientes com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis, recipientes adicionais, etc., como será prontamente evidente para os peritos na arte. Instruções, quer como folhetos ou como rótulos, indicando as quantidades dos componentes a ser administradas, instruções para a administração e/ou indicações para misturar os componentes, também podem ser incluídas no kit.

A invenção vai ser descrita em mais pormenor por meio de exemplos específicos. Verificou-se que os compostos

dos Exemplos são inibidores de JAK de acordo com pelo menos um ensaio aqui descrito.

EXEMPLOS

Os procedimentos experimentais para os compostos da invenção estão apresentados adiante. A purificação por LC-MS preparativa de acesso aberto de alguns dos compostos preparados foi realizada em sistemas de fraccionamento direccionado de massa Waters. A configuração básica do equipamento, protocolos e software de controlo para o funcionamento destes sistemas foram descritos em pormenor na literatura. Ver por exemplo, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations e Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003); e "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004). Os compostos separados foram tipicamente submetidos a cromatografia líquida analítica-espectrometria de massa (LCMS) para determinar a pureza nas seguintes condições: Instrumento: LC/MSD Agilent série 1100. Coluna: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 µm, 2,1 x 5,0 mm. Tampões: fase móvel A: 0,025% de TFA em água e fase móvel B: 0,025% de TFA em acetonitrilo; gradiente 2% a 80% de B em 3 minutos com um caudal de 1,5 mL/minuto.

Alguns dos compostos preparados também foram separados em escala preparativa por cromatografia líquida de alto desempenho de fase inversa (RP-HPLC) com um detector de MS ou por cromatografia "flash" (gel de sílica) como indicado nos exemplos. As condições de coluna de cromatografia líquida de alto desempenho de fase inversa preparativa (RP-HPLC) típicas são como se segue:

purificações a pH = 2: Coluna Waters Sunfire™ C₁₈ de 5 µm, 19 x 100 mm eluindo com fase móvel A: 0,1% de TFA (ácido trifluoroacético) em água e fase móvel B: acetonitrilo; o caudal foi de 30 mL/minuto, o gradiente de separação foi otimizado para cada composto utilizando o protocolo de Otimização do Método Específico para Compostos como descrito na literatura [Ver "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)]. Tipicamente, o caudal utilizado com a coluna de 30 x 100 mm foi de 60 mL/minuto.

purificações a pH = 10: Coluna Waters XBridge C₁₈ de 5 µm, 19 x 100 mm eluindo com fase móvel A: 0,15% de NH₄OH em água e fase móvel B: acetonitrilo; o caudal foi de 30 mL/minuto, o gradiente de separação foi otimizado para cada composto utilizando o protocolo de Otimização do Método Específico para Compostos como descrito na literatura [Ver "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)].

Tipicamente, o caudal utilizado com a coluna de 30 x 100 mm foi de 60 mL/minuto.

Alguns dos compostos preparados também foram analisados por Calorimetria de Varrimento Diferencial (DSC). As condições típicas do instrumento de DSC são as seguintes:

Calorímetro de Varrimento Diferencial de TA Instruments, Modelo Q200 com amostrador automático. Condições gerais: 30-350°C a 10°C/min; cadinho de amostra e tampa de alumínio Tzero; caudal de azoto gasoso a 50 mL/min.

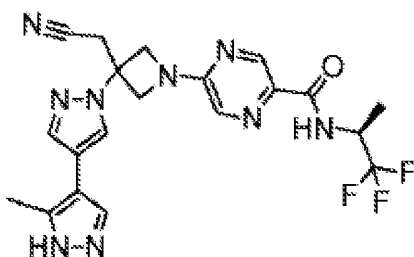
Alguns dos compostos preparados também foram analisados por Análise Termogravimétrica (TGA). As condições típicas do instrumento de TGA são as seguintes:

Analizador Termogravimétrico TA Instruments, Modelo Q500. Condições gerais do método: rampa de 20°C a 600°C a 20°C/min; purga de azoto, caudal do gás a 40 mL/min, seguido por equilíbrio do caudal de purga; caudal de purga da amostra a 60 mL/min; cadinho da amostra de platina.

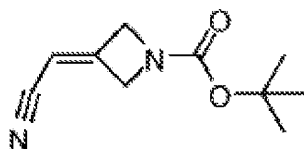
Alguns dos compostos preparados foram também analisados por difracção de raios X de pós (XRPD). As condições típicas do instrumento de XRPD são as seguintes:

Difracómetro de raios X de pós (XRPD) Rigaku MiniFlex. Procedimentos experimentais gerais: radiação de raios X de Cobre a 1,054056 Å com filtro K_{β} ; potência de raios X é de 30 KV, 15 mA; o pó de amostra é disperso num suporte de amostras de fundo zero. Condições de medição gerais: Ângulo inicial - 3 graus; Ângulo final - 45 graus; Amostragem - 0,02 graus; Velocidade de varrimento - 2 graus/min.

Exemplo 1. Trifluoroacetato de 5-[3-(cianometil)-3-(3'-metil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazino-2-carboxamida



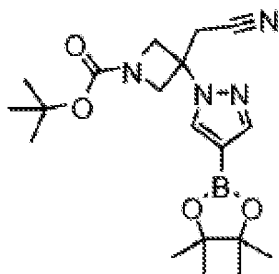
Passo 1: 3-(cianometileno)azetidino-1-carboxilato de terc-butilo



A uma solução de *terc*-butóxido de potássio 1,0 M em tetra-hidrofurano (30,7 mL, 30,7 mmol) a 0°C adicionou-se gota a gota uma solução de cianometilfosfonato de dietilo (5,20 mL, 32,2 mmol) em tetra-hidrofurano (39 mL).

A reacção foi aquecida até à temperatura ambiente e novamente depois arrefecida a 0°C. À mistura reaccional adicionou-se uma solução de 3-oxoazetidino-1-carboxilato *terc*-butilo (5,0 g, 0,029 mole, de Aldrich) em tetra-hidrofurano (8 mL). A reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. Depois de desactivada com água, a mistura foi extraída com acetato de etilo (EtOAc). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre MgSO₄ e evaporadas a pressão reduzida. A mistura em bruto foi purificada por cromatografia "flash" em coluna de gel de sílica eluindo com acetato de etilo em hexanos (0-70%) para dar o produto desejado (5,40 g, 95%). LCMS calculada para C₁₀H₁₄N₂O₂Na (M+Na)⁺: m/z = 217,1; determinada: 217,1

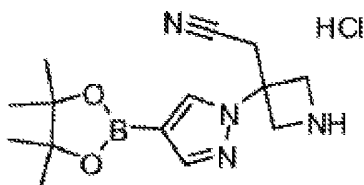
Passo 2: 3-(Cianometil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidino-1-carboxilato de terc-butilo



Uma mistura de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (0,990 g, 5,10 mmol), 3-(cianometileno)azetidino-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00

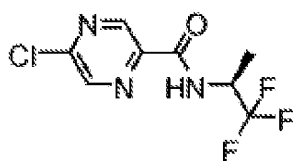
g, 5,15 mmol) e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,38 mL, 2,6 mmol) em acetonitrilo (20 mL) foi aquecida a 60°C durante 2 h. Após arrefecimento, o solvente foi removido a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia "flash" numa coluna de gel de sílica eluindo com acetato de etilo em hexanos (0-60%) para dar o produto desejado (1,68 g, 84,8%). LCMS calculada para $C_{15}H_{22}BN_4O_4$ (M-55)⁺: m/z = 333,2; determinada: 333,1.

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



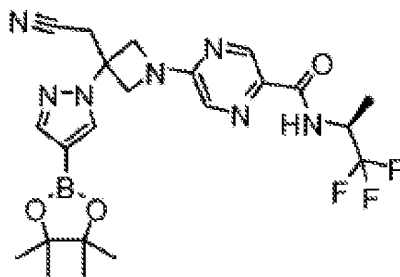
Adicionou-se HCl 4,0 N em 1,4-dioxano (2,0 mL) a uma solução de 3-(cianometil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidino-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,68 g, 4,33 mmol) em cloreto de metileno (10 mL). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e depois concentrada a pressão reduzida para dar o produto desejado na forma de sal de HCl que foi utilizado directamente no passo reaccional seguinte sem purificação adicional. LCMS calculada para $C_{14}H_{22}BN_4O_2$ (M+1)⁺: m/z = 289,2; determinada: 289,1.

Passo 4: 5-Cloro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-pirazino-2-carboxamida



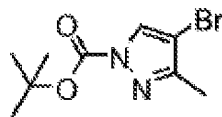
Adicionou-se *N,N*-diisopropiletilamina (1,3 mL, 7,5 mmol) a uma mistura de ácido 5-cloropirazino-2-carboxílico (0,40 g, 2,5 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)urônio (1,0 g, 2,8 mmol) e (2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (0,28 g, 2,5 mmol) em cloreto de metileno (10 mL). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reaccional foi processada com solução saturada de NaHCO₃ e extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia "flash" numa coluna de gel de sílica com acetato de etilo em hexanos (0-15%) para dar o produto desejado (0,47 g, 73%). LCMS calculada para C₈H₈ClF₃N₃O (M+1)⁺: m/z = 254,0; determinada: 253,9.

*Passo 5: 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazino-2-carboxamida*



Uma mistura de 5-cloro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazino-2-carboxamida (254 mg, 1,00 mmol), sal de HCl de {3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (325 mg, 1,00 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (401 μ L, 2,30 mmol) em 1,4-dioxano (5,0 mL) foi aquecida a 100°C durante 2 h. Após arrefecimento, a mistura foi concentrada a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia "flash" numa coluna de gel de sílica eluindo com acetato de etilo em hexanos (gradiente: 20-80%) para dar o produto desejado (0,49 g, 97%). LCMS calculada para $C_{22}H_{28}BF_3N_7O_3$ (M+1)⁺: m/z = 506,2; determinada: 506,1.

Passo 6: 4-Bromo-3-metil-1H-pirazole-1-carboxilato de terc-butilo



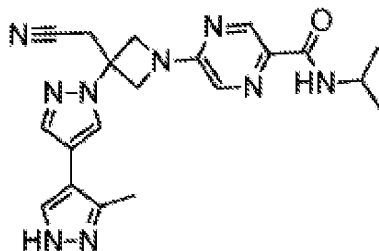
Uma mistura de 4-bromo-3-metil-1*H*-pirazole (0,2 g, 1 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,30 g, 1,4 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,02 g, 0,1 mmol) e trietilamina (0,26 mL, 1,9 mmol) em acetonitrilo (2 mL) foi

agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reaccional foi concentrada e purificada por cromatografia "flash" numa coluna de gel de sílica eluindo com acetato de etilo em hexanos (0-15%) para dar o produto desejado (0,32 g). LCMS calculada para $C_5H_6BrN_2O_2$ (M-55)⁺: m/z = 205,0; determinada: 204,9.

Passo 7: Trifluoroacetato de 5-[3-(cianometil)-3-(3'-metil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazino-2-carboxamida

Uma mistura de 5-{3-(cianometil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]-azetidín-1-il}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-pirazino-2-carboxamida (27,0 mg, 0,0533 mmol), 4-bromo-3-metil-1H-pirazole-1-carboxilato de terc-butilo (15 mg, 0,059 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (3,1 mg, 0,0027 mmol) e carbonato de sódio (17,0 mg, 0,160 mmol) em 1,4-dioxano (1,6 mL) e água (0,8 mL) sob azoto, foi agitada a 100°C de um dia para o outro. A mistura reaccional foi filtrada e purificada por RP-HPLC (pH = 2 condições) para dar o produto desejado como sal de TFA. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,73 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,91-7,79 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,81 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 4,60 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,43 (d, J = 7,1 Hz, 3H) ppm. LCMS calculada para C₂₀H₂₁F₃N₉S (M+1)⁺: m/z = 460,2; determinada: 460,0.

Exemplo 2. Trifluoroacetato de 5-[3-(cianometil)-3-(3'-metil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-*N*-isopropilpirazino-2-carboxamida



Passo 1: 5-Cloro-N-isopropilpirazino-2-carboxamida

Adicionou-se *N,N*-diisopropiletilamina (2,6 mL, 15 mmol) a uma mistura de ácido 5-cloropirazino-2-carboxílico (0,80 g, 5,0 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio (2,46 g, 5,56 mmol) e 2-propanamina (0,47 mL, 5,6 mmol) em cloreto de metileno (20 mL). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reaccional foi processada com solução saturada de NaHCO₃ e extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia "flash" numa coluna de gel de sílica eluindo com acetato de etilo em hexanos (0-15%) para dar o produto desejado. LCMS calculada para C₈H₁₁ClN₃O (M+1)⁺: m/z = 200,1; determinada: 200,1.

Passo 2: 5-{3-(Cianometil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-isopropilpirazino-2-carboxamida

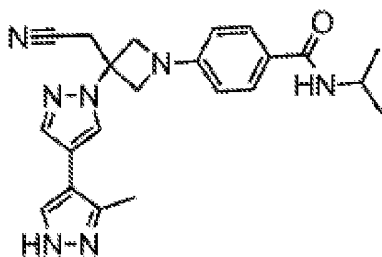
Uma mistura de 5-cloro-N-isopropilpirazino-2-carboxamida (200 mg, 1,00 mmol), sal de HCl de {3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo (325 mg, 1,00 mmol, do Exemplo 1, passo 3) e N,N-diisopropiletilamina (401 µL, 2,30 mmol) em 1,4-dioxano (5,0 mL) foi aquecida a 100°C durante 2 h. Após arrefecimento, a mistura foi concentrada a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia "flash" numa coluna de gel de sílica eluindo com acetato de etilo em hexanos (gradiente: 20-80%) para dar o produto desejado (0,26 g, 58%). LCMS calculada para C₂₂H₃₁BN₇O₃ (M+1)⁺: m/z = 452,3; determinada: 452,2.

Passo 3: 5-[3-(Cianometil)-3-(3'-metil-1H,1'-H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-N-isopropilpirazino-2-carboxamida

Uma mistura de 4-bromo-3-metil-1H-pirazole-1-carboxilato de terc-butilo (15,7 mg, 0,0600 mmol), 5-{3-(cianometil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-isopropilpirazino-2-carboxamida (25,8 mg, 0,0571 mmol), complexo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) com diclorometano (1:1) (2,3 mg, 0,0028 mmol) e fosfato de potássio (0,036 g, 0,17 mmol) em dioxano (0,5 mL) e água

(0,2 mL) num frasco de reacção foi desgaseificada e selada. A mistura foi aquecida a 110°C durante 3 h. Após arrefecimento, a mistura foi diluída com metanol, filtrada e purificada por RP-HPLC (pH = 2 condições) para se obter o produto desejado como sal de TFA. LCMS calculada para C₂₀H₂₄N₉O (M+1)⁺: m/z = 406,2; determinada: 406,1.

Exemplo 3. Trifluoroacetato de 4-[3-(cianometil)-3-(3'-metil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-*N*-isopropilbenzamida



Passo 1: 4-(3-Hidroxiacetidin-1-il)benzoato de etilo

Uma mistura de 4-fluorobenzoato de etilo (0,841 g, 5,00 mmol, de Aldrich), cloridrato de azetidin-3-ol (0,438 g, 4,00 mmol, de Aldrich) e carbonato de potássio (1,38 g, 9,98 mmol) em sulfóxido de dimetilo (4 mL) foi aquecida a 180°C durante 2 h. Após arrefecimento, a mistura foi diluída com acetato de etilo (50 mL) e lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e concentrada a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia "flash" numa coluna de gel de sílica com acetato de etilo em hexanos (0-50%) para dar o produto

desejado (0,643, 72,6%). LCMS calculada para $C_{12}H_{16}NO_3$ (M+1)⁺: m/z = 222,1; determinada: 222,1.

Passo 2: Ácido 4-(3-hidroxiacetidin-1-il)benzóico

Uma mistura de 1-[4-(3-hidroxiacetidin-1-il)fenil]-2-metoxietanona (1,33 g, 6,00 mmol) e monohidrato de hidróxido de lítio (504 mg, 12,0 mmol) em água (4 mL), metanol (3 mL) e THF (6 mL) foi agitada a 40°C de um dia para o outro. A mistura foi neutralizada com solução aquosa de HCl 3 N (~4 mL) até pH de cerca de 7 e extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a pressão reduzida para dar o produto em bruto (1,10 g, 94,9%) que foi utilizado directamente no passo seguinte sem purificação adicional. LCMS calculada para $C_{10}H_{12}NO_3$ (M+1)⁺: m/z = 194,1; determinada: 194,1.

Passo 3: 4-(3-Hidroxiacetidin-1-il)-N-isopropilbenzamida

Adicionou-se hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio (4,64 g, 10,5 mmol, de Aldrich) a uma mistura de ácido 4-(3-hidroxiacetidin-1-il)benzóico (1,93 g, 10,0 mmol), 2-propanamina (4,26 mL, 50,0 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (3,88 g, 30,0 mmol) em diclorometileno (10 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h e diluída com diclorometano. A mistura foi lavada com solução aquosa de $NaHCO_3$ e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca

sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia "flash" numa coluna de gel de sílica eluindo com acetato de etilo em hexanos (gradiente: 0-50%) para dar o produto desejado (2,21 g, 94,3%). LCMS calculada para C₁₃H₁₉N₂O₂ (M+1)⁺: m/z = 235,1; determinada: 235,1.

Passo 4: N-Isopropil-4-(3-oxoazetidin-1-il)benzamida

A uma solução arrefecida (-78°C) de cloreto de oxalilo (1,05 mL, 12,4 mmol) em diclorometileno (20 mL) adicionou-se gota a gota sulfóxido de dimetilo (1,71 mL, 24,1 mmol). A mistura foi agitada a -78°C durante 10 min. Em seguida, adicionou-se uma suspensão de 4-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-N-isopropilbenzamida (1,72 g, 7,34 mmol) em diclorometileno (20 mL). A mistura foi agitada a -78°C durante 1 h e depois adicionou-se trietilamina (7,04 mL, 50,5 mmol). A mistura foi agitada a -78°C durante mais 1,5 h. A mistura foi lavada com NaHCO₃ aquoso e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada a pressão reduzida. Os precipitados foram lavados com éter e recolhidos por filtração para dar o produto desejado (1,32 g, 77%) que foi utilizado directamente no passo seguinte sem purificação adicional. LCMS calculada para C₁₃H₁₇N₂O₂ (M+1)⁺: m/z = 233,1; determinada: 233,1.

Passo 5: 4-[3-(Cianometileno)azetidin-1-il]-N-isopropilbenzamida

A uma solução arrefecida (a -6 a 0°C) de *terc*-butóxido de potássio 1,0 M em tetra-hidrofurano (7,10 mL, 7,10 mmol) adicionou-se gota a gota uma solução de cianometilfosfonato de dietilo (1,20 mL, 7,43 mmol, de Aldrich) em tetra-hidrofurano (10 mL) ao longo de um período de 10 min e a -6 a 0°C. A reacção foi aquecida e agitada à temperatura ambiente durante 1 h. A mistura reaccional foi arrefecida novamente a -6°C. Em seguida adicionou-se à mistura reaccional uma solução de *N*-isopropil-4-(3-oxoazetidin-1-il)benzamida (1,30 g, 5,60 mmol) em tetra-hidrofurano (10 mL) ao longo de um período de 10 min. Durante este tempo a temperatura da mistura reaccional estava entre -5 a 0°C. A reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada durante 3 h. A mistura reaccional foi filtrada através de uma camada de gel de sílica e lavada com acetato de etilo. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi tratado com éter. Os precipitados formados foram recolhidos por filtração para dar 0,60 g do produto desejado. As águas mães foram concentradas a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia "flash" numa coluna de gel de sílica eluindo com acetato de etilo em hexanos (gradiente: 30-80%) para dar o produto desejado (0,21 g). O produto total é de 0,81 g (57%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,53 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,88 (p, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,77-4,67 (m, 2H), 4,62 (dt, *J* = 5,1, 2,6 Hz, 2H), 4,06 (m, 1H), 1,12 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H) ppm. LCMS calculada para C₁₅H₁₈N₃O (M+1)⁺: m/z = 256,1;

determinada: 256,1.

Passo 6: 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-isopropilbenzamida

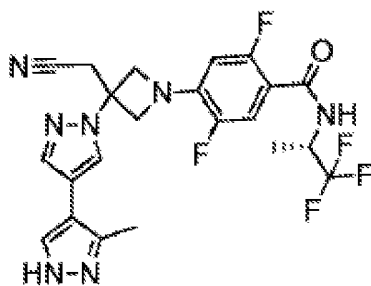
Uma mistura de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (2,98 g, 15,3 mmol), 4-[3-(cianometileno)azetidin-1-il]-N-isopropilbenzamida (4,00 g, 15,7 mmol) e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,17 g, 7,68 mmol) em álcool isopropílico (10 mL) foi aquecida a 70°C durante 1 h. A mistura foi arrefecida até 35°C. À suspensão adicionou-se 30 mL de éter *terc*-butil metílico (MTBE) e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 h. Os precipitados formados foram recolhidos por filtração, lavados com MTBE e secos a pressão reduzida para dar o produto desejado (6,2 g 89,8%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,35 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,20 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 1,24 (s, 12H), 1,12 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H) ppm. LCMS calculada para C₂₄H₃₃BN₅O₃ (M+1)⁺: *m/z* = 450,3; determinada: 450,3.

Passo 7: Trifluoroacetato de 4-[3-(cianometil)-3-(3'-metil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-N-isopropilbenzamida

Uma mistura de 4-bromo-3-metil-1H-pirazole-1-

carboxilato de *terc*-butilo (15,7 mg, 0,0600 mmol), 4-{3-(cianometil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il-azetidin-1-il}]-*N*-isopropilbenzamida (25,7 mg, 0,0571 mmol), fosfato de potássio (36,4 mg, 0,171 mmol) e complexo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaládio(II) com diclorometano (1:1) (2,33 mg, 0,00286 mmol) em dioxano (0,5 mL) e água (0,2 mL) num frasco de reacção foi desgaseificada e selada. A mistura foi aquecida a 110°C durante 3 h. Após arrefecimento, a mistura foi diluída com metanol, filtrada e purificada por RP-HPLC (pH = 2 condições) para se obter o produto desejado como sal de TFA. LCMS calculada para C₂₂H₂₆N₇O (M+1)⁺: m/z = 404,2; determinada: 404,1.

Exemplo 4. Trifluoroacetato de 4-[3-(cianometil)-3-(3'-metil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida



Passo 1: 2,4,5-Trifluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida

A uma solução de ácido 2,4,5-trifluorobenzóico (5,00 g, 28,4 mmol) em acetonitrilo (50 mL) adicionou-se

N,N-dimetilformamida (40 mL), seguida pela adição de cloreto de oxalilo (3,60 mL, 42,6 mmol). Após 90 min, os voláteis foram removidos a pressão reduzida. O resíduo foi co-evaporado com acetonitrilo (50 mL). O resíduo foi então dissolvido em cloreto de metileno (50 mL). Esta solução foi adicionada gota a gota a uma mistura arrefecida (banho de gelo) de (2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (5,52 g, 36,9 mmol) (de SynQuest, 98% de ee) em tolueno (100 mL) e solução aquosa de hidróxido de sódio 0,5 M (142 mL, 71,0 mmol). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente. A reacção foi agitada de um dia para o outro. A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com cloreto de metileno (50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa de cloreto de sódio a 20% (75 mL) e água (2 x 75 mL), secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas a pressão reduzida para dar o produto desejado (6,49 g, 84%) que foi utilizado directamente no passo seguinte sem purificação adicional. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,01 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,92-7,50 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H) ppm. LCMS calculada para C₁₀H₈F₆NO (M+1)⁺: *m/z* = 272,0; determinada: 272,0.

*Passo 2: 2,5-Difluoro-4-(3-hidroxiázetidín-1-il)-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida*

Uma mistura de 2,4,5-trifluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (6,39 g, 23,6 mmol),

azetidin-3-ol (3,19 g, 28,3 mmol) e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (8,81 mL, 58,9 mmol) em acetonitrilo (25 mL) foi agitada a 80°C durante 2 h. A mistura reaccional foi diluída com EtOAc (75 mL) e lavada com HCl 1 N (50 mL), NaHCO₃ 1 N (60 mL), solução aquosa de cloreto de sódio a 20% (50 mL) e água (75 mL). As camadas aquosas foram extraídas com EtOAc (100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas a pressão reduzida para dar o produto desejado (7,59 g, 91,8%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,38 (dd, *J* = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 12,8, 6,5 Hz, 1H), 6,38 (dd, *J* = 12,3, 7,5 Hz, 1H), 5,71 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,74 (dp, *J* = 15,3, 7,6 Hz, 1H), 4,62-4,46 (m, 1H), 4,30-4,15 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 1,29 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm. LCMS calculada para C₁₃H₁₄F₅N₂O₂ (M+1)⁺: m/z = 325,1; determinada: 325,1.

Passo 3: 2,5-Difluoro-4-(3-oxoazetidin-1-il)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida

A uma solução de 2,5-difluoro-4-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-benzamida (7,57 g, 23,3 mmol) em cloreto de metileno (93 mL) adicionou-se diacetato de iodobenzeno (9,40 g, 29,2 mmol) e radical livre 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (1,82 g, 11,7 mmol) (TEMPO) à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi diluída com EtOAc (100 mL), lavada com de NaHCO₃ 0,5 N (2x80 mL), solução aquosa de

cloreto de sódio a 20% (100 mL) e água (100 mL). As camadas aquosas foram extraídas com acetato de etilo (75 mL). Os extractos orgânicos foram combinados, secos sobre MgSO_4 , filtrados e concentrados a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia "flash" numa coluna de gel de sílica, eluindo com 0% a 5% de acetato de etilo em cloreto de metileno para se obter o produto em bruto que foi recristalizado de MTBE (50 mL) e heptano (100 mL) para dar o produto desejado (5,44 g, 72%) como um sólido incolor. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 12,5, 6,5$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 12,1, 7,6$ Hz, 1H), 4,90 (d, $J = 2,1$ Hz, 4H), 4,86-4,68 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm. LCMS calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$ (M+1) $^+$: m/z = 323,1; determinada: 323,0.

Passo 4: 4-[3-(Cianometileno)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida

Adicionou-se cianometilfosfonato de dietilo (1,95 mL, 11,8 mmol) gota a gota a uma solução arrefecida (banho de gelo), de *terc*-butóxido de potássio 1,0 M em THF (11,8 mL, 11,8 mmol), que foi diluída com tetra-hidrofurano (12 mL). O banho foi removido e a reacção foi aquecida até à temperatura ambiente, e agitada durante 90 min. A solução reaccional foi arrefecida de novo com um banho de gelo. A solução preparada acima foi em seguida adicionada ao longo de 12 min a uma solução arrefecida (banho de gelo) de 2,5-difluoro-4-(3-oxoazetidín-1-il)-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (4,00 g, 12,4 mmol) em tetra-

hidrofurano (50 mL). A mistura reaccional foi agitada durante 30 min. O banho de gelo foi removido e a reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, depois desactivada por adição de solução aquosa de cloreto de sódio a 20% (75 mL) e acetato de etilo (75 mL). A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com acetato de etilo (50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia "flash" numa coluna de gel de sílica com acetato de etilo em hexanos (0% a 30%) para dar o produto desejado (2,6 g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,59-8,37 (m, 1H), 7,33 (dd, *J* = 12,5, 6,4 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 12,0, 7,4 Hz, 1H), 5,88 (m, 1H), 4,94-4,75 (m, 4H), 4,76 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H) ppm. LCMS calculada para C₁₅H₁₃F₅N₃O (M+1)⁺: m/z = 346,1; determinada: 346,1.

Passo 5: 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida

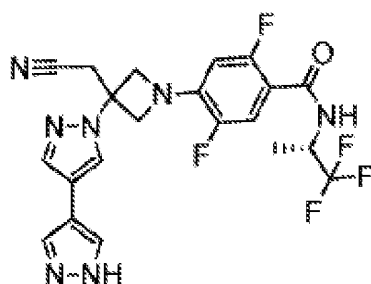
Uma mistura de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (1,00 g, 5,15 mmol), 4-[3-(cianometileno)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (1,78 g, 5,15 mmol) e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,31 mL, 2,1 mmol) em acetonitrilo (20,2 mL) foi aquecida a 50°C de um dia para o outro. Após arrefecimento, o solvente foi removido a pressão reduzida. O resíduo foi utilizado no passo seguinte

sem purificação adicional. LCMS calculada para $C_{24}H_{28}BF_5N_5O_3$ (M+1)⁺: m/z = 540,2; determinada: 540,1.

Passo 6: Trifluoroacetato de 4-[3-(cianometil)-3-(3'-metil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida

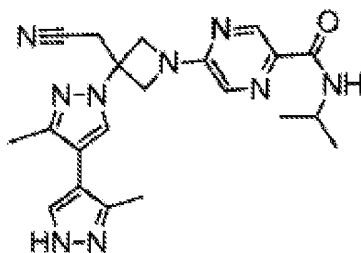
Uma mistura de 4-{3-(cianometil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (28,8 mg, 0,0533 mmol), 4-bromo-5-metil-1H-pirazole-1-carboxilato de terc-butilo (15 mg, 0,059 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (3,1 mg, 0,0027 mmol) e carbonato de sódio (17,0 mg, 0,160 mmol) em 1,4-dioxano (1,6 mL) e água (0,8 mL) sob azoto, foi agitada a 100°C de um dia para o outro. A mistura reaccional foi extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por RP-HPLC (pH = 2 condições) para se obter o produto desejado como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{22}H_{21}F_5N_7O$ (M+1)⁺: m/z = 494,2; determinada: 494,0.

Exemplo 5. Trifluoroacetato de 4-[3-(1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida



Este composto foi preparado utilizando procedimentos análogos aos descritos para a síntese do Exemplo 4, Passo 6 a partir de 4-bromo-1H-pirazole e 4-{3-(cianometil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidino-1-il}-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida. LCMS calculada para $C_{21}H_{19}F_5N_7O$ (M+1)⁺: m/z = 480,2; determinada: 480,0.

Exemplo 6. Trifluoroacetato de 5-[3-(cianometil)-3-(3,3'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidino-1-il]-N-isopropilpirazino-2-carboxamida



Passo 1: 3-(Cianometil)-3-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidino-1-carboxilato de terc-butilo

Uma mistura de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-

1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole (1,06 g, 5,10 mmol), 3-(cianometileno)azetidino-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 5,15 mmol) e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,38 mL, 2,6 mmol) em acetonitrilo (20 mL) foi aquecida a 60°C durante 2 h. Após arrefecimento, o solvente foi removido a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia "flash" numa coluna de gel de sílica eluindo com acetato de etilo em hexanos (0-60%) para dar o produto desejado. LCMS calculada para C₁₆H₂₄BN₄O₄ (M-55)⁺: m/z = 347,2; determinada: 347,1.

*Passo 2: Cloridrato de {3-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]azetidino-3-il}-acetonitrilo*

Adicionou-se HCl 4,0 N em dioxano (3 mL) a uma solução de 3-(cianometil)-3-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]azetidino-1-carboxilato de *terc*-butilo em cloreto de metileno (10 mL). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada a pressão reduzida para se obter o produto em bruto como sal de HCl. LCMS calculada para C₁₅H₂₄BN₄O₂ (M+1)⁺: m/z = 303,2; determinada: 303,1.

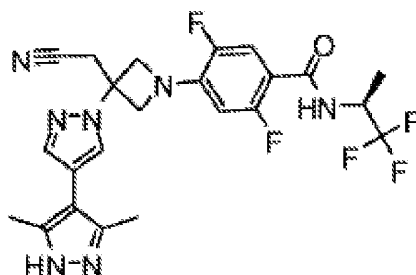
*Passo 3: 5-{3-(Cianometil)-3-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]-azetidino-1-il}-*N*-isopropilpirazino-2-carboxamida*

Uma mistura de sal de HCl de {3-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo (0,43 g, 1,3 mmol), 5-cloro-N-isopropilpirazino-2-carboxamida (0,24 g, 1,2 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,63 mL, 3,6 mmol) em álcool terc-butílico (12 mL, 120 mmol) foi aquecida a 100°C durante 4 h. Após arrefecimento, o solvente foi removido a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia "flash" numa coluna de gel de sílica eluindo com acetato de etilo em hexanos (0-60%) para dar o produto desejado. LCMS calculada para C₂₃H₃₃BN₇O₃ (M+1)⁺: m/z = 466,3; determinada: 466,2.

Passo 4: Trifluoroacetato de 5-[3-(cianometil)-3-(3,3'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-N-isopropilpirazino-2-carboxamida

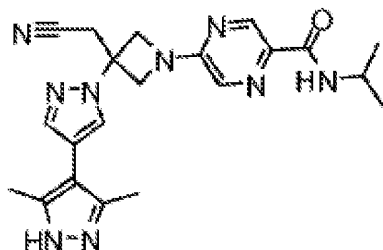
Este composto foi preparado utilizando procedimentos análogos aos descritos para a síntese do Exemplo 4, Passo 6 a partir de 4-bromo-3-metil-1H-pirazole e 5-{3-(cianometil)-3-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-isopropilpirazino-2-carboxamida. LCMS calculada para C₂₁H₂₆N₉O (M+1)⁺: m/z = 420,2; determinada: 420,1.

Exemplo 7. 4-[3-(Cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida



Uma mistura de 4-{3-(cianometil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]-azetidín-1-il}-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (329 mg, 0,610 mmol, do Exemplo 4, passo 5), 4-bromo-3,5-dimetil-1*H*-pirazole (206 mg, 1,18 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (110 mg, 0,098 mmol) e carbonato de sódio (320 mg, 3,0 mmol) em 1,4-dioxano (10 mL)/água (5 mL) foi purgada com azoto e agitada a 110°C durante 1 h. A mistura reaccional foi diluída com EtOAc, lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio e concentrada. O resíduo foi primeiro purificado com gel de sílica (eluindo com 0-100% de EtOAc/hexanos seguido por 10% metanol/diclorometano) e depois por LCMS preparativa (coluna XBridge C18, eluindo com um gradiente de acetonitrilo/água contendo 0,1% de hidróxido de amónio, a um caudal de 60 mL/min) para dar o produto desejado (30 mg, 9,7%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,17 (1H, s), 8,45 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 8,10 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,34 (1H, m), 6,61 (1H, s), 4,77 (1H, m), 4,62 (2H, d, *J* = 9,0 Hz), 4,39 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 3,64 (2H, s), 2,22 (6H, s), 1,31 (6H, d, *J* = 7,0 Hz) ppm. LCMS calculada para C₂₃H₂₃F₅N₇O (M+H)⁺: *m/z* = 508,2; determinada: 508,0.

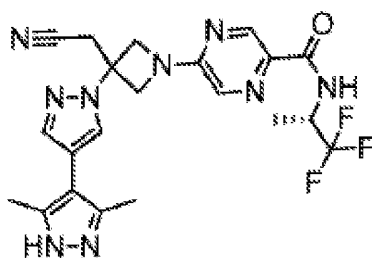
Exemplo 8. 5-[3-(Cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-*N*-isopropilpirazino-2-carboxamida



Uma mistura de ácido 5-{3-(cianometil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-*N*-isopropilpirazino-2-carboxamida (256 mg, 0,567 mmol, do Exemplo 2, passo 2), 4-bromo-3,5-dimetil-1*H*-pirazole (119 mg; 0,681 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilfenil-2-il)fosfina-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paládio (1:1) (67 mg, 0,085 mmol) e carbonato de cézio (550 mg, 1,7 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL)/água (1 mL) foi purgada com azoto três vezes. A reação foi aquecida a 53°C durante 2 h. A mistura foi diluída com EtOAc, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e concentrada. O resíduo resultante foi purificado primeiro em gel de sílica (eluindo com 0-100% de EtOAc/hexanos seguido por 10% de metanol/diclorometano) e depois por LCMS preparativa (coluna XBridge C18, eluindo com um gradiente de acetonitrilo/água contendo 0,1% de hidróxido de amónio, a um caudal de 60 mL/min) para dar o produto desejado (0,1 g, 40%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (1H, d, *J* = 1,5 Hz), 8,12 (1H, s), 8,06 (1H, d, *J* =

8,0 Hz), 7,96 (1H, d, $J = 1,0$ Hz), 7,71 (1H, s), 4,72 (2H, d, $J = 9,5$ Hz), 4,49 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 4,08 (1H, m), 3,68 (2H, s), 2,22 (6H, s), 1,16 (6H, d, $J = 6,5$ Hz) ppm. LCMS calculada para $C_{21}H_{26}N_9O$ (M+H)⁺: $m/z = 420,2$; determinada: 420,0.

Exemplo 9. Trifluoroacetato de 5-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazino-2-carboxamida



*Passo 1. Cloridrato de [3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-3-il]acetonitrilo*

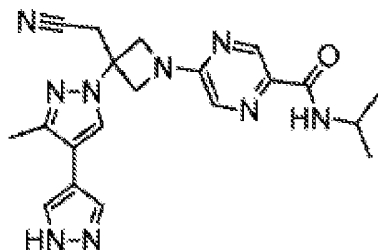
Uma mistura de 3-(cianometil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]-azetidino-1-carboxilato de *terc*-butilo (381 mg, 0,981 mmol, do Exemplo 1, passo 2), 4-bromo-3,5-dimetil-1*H*-pirazole (206 mg, 1,18 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (110 mg, 0,098 mmol) e carbonato de sódio (310 mg, 2,9 mmol) em 1,4-dioxano (10 mL) e água (5 mL) foi purgada com N_2 e agitada a 110°C durante 2 h. A mistura reaccional foi filtrada, diluída com EtOAc e depois lavada com água. A camada orgânica foi concentrada e purificada em gel de

sílica (eluindo com 0-100% de EtOAc/hexanos seguido por 0-10% de MeOH/diclorometano) para dar 3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidino-1-carboxilato de *terc*-butilo (90 mg, 26%). LCMS calculada para C₁₈H₂₅N₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 357,2; determinada: 357,2. Este intermediário foi tratado com cloreto de hidrogénio 4,0 M em dioxano (1,2 mL, 4,9 mmol) em cloreto de metileno (1 mL) à t.a. durante 2 h. A mistura foi evaporada até à secura para dar o produto desejado. LCMS calculada para C₁₃H₁₇N₆ (M+H)⁺: m/z = 257,1; determinada: 257,1.

Passo 2. Trifluoroacetato de 5-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidino-1-il]-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazino-2-carboxamida

Uma mistura de cloridrato de [3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il) azetidino-3-il]acetonitrilo (13 mg, 0,039 mmol), 5-cloro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazino-2-carboxamida (11 mg, 0,043 mmol, do Exemplo 1, passo 4) e *N,N*-diisopropiletilamina (28 µL, 0,16 mmol) em álcool *terc*-butílico (1 mL) foi aquecida a 100°C durante 2 h. Após arrefecimento, a mistura foi diluída com MeOH e purificada por LCMS preparativa (pH = 2 condições) para dar o produto desejado como sal de TFA (4,1 mg, 22%). LCMS calculada para C₂₁H₂₃F₃N₉S (M+H)⁺: m/z = 474,2; determinada: 474,0.

Exemplo 10. Trifluoroacetato de 5-[3-(cianometil)-3-(3-metil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidino-1-il]-*N*-

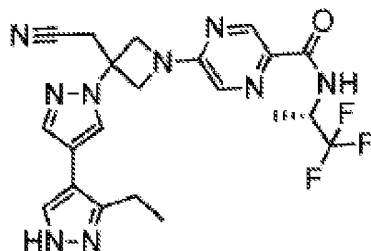
isopropilpirazino-2-carboxamida*Passo 1: 4-bromo-1H-pirazole-1-carboxilato de terc-butilo*

Este composto foi preparado utilizando procedimentos análogos aos descritos para a síntese do Exemplo 1, Passo 6 a partir de 4-bromo-1H-pirazole. LCMS calculada para $C_4H_4BrN_2O_2$ ($M-55$)⁺: $m/z = 191,0$; determinada: 190,9

Passo 2: Trifluoroacetato de 5-[3-(cianometil)-3-(3-metil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-N-isopropilpirazino-2-carboxamida

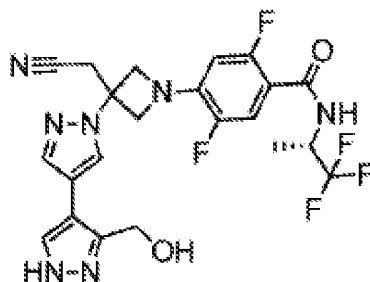
Este composto foi preparado como sal de TFA por utilização de procedimentos análogos aos descritos para a síntese do Exemplo 4, Passo 6 a partir de 4-bromo-1H-pirazole-1-carboxilato de etilo e 5-{3-(cianometil)-3-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-isopropilpirazino-2-carboxamida. LCMS calculada para $C_{20}H_{24}N_9O$ ($M+1$)⁺: $m/z = 406,2$; determinada: 406,1.

Exemplo 11. Trifluoroacetato de 5-[3-(cianometil)-3-(3'-etil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazino-2-carboxamida



Este composto foi preparado como sal de TFA, utilizando procedimentos análogos aos descritos para a síntese do Exemplo 4, Passo 6 a partir de 5-{3-(cianometil)-3-[4-(4,4,5,5 tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)]azetidín-1-il}-*N*-il-1*H*-pirazol-1-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]pirazino-2-carboxamida (Exemplo 1, Passo 5) e 4-bromo-3-etil-1*H*-pirazole. LCMS calculada para C₂₁H₂₃F₃N₉O (M+1)⁺: m/z = 474,2; determinada: 474,0.

Exemplo 12. Trifluoroacetato de 4-{3-(cianometil)-3-[3'-(hidroximetil)-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il]azetidín-1-il}-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida



Passo 1: (4-Bromo-1H-pirazol-5-il)metanol

Adicionou-se tetra-hidrobórato de sódio (0,13 g, 3,4 mmol) a uma solução de 4-bromo-1H-pirazole-5-carbaldeído (0,30 g, 1,7 mmol, de Maybridge) em tetra-hidrofurano (5 mL). A mistura reaccional foi agitada a 50°C durante 1 h. A mistura reaccional foi desactivada com NaHCO₃ aquoso e extraída com acetato de etilo (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas a pressão reduzida para dar o produto em bruto que foi utilizado directamente no passo reaccional seguinte sem purificação adicional. LCMS calculada para C₄H₆BrN₂O (M+1)⁺: m/z = 177,0; determinada: 176,9.

Passo 2: Trifluoroacetato de 4-{3-(cianometil)-3-[3'-(hidroximetil)-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il]azetidin-1-il}-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida

Este composto foi preparado como sal de TFA por utilização de procedimentos análogos aos descritos para a síntese do Exemplo 4, Passo 6 a partir de 4-{3-(cianometil)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida e (4-bromo-1H-pirazol-3-il)metanol. LCMS calculada para C₂₂H₂₁F₅N₇O₂ (M+1)⁺: m/z = 510,2; determinada: 510,0.

Cc1c[nH]n1-c2cc(CO)n[nH]2C3CC(C#N)N3c4cc(F)c(cc4F)C(=O)N[C@@H](F)C(F)F

A um frasco de microondas adicionou-se álcool isopropílico (10 mL), 4-bromo-1*H*-pirazole-3-carboxilato de etilo (de ChemBridge) (788 mg, 3,60 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (48,9 µL, 0,327 mmol) e 4-[3-(cianometileno)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (do Exemplo 4 passo 4, 1,13 g, 3,27 mmol). A mistura reaccional foi agitada a 80°C durante 2 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia "flash" (eluindo com 0-35% de acetato de etilo em hexanos) para dar o produto desejado como uma espuma branca. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,61 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 12,5 e 6,3 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J* = 11,9 e 7,3 Hz, 1H), 4,76 (dt, *J* = 15,5 e

7,8 Hz, 1H), 4,61 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,32 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 1,31 (m, 6H) ppm. LCMS calculada para $C_{21}H_{20}BrF_5N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 564,1; determinada: 563,8.

Passo 2. 1-{3-(Cianometil)-1-[2,5-difluoro-4-({[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}carbonil)fenil]azetidin-3-il}-3'-metil-1H,1'H-4,4'-bipirazole-3-carboxilato de etilo

Um frasco de microondas foi carregado com álcool *terc*-butílico (1,2 mL) e água (1,2 mL), fluoreto de cério (683 mg, 4,50 mmol), 4-bromo-1-{3-(cianometil)-1-[2,5-difluoro-4-({[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}-carbonil)fenil]azetidin-3-il}-1H-pirazole-3-carboxilato de etilo (725 mg, 1,28 mmol) e 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (401 mg, 1,93 mmol), seguido por Pd-127 (49 mg, 0,064 mmol) (de Johnson Mathew). A mistura reaccional foi aquecida a 85°C durante 48 h. A reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com água e acetato de etilo. A camada aquosa foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia "flash" (eluindo com 30-100% de acetato de etilo em hexanos) para dar o produto desejado como um óleo. LCMS calculada para $C_{25}H_{25}F_5N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 566,2; determinada: 566,0.

Passo 3. 4-{3-(Cianometil)-3-[3-(hidroximetil)-3'-metil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il]azetidin-1-il}-2,5-difluoro-N-

[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida

A uma solução de acetato de 1-{3-(cianometil)-1-[2,5-difluoro-4-({[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino}-carbonil)fenil]azetidín-3-il}-3-metil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazole-3-carboxilato de etilo (35 mg, 0,062 mmol) em THF (0,5 mL) adicionou-se tetra-hidrobórato de lítio 2,0 M em THF (0,12 mL, 0,25 mmol). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reacção foi lentamente desactivada com água. A camada aquosa foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi concentrada. O resíduo resultante foi purificado por LCMS preparativa (coluna XBridge C18, eluindo com um gradiente de acetonitrilo/água contendo hidróxido de amónio a 0,1%, a um caudal de 60 mL/min) para dar o produto desejado. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79-7,68 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 4,99-4,89 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,45 (dd, *J* = 8,9 e 2,0 Hz, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,41 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). LCMS calculada para C₂₃H₂₃F₅N₇O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 524,2; determinada: 524,0.

Exemplo 14. Sal do ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (Procedimento 1)

A 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1S)-2,2,2-

trifluoro-1-metiletil]benzamida (24,8 mg, 0,0489 mmol) adicionou-se etanol (0,3 mL) e a mistura foi agitada para formar uma solução límpida. Adicionou-se ácido fosfórico em isopropanol (0,064 mL, 1 M, 0,064 mmol, 1,3 eq.) e a mistura foi agitada durante 2 minutos para formar uma suspensão. Esta suspensão foi em seguida agitada continuamente de um dia para o outro. Esta mistura foi filtrada e o bolo de filtração foi lavado com éter terc-butil metílico (MTBE). O bolo de filtração foi seco ao ar para dar o sal em epígrafe (26,3 mg, 88,9%). O padrão de difracção de raios X de pós (XRPD) foi determinado para o sal do ácido fosfórico e está apresentada na Figura 1. Uma lista de picos 2-teta está apresentada na Tabela 2 adiante.

Tabela 2

2 Teta	Altura	H%
6,848	841	64,7
8,225	135	10,4
11,778	214	16,5
12,854	378	29,1
13,577	543	41,7
14,741	157	12,1
15,967	589	45,3
16,557	1061	81,6
17,425	216	16,6
18,021	299	23
19,907	1139	87,6
20,791	1300	100
21,267	248	19,1
22,556	168	12,9
23,77	949	73
24,667	716	55,1
25,698	913	70,2
26,159	434	33,4
27,392	140	10,8
28,647	199	15,3
29,667	251	19,3
30,411	333	25,6

31,213	141	10,9
32,115	84	6,5
32,893	170	13,1
33,572	109	8,4
34,449	108	8,3
35,264	82	6,3
35,741	78	6
36,709	170	13,1
37,381	103	7,9
38,828	63	4,9
39,443	117	9
40,559	88	6,8
41,227	88	6,8
43,396	61	4,7
44,1	90	6,9

Exemplo 15. Sal do ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (Procedimento 2)

A 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (24,6 mg, 0,0485 mmol) adicionou-se acetonitrilo (0,3 mL) e a mistura foi agitada para formar uma solução límpida. Adicionou-se ácido fosfórico em isopropanol (0,063 mL, 1 M, 0,063 mmol, 1,3 eq.) e a mistura foi agitada durante 2 h para formar uma suspensão, que foi em seguida agitada continuamente de um dia para o outro. Esta mistura foi filtrada e o bolo de filtração lavado com MTBE. O bolo de filtração foi seco ao ar para dar o sal em epígrafe (26,27 mg, 89,5%). O padrão de XRPD foi determinado para o sal do ácido fosfórico e está apresentado na Figura 2. A lista de picos 2-teta está

apresentada na Tabela 3 adiante.

Tabela 3

2 Teta	Altura	H%
6,884	499	54,1
8,305	90	9,7
11,868	165	17,9
12,945	302	32,8
13,685	411	44,6
14,831	125	13,6
16,116	368	40
16,656	818	88,8
17,528	184	19,9
18,135	278	30,1
20,003	845	91,7
20,898	921	100
21,335	178	19,3
22,409	139	15,1
22,701	135	14,6
23,894	711	77,2
24,796	535	58,1
25,821	778	84,4
26,266	245	26,6
27,483	122	13,2
28,742	160	17,4
29,761	208	22,6
30,539	237	25,7
31,331	111	12
32,176	55	5,9
33,026	134	14,5
33,714	88	9,5
34,542	69	7,5
35,263	60	6,5
35,829	48	5,3
36,838	108	11,8
37,369	64	7
38,956	53	5,8
39,631	89	9,7
40,7	75	8,2
41,298	71	7,7
43,504	54	5,9
44,228	76	8,3

Exemplo 16. Sal do ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (Procedimento 3)

A 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (98,93 mg, 0,195 mmol) adicionou-se isopropanol (1,23 mL) e a mistura foi agitada para formar uma solução límpida. Adicionou-se ácido fosfórico em isopropanol (0,273 mL, 1 M, 0,273 mmol, 1,4 eq.) e a mistura agitada durante 1 h a 70°C para formar uma suspensão. Esta suspensão foi em seguida arrefecida até à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. Esta mistura foi filtrada e o bolo de filtração lavado com MTBE. O bolo de filtração foi seco ao ar para dar o sal em epígrafe (109,1 mg, 92,4%). O padrão de XRPD foi determinado para o sal do ácido fosfórico e está apresentado na Figura 3. A lista de picos 2-teta é fornecida na Tabela 4 a seguir.

Tabela 4

2 Teta	Altura	H%
6,856	1268	100
8,237	133	10,5
11,765	209	16,5
12,859	343	27
13,596	472	37,2
14,74	127	10
15,931	403	31,8
16,569	912	72
17,425	177	13,9
17,964	80	6,3

2 Teta	Altura	H%
18,495	117	9,2
19,926	876	69
20,783	865	68,2
21,274	197	15,6
22,561	152	12
23,727	634	50
24,637	370	29,2
25,706	443	35
26,157	290	22,9
27,597	117	9,3
28,627	120	9,5
29,682	151	11,9
30,389	186	14,6
31,186	103	8,1
32,128	55	4,3
32,872	98	7,7
33,483	72	5,7
34,435	87	6,8
35,257	42	3,3
35,742	56	4,4
36,667	95	7,5
37,413	84	6,7
39,574	56	4,4
41,182	60	4,8
44,124	64	5

Exemplo 17. Sal do ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (Procedimento 4)

Passo 1. Sal do ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (em bruto)

A uma solução límpida de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1H,1'H-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-

2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (405,0 g, 798,1 mmol) em metanol (520,0 mL) e isopropanol (2550,0 mL) a 50°C adicionou-se uma solução aquosa de ácido fosfórico a 85% (119,65 g, 1037,8 mmol) em isopropanol (120,0 mL) ao longo de 18 minutos para formar uma suspensão. A suspensão resultante foi agitada a 50°C durante 1 h. Adicionou-se então *n*-heptano (4050,0 mL) à suspensão ao longo de 40 min, enquanto se mantinha a temperatura interna da mistura entre 46-53°C. Após a adição de *n*-heptano, a suspensão foi gradualmente arrefecida até à temperatura ambiente e agitada à temperatura ambiente durante 19 h. Os sólidos foram depois recolhidos por filtração, lavados com uma mistura de isopropanol e *n*-heptano (3:10 em volume, 2 x 700 mL), seguidos por *n*-heptano (3 x 550 mL) e secos em vácuo à temperatura ambiente para dar o produto em bruto sal do ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)-azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (434,6 g, 89,9% de rendimento).

*Passo 2. Sal do ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (purificado)*

A um frasco de fundo redondo de 22 L equipado com agitação mecânica e um termopar revestido com Teflon adicionou-se sal do ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-

(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida do Passo 1 (958,3 g, 1,583 mmol) e metanol (MeOH, 9583,0 mL) à temperatura ambiente. A suspensão resultante foi aquecida a 50°C para se obter uma solução límpida cor de laranja clara. A solução foi filtrada, transferida de volta ao balão de 22 L e aquecida a refluxo para destilar o metanol (4793 g, 6090 mL) ao longo de 70 min. Adicionou-se depois isopropanol (7700 mL) ao balão durante 30 minutos, mantendo a temperatura da solução entre 50 a 65°C. Depois de completada a adição de isopropanol, adicionou-se *n*-heptano (14400 mL) em porções, mantendo uma destilação suave da mistura de solvente (MeOH, IPA e *n*-heptano) ao longo de 2,5 h. Um total de 10,818 g (15000 mL) da mistura de solvente foi removido por destilação. A suspensão resultante foi gradualmente arrefecida até à temperatura ambiente e agitada à temperatura ambiente durante 17 h. Os sólidos foram recolhidos por filtração, lavados com uma mistura de isopropanol e *n*-heptano (1:5 em volume, 3000 mL), seguida por *n*-heptano (3 x 4000 mL) e secos em vácuo à temperatura ambiente para dar o composto em epígrafe como um pó esbranquiçado cristalino (925,7 g, 96,6% de rendimento).

Demonstrou-se que o sal do ácido fosfórico é um sal 1:1 por ¹H NMR e a cristalinidade foi confirmada por XRPD. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,35 (s largo, 4H), 8,50 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,34 (dd, *J* = 12,5, 6,4 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* = 12,0, 7,4 Hz, 1H),

4,86-4,69 (m, 1H), 4,61 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 4,38 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,30 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 162,8, 156,7 (d, $J_{\text{CF}} = 246,5$ Hz), 146,9 (d, $J_{\text{CF}} = 236,1$ Hz), 141,6 (dd, $J_{\text{CF}} = 13,0, 11,7$ Hz), 140,3, 138,3, 125,8 (q, $J_{\text{CF}} = 281,8$ Hz), 125,6, 117,2, 116,4 (dd, $J_{\text{CF}} = 22,3, 4,6$ Hz), 115,1, 111,3 (dd, $J_{\text{CF}} = 15,7, 5,8$ Hz), 107,7, 102,0 (dd, $J_{\text{CF}} = 29,5, 4,5$ Hz), 62,3, 57,7, 57,7, 45,8 (q, $J_{\text{CF}} = 30,5$ Hz), 27,0, 13,3 (d, $J_{\text{CF}} = 1,7$ Hz), 11,7. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{N}_7\text{O}$ (MW 507,46 calc.); LCMS: (EI) m/e 508,1 (M^+H). A DSC mostrou um pico de fusão agudo a cerca de 227,62°C (início a 224,45°C), como ilustrado na Figura 4A. O composto em epígrafe mostrou uma perda de peso de 0,129% até 200°C como ilustrado na Figura 4B. O padrão de XRPD foi determinado para o sal do ácido fosfórico e está apresentado na Figura 4C. Uma lista de picos 2-teta está apresentada na Tabela 5 adiante.

Tabela 5

2 Teta	Altura	H%
6,805	8160	100
7,278	56	0,7
8,164	230	2,8
11,065	68	0,8
11,685	1060	13
12,798	260	3,2
13,512	920	11,3
14,667	110	1,3
15,923	686	8,4
16,49	2186	26,8
17,022	236	2,9
17,292	111	1,4
17,991	137	1,7
18,448	703	8,6
19,827	1407	17,2
20,677	2119	26
21,236	199	2,4

2 Teta	Altura	H%
22,079	275	3,4
22,421	406	5
23,592	2119	26
24,635	424	5,2
25,317	296	3,6
25,64	674	8,3
26,161	363	4,5
27,284	94	1,2
27,989	198	2,4
28,628	118	1,4
29,63	135	1,7
30,419	455	5,6
32,099	60	0,7
32,832	148	1,8
33,346	166	2
34,436	447	5,5
35,711	117	1,4
36,719	295	3,6
37,349	135	1,7
38,802	53	0,6
39,585	108	1,3
40,565	64	0,8
41,224	260	3,2
42,44	68	0,8

Exemplo 18. Sal do ácido clorídrico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (Procedimento 1)

A 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (97,64 mg, 0,192 mmol) adicionou-se 2-butanol (1,2 mL) e a mistura foi agitada durante 2 min para dar uma solução límpida. Adicionou-se ácido clorídrico em isopropanol/acetato de isopropilo (0,29 mL, 1 M em IPA/IPAc a partir de HCl 3,7 M em IPAc, 0,29

mmol, 1,5 eq.) para dar uma solução límpida. Esta solução foi agitada durante 6 minutos para formar uma suspensão. Esta suspensão foi em seguida agitada à temperatura ambiente durante 5 h. A suspensão foi em seguida filtrada e o bolo de filtração foi lavado com MTBE. O bolo de filtração foi seco em vácuo durante 12 h a 45-50°C para dar o sal em epígrafe (97,8 mg, 93,4%). A DSC mostrou um pico de fusão agudo a cerca de 213,07°C (início a 209,22°C), como ilustrado na Figura 5A. O composto em epígrafe mostrou um perda de peso de 4,635% até cerca de 210°C como ilustrado na Figura 5B. O padrão de XRPD foi determinado para o sal do ácido clorídrico e está apresentado na Figura 5C. Uma lista de picos 2-teta está apresentada na Tabela 6 adiante.

Tabela 6

2 Teta	Altura	H%
7,067	208	38
12,234	289	53
13,716	308	56,4
14,48	133	24,4
14,784	295	54
15,459	289	52,9
16,259	181	33,1
16,609	359	65,7
17,121	347	63,5
19,486	129	23,5
20,439	147	27
21,259	95	17,4
22,865	223	40,8
23,857	335	61,3
24,771	546	100
25,704	204	37,4
26,496	284	51,9
27,429	334	61,1
28,354	194	35,6
28,71	106	19,3

2 Teta	Altura	H%
31,472	70	12,8
31,84	117	21,4
34,09	117	21,5
40,551	58	10,6
41,48	75	13,8
44,075	53	9,7

Exemplo 19. Sal do ácido clorídrico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (Procedimento 2)

A 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (52,12 mg, 0,103 mmol) adicionou-se isopropanol (0,5 mL) e a mistura foi agitada durante 3 minutos para formar uma solução límpida. Adicionou-se então ácido clorídrico em isopropanol/acetato de isopropilo (0,144 mL, 1 M em IPA/IPAc a partir de HCl 3,7 M em IPAc, 0,144 mmol, 1,4 eq.), resultando numa solução límpida. Esta solução límpida foi agitada durante 6-8 minutos para formar uma suspensão. Esta suspensão foi em seguida agitada à temperatura ambiente durante 5 h. A suspensão foi depois filtrada e o bolo de filtração foi lavado com MTBE. O bolo de filtração foi seco ao ar para dar o sal em epígrafe (51,2 mg, 91,6%). O padrão de XRPD foi determinado para o sal o ácido clorídrico e está apresentado na Figura 6. Uma lista de picos 2-teta está apresentada na Tabela 7 adiante.

Tabela 7

2 Teta	Altura	H%
6,967	164	47,1
12,082	267	76,8
13,388	202	58
13,71	150	43,1
14,831	101	29,1
15,438	97	27,9
16,243	174	50,1
16,634	348	100
16,97	189	54,2
17,576	76	21,8
19,672	96	27,5
20,758	141	40,6
21,163	94	27,1
22,879	110	31,7
23,928	115	33
24,735	128	36,8
25,097	149	42,9
26,444	120	34,4
26,767	112	32,2
27,416	147	42,3
28,344	105	30,2
28,686	105	30,2
29,508	58	16,7
30,156	67	19,2
31,853	50	14,3
41,126	44	12,7

Exemplo 20. Sal do ácido bromídrico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida

A 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (54,74 mg, 0,108 mmol) adicionou-se isopropanol (0,6 mL) e a mistura foi agitada durante 3 min para dar uma solução límpida. Adicionou-se ácido bromídrico em isopropanol/água (0,151 mL, 1 M de

IPA/água a partir de HBR a 48% em água, 0,144 mmol, 1,4 eq.), resultando numa solução límpida que foi então agitada durante cerca de 8 minutos para formar uma suspensão. Esta suspensão foi agitada à temperatura ambiente durante 5 h. A suspensão foi depois filtrada e o bolo de filtração foi lavado com MTBE. O bolo de filtração foi seco ao ar para dar o sal em epígrafe (53,12 mg, 83,7%). A DSC mostrou um pico de fusão agudo a cerca de 203,19°C (início a 199,26°C) como ilustrado na Figura 7A. O composto em epígrafe mostrou apenas uma ligeira perda de peso até cerca de 100°C como ilustrado na Figura 7B. O padrão de XRPD foi determinado para o sal do ácido bromídrico e está apresentado na Figura 7C. Uma lista de picos 2-teta está apresentada na Tabela 8 adiante.

Tabela 8

2 Teta	Altura	H%
7,007	254	36,6
12,179	139	20,1
12,445	116	16,8
13,468	86	12,4
14,377	297	42,9
15,042	65	9,4
15,622	192	27,6
16,211	140	20,1
17,051	281	40,5
17,407	87	12,5
18,5	62	8,9
19,583	121	17,5
20,222	308	44,4
21,104	347	50
22,821	376	54,2
23,484	338	48,8
23,663	137	19,8
24,279	137	19,8
24,889	693	100
25,425	171	24,7

2 Teta	Altura	H%
25,99	76	11
26,62	203	29,3
27,095	330	47,6
27,483	116	16,7
28,208	382	55,1
28,572	159	22,9
29,801	134	19,3
30,33	89	12,8
31,278	160	23
31,971	66	9,5
33,731	118	17,1
34,608	103	14,8
35,638	68	9,8
36,746	111	16
38,497	72	10,3
39,297	112	16,2
40,476	98	14,2
41,364	169	24,4
43,37	68	9,8
43,804	60	8,7

Exemplo 21. Sal do ácido sulfúrico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (Procedimento 1)

A 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (47 mg, 0,103 mmol) adicionou-se isopropanol (0,5 mL) e a mistura foi agitada durante 3 min para dar uma solução límpida. Adicionou-se ácido sulfúrico em isopropanol (0,5 M em IPA a partir de ácido sulfúrico a 98%, 0,051 mmol, 0,55 eq.), resultando numa solução límpida que foi depois agitada durante 6-8 minutos para formar uma suspensão. Esta suspensão foi depois agitada à temperatura ambiente durante 5 h. A

suspensão foi depois filtrada e o bolo de filtração foi lavado com MTBE. O bolo de filtração foi seco ao ar para dar o sal em epígrafe (18,84 mg, 33,6%). A DSC mostrou dois picos endotérmicos a 136,16°C e 146,97°C (início a 122,15°C) e uma endotermia acentuada a 259,16°C (início a 255,09°C), como ilustrado na Figura 8A. O padrão de XRPD foi determinado para o sal do ácido sulfúrico e está apresentado na Figura 8B. Uma lista de picos 2-teta está apresentada na Tabela 9 adiante.

Tabela 9

2 Teta	Altura	H%
3,742	151	18,4
7,322	228	27,7
9,892	93	11,3
12,57	74	9
13,642	56	6,8
14,713	341	41,4
16,307	81	9,8
17,412	60	7,3
18,978	125	15,2
19,628	823	100
20,982	73	8,9
21,256	212	25,8
22,041	66	8
24,625	691	84
25,902	66	8
26,529	123	15
27,083	174	21,1
28,18	175	21,2
30,706	91	11,1
32,369	53	6,4
34,766	96	11,6
38,298	50	6
38,663	74	9
42,485	48	5,8

Exemplo 22. Sal do ácido sulfúrico de 4-[3-(cianometil)-3-

**(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-
2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida
(Procedimento 2)**

A 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida (27,91 mg, 0,055 mmol) adicionou-se isopropanol (0,5 mL) para formar uma solução límpida. Adicionou-se ácido sulfúrico em água (1,0 M, 0,06 mmol, 1,09 eq.) e a mistura resultante foi agitada para formar uma suspensão. Esta suspensão foi aquecida até 60°C e agitada para se obter uma solução límpida. A solução foi arrefecida até à temperatura ambiente e agitada continuamente de um dia para o outro. A mistura resultante foi filtrada e o bolo de filtração foi lavado com MTBE. O bolo de filtração foi então seco para dar o sal em epígrafe. O padrão de XRPD foi determinado para o sal do ácido sulfúrico e está apresentado na Figura 9. Uma lista de picos 2-teta está apresentada na Tabela 10 adiante.

Tabela 10

2 Teta	Altura	H%
4,843	191	22,5
7,313	218	25,8
9,856	116	13,7
12,556	95	11,2
13,61	57	6,8
14,703	361	42,6
15,261	64	7,5
16,309	147	17,3
18,941	149	17,6
19,611	847	100
20,952	113	13,3
21,242	241	28,4

2 Teta	Altura	H%
21,708	100	11,8
24,609	620	73,2
26,513	130	15,3
27,026	126	14,8
28,19	167	19,7
30,659	86	10,1
32,346	60	7
34,711	108	12,7
38,597	82	9,7
41,082	55	6,4
42,435	43	5,1

Exemplo A: Ensaio *in vitro* de quinase JAK

Os compostos aqui descritos foram testados quanto à actividade inibidora 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 de JAK3 (a.a. 781-1124) humanas com um marcador His N-terminal foram expressos utilizando baculovírus em células de insecto e purificados. A actividade catalítica de JAK1, JAK2 ou JAK3 foi doseada por medição da fosforilação de um péptido biotinilado. O péptido fosforilado foi detectado por fluorescência homogénea resolvida no tempo (HTRF). As IC₅₀ de compostos foram determinadas para cada quinase nas reacções de 40 microL que contêm a enzima, ATP e péptido 500 nM em tampão Tris 50 mM (pH 7,8) com NaCl 100 mM, DTT 5 mM e 0,1 mg/mL (0,01%) de BSA. Para determinações da IC₅₀ 1 mM, a concentração de ATP nas reacções foi de 1 mM. As reacções foram realizadas à temperatura ambiente durante 1 hora e depois paradas com 20 µL de EDTA 45 mM, SA-APC 300

nM, Eu-Py20 6 nM em tampão de ensaio (Perkin Elmer, Boston, MA). A ligação ao anticorpo marcado com Európio foi realizada durante 40 minutos e o sinal de HTRF foi medido num leitor de placas Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA). Ver Tabela 11 para os dados relacionados com os compostos dos exemplos.

Tabela 11. Dados da IC₅₀ para o ensaio da enzima JAK (em ATP 1 mM)

Exemplo N°	IC ₅₀ de JAK1 (nM) *	IC ₅₀ de JAK2 (nM) *	JAK2/JAK/1
1	+	++++	> 10
2	+	++	> 10
3	+	+++	> 10
4	+	++	> 10
5	++	+++	> 10
6	+	+++	> 10
7	+	++	> 10
8	+	++	> 10
9	+	++	> 10
10	++	+++	
11	++	+++	
12	++	+++	
13	+	+++	> 10
17	+	++	> 10
* 300 nM ou menos (+); > 300 nM a 1000 nM (++); > 1000 nM (+++); > 700 nM (++++)			

Exemplo B: Ensaio celulares

As linhas celulares de cancro dependentes de citocinas e, portanto, da transdução de sinais JAK/STAT, para o crescimento, podem ser plaqueadas a 6000 células por poço (formato de placa com 96 poços) em RPMI 1640, FBS a 10% e 1 ng/mL da citocina apropriada. Os compostos podem

ser adicionados às células em DMSO/meio (concentração final de DMSO de 0,2%) e incubadas durante 72 horas a 37°C, 5% de CO₂. O efeito do composto sobre a viabilidade celular é avaliado utilizando o ensaio de viabilidade celular luminescente CellTiter-Glo (Promega) seguido por quantificação num TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA). Os potenciais efeitos inespecíficos dos compostos são medidos em paralelo utilizando uma linha celular não dirigida por JAK com a mesma leitura do ensaio. Todas as experiências são tipicamente realizadas em duplicado.

As linhas celulares acima referidas também podem ser utilizadas para examinar os efeitos dos compostos sobre a fosforilação das quinases JAK ou potenciais substratos a jusante como as proteínas STAT, Akt, Shp2 ou Erk. Estas experiências podem ser realizadas na sequência de uma dieta de citocina de um dia para o outro, seguida por uma breve pré-incubação com o composto (2 horas ou menos) e estimulação da citocina de aproximadamente 1 hora ou menos. As proteínas são depois extraídas das células e analisadas por técnicas familiares aos especialistas na matéria, incluindo transferência Western ou ELISA utilizando anticorpos que podem diferenciar entre proteína fosforilada e total. Estas experiências podem utilizar células normais ou de cancro para investigar a actividade dos compostos sobre a biologia de sobrevivência de células tumorais ou sobre mediadores de doenças inflamatórias. Por exemplo, no que diz respeito a estas últimas, citocinas como IL-6, IL-12, IL-23 ou IFN podem ser utilizadas para

estimular a activação de JAK resultando na fosforilação de proteína(s) STAT e potencialmente em perfis transcricionais (avaliados pela tecnologia de matriz ou qPCR) ou produção e/ou secreção de proteínas, como IL-17. A aptidão dos compostos para inibir estes efeitos mediados por citocinas pode ser medida utilizando técnicas correntes para os especialistas na arte.

Os compostos da invenção também podem ser testados em modelos celulares concebidos para avaliar a sua potência e actividade contra JAK mutantes, por exemplo, a mutação JAK2V617F encontrada em doenças proliferativas mielóides. Estas experiências utilizam frequentemente as células dependentes de citocinas de linhagem hematológica (por exemplo, BAF/3) em que as quinases JAK de tipo selvagem ou mutantes são expressas ectopicamente (James, C. *et al.*, *Nature* 434:1144-1148 ; Staerk, J. *et al.* *JBC* 280: 41893-41899). Os pontos finais incluem os efeitos dos compostos na sobrevivência, proliferação celular e proteínas JAK, STAT, Akt ou Erk fosforiladas.

Alguns dos compostos da presente invenção podem ser avaliados quanto à sua actividade de inibição da proliferação de células T. Esse ensaio pode ser considerado um ensaio de proliferação dirigido por uma segunda citocina (isto é JAK) e também um ensaio simplista de supressão imune ou inibição da activação imunitária. A seguinte é uma breve descrição de como essas experiências podem ser realizadas. Células mononucleares de sangue

periférico (PBMCs) são preparadas a partir de amostras de sangue humano inteiro usando o método de separação Ficoll Hypaque e células T (fracção 2000) podem ser obtidas a partir de PBMCs por elutriação. Células T humanas isoladas de fresco podem ser mantidas em meio de cultura (RPMI 1640 suplementado com 10% de soro fetal de bovino, 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 análise da proliferação celular estimulada por IL-2, as células T são tratadas primeiro com fito-hemaglutinina (PHA) numa concentração final de 10 µg/mL durante 72 horas. Após lavagem uma vez com PBS, 6000 células/poço foram semeadas em placas com 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 luminescentes CellTiter-Glo seguindo o protocolo sugerido pelo fabricante (Promega; Madison, WI).

Exemplo C: Eficácia antitumoral *in vivo*

Os compostos desta invenção podem ser avaliados em modelos de xenoenxerto de tumores humanos em murganhos imunocomprometidos. Por exemplo, uma variante tumorigénica da linha celular de plasmacitoma INA-6 pode ser utilizada para inocular murganhos SCID subcutaneamente (Burger, R. *et al.*, *J. Hematol.* 2:42-53, 2001). Os animais portadores de tumores podem depois ser divididos aleatoriamente em grupos

de tratamento com fármaco ou com veículo e diferentes doses de compostos podem ser administradas por qualquer número das vias usuais incluindo oral, i.p. ou perfusão contínua utilizando bombas implantáveis. O crescimento dos tumores é seguido ao longo do tempo utilizando uma craveira. Além disso, podem ser colhidas amostras de tumores em qualquer altura após o início do tratamento para análise como descrito acima (Exemplo B) para avaliar os efeitos dos compostos sobre a actividade de JAK e vias de sinalização a jusante. Além disso, a selectividade do ou dos compostos pode ser avaliada utilizando modelos de tumores de xenoenxertos que são activados por outras quinases conhecidas (por exemplo Bcr-Abl) como o modelo de tumor K562.

Exemplo D: Ensaio de resposta de hipersensibilidade retardada ao contacto em pele murina

Os compostos da invenção também podem ser testados quanto às suas eficácias (inibição de alvos JAK) no modelo de ensaio de hipersensibilidade retardada de murino activada por células T. A resposta de hipersensibilidade de tipo retardado (DTH) por contacto em pele murina é considerado como um modelo válido de dermatite de contacto clínica, e outras doenças imunes da pele mediadas por linfócitos T, como psoríase (*Immunol. Today* 1998 Jan; 19(1):37-44). A DTH murina partilha múltiplas características com a psoríase, incluindo o infiltrado imune, o aumento concomitante de citocinas

inflamatórias e a hiperproliferação de queratinócitos. Além disso, muitas classes de agentes que são eficazes no tratamento da psoríase em clínica também são inibidores eficazes da resposta DTH em murganhos (*Agents Actions* 1993 Jan; 38(1-2):116-21).

No Dia 0 e 1, murganhos Balb/c são sensibilizados com uma aplicação tópica, no seu abdômen rapado, com o antigénio 2,4-dinitro-fluorobenzeno (DNFB). No Dia 5, as orelhas são medidos quanto à espessura usando micrómetro de engenheiro. Esta medição é registada e utilizada como linha de base. Ambas as orelhas dos animais são então desafiadas por uma aplicação tópica de DNFB num total de 20 µL (10 µL no pavilhão auditivo interno e 10 µL no pavilhão auditivo externo) numa concentração de 0,2%. Vinte e quatro a setenta e duas horas após o desafio, as orelhas são medidas de novo. O tratamento com os compostos de teste é administrado ao longo das fases de sensibilização e de desafio (dia 1 ao dia 7) ou antes e durante a fase de desafio (geralmente na tarde do dia 4 ao dia 7). O tratamento dos compostos de teste (em diferentes concentrações) é administrado ou sistemicamente ou topicamente (aplicação tópica do tratamento nas orelhas). As eficácias dos compostos de teste são indicadas por uma redução do inchaço 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 murganhos são desafiados mas não sensibilizados (controlo negativo).

O efeito inibidor (inibição da activação das vias JAK-STAT) dos compostos de teste pode ser confirmado por análise imuno-histoquímica. A activação da(s) via(s) JAK-STAT resulta na formação e translocação de factores de transcrição funcionais. Além disso, o influxo de células imunes e o aumento da proliferação de queratinócitos também deve proporcionar alterações do perfil de expressão únicas na orelha que podem ser investigadas e quantificadas. Secções de orelha fixadas com formol e encastradas em parafina (colhidas após a fase de desafio no modelo DTH) são submetidas a análise imuno-histoquímica utilizando um anticorpo que interacciona especificamente com STAT3 fosforilada (clone 58E12, Cell Signaling Technologies). As orelhas de murganho são tratadas com compostos de teste, veículo ou dexametasona (um tratamento clinicamente eficaz para a psoríase), ou sem qualquer tratamento, no modelo DTH para comparações. Os compostos de teste e a dexametasona podem produzir alterações transcricionais semelhantes tanto qualitativamente como quantitativamente, e ambos os compostos de teste e dexametasona pode reduzir o número de células infiltrantes. Tanto a administração sistémica como a tópica dos compostos de teste pode produzir efeitos inibidores, isto é, redução no número de células infiltrantes e inibição das alterações transcricionais.

Exemplo E: Actividade anti-inflamatória in vivo

Os compostos desta invenção podem ser avaliados em modelos de roedores ou não roedores concebidos para replicar uma única ou um complexo de respostas a inflamação. Por exemplo, modelos de roedores da artrite podem ser utilizados para avaliar o potencial terapêutico dos compostos administrados preventivamente ou terapeuticamente. Estes modelos incluem, mas não estão limitados aos da artrite induzida por colagénio no murganho ou no rato, artrite induzida por adjuvante no rato e artrite induzida por anticorpo de colagénio.

Doenças auto-imunes, incluindo, mas não limitadas a esclerose múltipla, diabetes mellitus de tipo I, uveorretinite, tiroidite, miastenia grave, nefropatias de imunoglobulina, miocardite, sensibilização das vias respiratórias (asma), lúpus ou colite também pode ser utilizadas para avaliar o potencial terapêutico dos compostos da presente invenção. Estes modelos estão bem estabelecidos na comunidade de investigação e são familiares aos peritos na arte (*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., Humana Press, 2003).

Exemplo F: Modelos animais para o tratamento de olho seco, uveíte e conjuntivite

Os agentes podem ser avaliados em um ou mais modelos pré-clínicos de olho seco conhecidos pelos peritos na arte incluindo, mas não limitados a, modelo de coelho da glândula lacrimal da concanavalina A (ConA), modelo de murganho de escopolamina (subcutânea ou transdérmica), modelo do murganho da glândula lacrimal botulinosa, ou qualquer de vários de modelos de roedores autoimunes espontâneos que resultam em disfunção das glândulas oculares (por exemplo, NOD-SCID, MRL/lpr ou NZB/NZW) (Barabino *et al.*, *Experimental Eye Research* 2004, 79, 613-621 e Schrader *et al.*, *Developmental Ophthalmology*, Karger 2008, 41, 298-312). Os pontos finais nestes modelos podem incluir histopatologia das glândulas oculares e olho (córnea, etc.) e possivelmente o teste clássico de Schirmer ou as suas versões modificadas (Barabino *et al.*) que medem a produção de lágrimas. A actividade pode ser avaliada por administração através de múltiplas vias de administração (por exemplo, sistémica ou tópica) que pode começar antes ou depois de existir doença mensurável.

Os agentes podem ser avaliadas em um ou mais modelos pré-clínicos de uveíte conhecidos pelos peritos na técnica. Estes incluem, mas não estão limitados a modelos de uveíte auto-imune experimental (EAU) e uveíte induzida por endotoxinas (EIU). As experiências de EAU podem ser realizadas no coelho, rato ou murganho e podem envolver imunização passiva ou activa. Por exemplo, qualquer de vários antigénios da retina pode ser utilizado para

sensibilizar os animais a um imunogénio relevante, após o que os animais podem ser desafiados ocularmente com o mesmo antigénio. O modelo EIU é mais agudo e envolve a administração local ou sistémica de lipopolissacárido em doses subletais. Os pontos finais para ambos os modelos EIU e EAU podem incluir exame fundoscópico, histopatologia entre outros. Estes modelos estão revistos por Smith *et al.* (*Immunology and Cell Biology* 1998, 76, 497-512). A actividade é avaliada por administração através de múltiplas vias de administração (por exemplo, sistémica ou tópica) que pode começar antes ou depois de existir doença mensurável. Alguns modelos listados acima também podem desenvolver esclerite/episclerite, coroidite, ciclite ou irite e são, portanto, úteis na investigação da actividade potencial de compostos para o tratamento terapêutico destas doenças.

Os agentes também podem ser avaliados em um ou mais modelos pré-clínicos de conjuntivite conhecidos pelos peritos na técnica. Estes incluem, mas não estão limitados a modelos de roedores utilizando cobaio, rato ou murganho. Os modelos de cobaio incluem os que utilizam imunização activa ou passiva e/ou protocolos de desafio com antigénios imunes, como ovalbumina ou ambrósia (objecto de revisão em Groneberg, D. A. *et al.*, *Allergy* 2003,58, 1101-1113). Os modelos de rato e murganho são semelhantes em concepção geral aos do cobaio (também objecto de revisão por Groneberg). A actividade pode ser avaliada por administração através de múltiplas vias de administração

(por exemplo, sistémica ou tópica) que pode começar antes ou depois de existir doença mensurável. Os pontos finais para esses estudos podem incluir, por exemplo, análise histológica, imunológica, bioquímica ou molecular de tecidos oculares como a conjuntiva.

Exemplo G: Protecção óssea *in vivo*

Os compostos podem ser avaliados em vários modelos pré-clínicos de osteopenia, osteoporose ou reabsorção óssea conhecidos pelos peritos na técnica. Por exemplo, roedores ovariectomizados podem ser utilizados para avaliar a aptidão dos compostos para afectar os sinais e marcadores de remodelação e/ou densidade óssea (W. S. S. Jee e W. Yao, *J. Musculoskel. Neuron. Interact.*, 2001, 1(3), 193-207). Alternativamente, a densidade óssea e arquitectura podem ser avaliadas em roedores de controlo ou tratados com composto em modelos de osteopenia induzida por terapêutica (por exemplo glucocorticóides) (Yao *et al.*, *Arthritis and Rheumatism*, 2008, 58(6), 3485-3497; e *id.* 58(11), 1674-1686). Além disso, os efeitos dos compostos sobre a reabsorção óssea e densidade podem ser avaliáveis nos modelos de artrite em roedores discutidos acima (Exemplo E). Os pontos finais para todos estes modelos podem variar mas frequentemente incluem avaliações histológicas e radiológicas bem como imuno-histologia e marcadores bioquímicos apropriados da remodelação óssea.

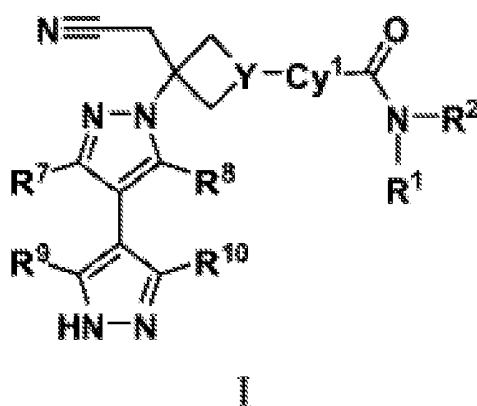
Exemplo H: Modelo de murganho transgénico S100A9

Foi anteriormente demonstrado que os murganhos transgénicos *S100A9* apresentam acumulação na medula óssea de MDSC acompanhada pelo desenvolvimento de citopenias multilinhagem progressivo e displasia citológica semelhante a MDS. Além disso, a maturação precoce forçada de MDSC por tratamento com ácido *todo-trans-retinóico* ou a interrupção da proteína adaptadora (DAP12) (portadora de ITAM) tendo um motivo por activação à base de imunorreceptor de tirosina activo da sinalização de CD33 resgatou o fenótipo hematológico e mitigou a doença. Este sistema pode ser útil para testar os efeitos sobre a inibição de JAK1 na doença semelhante a MDS num modelo pré-clínico. *J. Clin. Invest.*, 123(11):4595-4611(2013). Por conseguinte, um inibidor selectivo de JAK1 é administrado por sonda oral. A aptidão do composto para reduzir as citopenias e displasia citológica observada nos murganhos transgénicos *S100A9* é monitorizada.

Lisboa, 22 de maio de 2017

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula I:



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; em que:

Cy¹ é fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo ou piridazinilo, cada um dos quais está opcionalmente substituído por 1, 2, 3 ou 4 grupos seleccionados independentemente de R³, R⁴, R⁵ e R⁶;

Y é N ou CH;

R¹ é C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, heterocicloalquilo com 4-7 membros, heterocicloalquil-C₁₋₃ alquilo com 4-7 membros, fenilo, fenil-C₁₋₃ alquilo, heteroarilo com 5-6 membros ou heteroaril-C₁₋₃ alquilo com 5-6 membros, cada um dos quais está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados independentemente de flúor, cloro, C₁₋₃

alquilo, -OH, -O(C₁₋₃ alquilo), -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, -NH(C₁₋₃ alquilo), -N(C₁₋₃ alquilo)₂, -C(=O)N(C₁₋₃ alquilo)₂, -C(=O)NH(C₁₋₃alquilo), -C(=O)NH₂, -C(=O)O(C₁₋₃ alquilo), -S(=O)₂(C₁₋₃ alquilo), -S(=O)₂(C₃₋₆ cicloalquilo), -C(=O)(C₃₋₆ cicloalquilo) e -C(=O)(C₁₋₃ alquilo);

R² é H ou C₁₋₃ alquilo; em que o referido C₁₋₃ alquilo está opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados independentemente de flúor, cloro, -OH, -O(C₁₋₃ alquilo), -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, NH₂, -NH(C₁₋₃ alquilo) e -N(C₁₋₃ alquilo)₂; ou

R¹ e R², conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocicloalquilo com 4, 5 ou 6 membros, que está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados independentemente de F, Cl, -OH, -O(C₁₋₃ alquilo), -CN, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ haloalquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₃ alquilo), -N(C₁₋₃ alquilo)₂, -CH₂CN e -CH₂OH;

R³ é H, F, Cl, -CN, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ fluoroalquilo, -O(C₁₋₃ alquilo) ou -O(C₁₋₃ fluoroalquilo);

R⁴ é H, F, Cl, -CN, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ fluoroalquilo, -O(C₁₋₃ alquilo) ou -OC(C₁₋₃ fluoroalquilo);

R⁵ é H, F, Cl, -CN, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ fluoroalquilo, -O(C₁₋₃ alquilo) ou -OC(C₁₋₃ fluoroalquilo);

R⁶ é H, F, Cl, -CN, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ fluoroalquilo, -O(C₁₋₃ alquilo) ou -OC(C₁₋₃ fluoroalquilo);

R⁷ é H, F, Cl, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ haloalquilo, -NR¹⁷R^{17a}, -NHC(=O)R^{17b}, -C(=O)NR^{17a}R^{17b}, -NHS(=O)₂R^{17b}, ou -S(=O)₂NR^{17a}R^{17b}, em que o referido C₁₋₃ alquilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados de F, Cl, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, OH, -OCH₃ e -OCF₃, -OCHF₂ e -OCH₂F;

R⁸ é H, F, Cl, C₁₋₃ alquilo, ou C₁₋₃ haloalquilo;

R⁹ é H, F, Cl, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ haloalquilo, ciclopropilo, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₃ alquilo), ou -N(C₁₋₃ alquilo)₂, em que o referido C₁₋₃ alquilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados de F, cloro, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂ e OH;

R¹⁰ é H, F, Cl, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ haloalquilo, ciclopropilo, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₃ alquilo) ou -N(C₁₋₃ alquilo)₂, em que o referido C₁₋₃ alquilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados de F, cloro, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂ e OH;

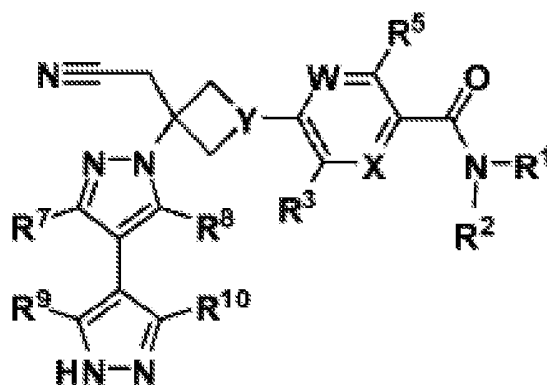
R¹⁷ é C₁₋₆ alquilo, fenilo ou heteroarilo com 5-6 membros, cada um dos quais está opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou 4 substituintes R²⁷ seleccionados independentemente;

R^{17a} é H ou C₁₋₃ alquilo;

R^{17b} é C₁₋₃ alquilo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados de F, cloro, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, OH, -OCH₃, e - OCF₃, -OCHF₂ e -OCH₂F; e

cada R²⁷ é seleccionado independentemente de halo, -OH, NO₂, -CN, C₁₋₃ alquilo, C₂₋₃ alcenilo, C₂₋₃ alcinilo, C₁₋₃ haloalquilo, ciano-C₁₋₃ alquilo, HO-C₁₋₃ alquilo, CF₃-C₁₋₃ hidroxialquilo, C₁₋₃ alcoxi-C₁₋₃ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₁₋₃ alcoxi, C₁₋₃ haloalcoxi, H₂N-, (C₁₋₃ alquilo)NH-, (C₁₋₃ alquilo)₂N-, HS-, C₁₋₃ alquil-S-, C₁₋₃ alquil-S(=O)-, C₁₋₃ alquil-S(=O)₂-, carbamilo, C₁₋₃ alquilcarbamilo, di(C₁₋₃ alquilo)carbamilo, carboxilo, C₁₋₃ alquil-C(=O)-, C₁₋₄ alcoxi-C(=O)-, C₁₋₃ alquil-C(=O)O-, C₁₋₃ alquil-C(=O)NH-, C₁₋₃ alquil-S(=O)₂NH-, H₂N-SO₂-, C₁₋₃ alquil-NH-S(=O)₂-, (C₁₋₃ alquil)₂N-S(=O)₂-, H₂N-S(=O)₂NH-, C₁₋₃ alquil-NHS(=O)₂NH-, (C₁₋₃ alquil)₂N-S(=O)₂NH-, H₂N-C(=O)NH-, C₁₋₃ alquil-NHC(=O)NH- e (C₁₋₃ alquil)₂N-C(=O)NH-.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a Fórmula Ia:



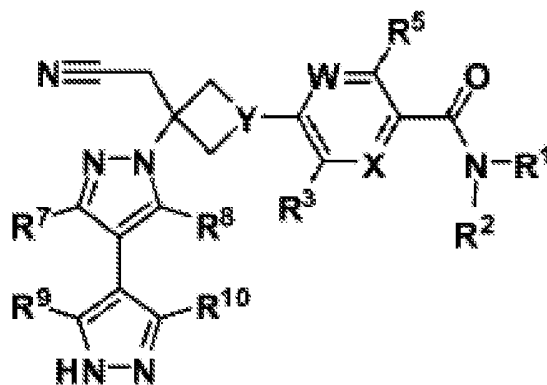
Ia

ou um seu sal farmacologicamente aceitável, em que

X é N ou CR⁴; e

W é N ou CR⁶.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, tendo a Fórmula Ia:



Ia

ou um seu sal farmacologicamente aceitável, em que

X é N ou CR⁴;

W é N ou CR⁶;

Y é N ou CH;

R¹ é C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₃₋₆ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, heterocicloalquilo com 4-6 membros ou heterocicloalquil-C₁₋₃ alquilo com 4-6 membros, cada um dos quais está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados independentemente de flúor, cloro, C₁₋₃ alquilo, -OH, -O(C₁₋₃ alquilo), -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂, -NH(C₁₋₃ alquilo), -N(C₁₋₃ alquilo)₂, -C(=O)N(C₁₋₃ alquilo)₂, -C(=O)NH(C₁₋₃ alquilo), -C(=O)NH₂, -C(=O)O(C₁₋₃ alquilo), -S(=O)₂(C₁₋₃ alquilo), -S(=O)₂(C₃₋₆ cicloalquilo), -C(=O)(C₃₋₆ cicloalquilo) e -C(=O)(C₁₋₃ alquilo);

R² é H ou C₁₋₃ alquilo; em que o referido C₁₋₃ alquilo está opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados independentemente de flúor, cloro, -OH, -O(C₁₋₃ alquilo), -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, NH₂, -NH(C₁₋₃ alquilo) e -N(C₁₋₃ alquilo)₂; ou

R¹ e R², conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel heterocicloalquilo com 4, 5 ou 6 membros, que está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados independentemente de flúor, -OH, -O(C₁₋₃ alquilo), -CN, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ haloalquilo, -NH₂, -NH(C₁₋₃ alquilo), -N(C₁₋₃ alquilo)₂ e -CH₂CN;

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

R⁴ é H, F, Cl, -CN, C₁₋₃ alquilo ou -O(C₁₋₃ alquilo);

R⁵ é H, F, Cl, -CN, C₁₋₃ alquilo ou -O(C₁₋₃ alquilo);

R⁶ é H, F, Cl, -CN ou C₁₋₃ alquilo;

R⁷ é H, F, Cl, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ haloalquilo, -NR¹⁷R^{17a}, -NHC(=O)R^{17b}, -C(=O)NR^{17a}R^{17b}, -NHS(=O)₂R^{17b} ou -S(=O)₂NR^{17a}R^{17b}, em que o referido C₁₋₃ alquilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados de F, Cl, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂ e OH;

R⁸ é H, F, Cl, C₁₋₃ alquilo ou C₁₋₃ haloalquilo;

R⁹ é H, F, Cl, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ haloalquilo, ciclopropilo, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₃ alquilo) ou -N(C₁₋₃ alquilo)₂, em que o referido C₁₋₃ alquilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados de F, cloro, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂ e OH;

R¹⁰ é H, F, Cl, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ haloalquilo, ciclopropilo, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₃ alquilo) ou -N(C₁₋₃ alquilo)₂, em que o referido C₁₋₃ alquilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados de F, cloro, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂ e OH;

R¹⁷ é C₁₋₆ alquilo, fenilo ou heteroarilo com 5-6 membros, cada um dos quais está opcionalmente substituído com 1, 2,

3 ou 4 substituintes seleccionados independentemente de R^{27} ;

R^{17a} é H ou C_{1-3} alquilo;

R^{17b} é C_{1-3} alquilo opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados de F, cloro, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NH₂ e OH e

cada R^{27} é seleccionado independentemente de halo, -OH, NO₂, -CN, C_{1-3} alquilo, C_{2-3} alcenilo, C_{2-3} alcinilo, C_{1-3} haloalquilo, ciano- C_{1-3} alquilo, HO- C_{1-3} alquilo, CF₃- C_{1-3} hidroxialquilo, C_{1-3} alcoxi- C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-3} alcoxi, C_{1-3} haloalcoxi, H₂N-, (C_{1-3} alquilo)NH-, (C_{1-3} alquilo)₂N-, HS-, C_{1-3} alquil-S-, C_{1-3} alquil-S(=O)-, C_{1-3} alquil-S(=O)₂-, carbamilo, C_{1-3} alquilcarbamilo, di(C_{1-3} alquil)carbamilo, carboxilo, C_{1-3} alquil-C(=O)-, C_{1-4} alcoxi-C(=O)-, C_{1-3} alquil-C(=O)O-, C_{1-3} alquil-C(=O)NH-, C_{1-3} alquil-S(=O)₂NH-, H₂N-SO₂-, C_{1-3} alquil-NH-S(=O)₂-, (C_{1-3} alquil)₂N-S(=O)₂-, H₂N-S(=O)₂NH-, C_{1-3} alquil-NHS(=O)₂NH-, (C_{1-3} alquil)₂N-S(=O)₂NH-, H₂N-C(=O)NH-, C_{1-3} alquil-NHC(=O)NH- e (C_{1-3} alquil)₂N-C(=O)NH-.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que:

R^1 é C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-6} cicloalquilo ou C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquilo em que os referidos C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo e C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquilo, estão cada

um opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados independentemente de flúor, $-\text{CF}_3$ e metilo;

R^2 é H ou metilo;

R^3 é H, F ou Cl;

R^4 é H ou F;

R^5 é H ou F;

R^6 é H ou F;

R^7 é H, metilo, etilo ou $\text{HO}-\text{CH}_2-$;

R^8 é H ou metilo;

R^9 é H, metilo ou etilo; e

R^{10} é H, metilo, etilo ou $\text{HO}-\text{CH}_2-$.

5. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 2 a 4, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que:

a) Y é N; ou

b) Y é CH.

6. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 2 a 5, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que:

- a) X é N; ou
- b) X é CR⁴; ou
- c) X é CR⁴ e R⁴ é H ou F.

7. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 2 a 6, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que:

- a) W é N; ou
- b) W é CR⁶; ou
- c) W é CR⁶ e R⁶ é H, F ou Cl; ou
- d) W é CR⁶ e R⁶ é H ou F; ou
- e) W é CR⁶ e R⁶ é H.

8. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 2 a 7, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que R³ é H ou F.

9. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 2 a 8, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que R⁵ é H ou F.

10. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 9, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que:

- a) R^2 é H ou metilo; ou
- b) R^2 é H.

11. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 10, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que:

a) R^1 é C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-6} cicloalquilo ou C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquilo em que os referidos C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo e C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquilo, estão cada um, opcionalmente substituídos, com 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados independentemente de flúor, $-CF_3$ e metilo; ou

b) R^1 é isopropilo etilo, 1-metilpropilo, 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, 1-ciclopropiletilo, ciclopropilo, 1-trifluorometil-ciclopropilo, 1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo ou 2,2-difluoroetilo; ou

c) R^1 é isopropilo, etilo, 1-metilpropilo ou 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo.

12. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 11, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que R^7 é H, metilo, etilo ou $HO-CH_2-$.

13. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 12, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que;

- a) R^8 é H ou metilo; ou
- b) R^8 é H.

14. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 13, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que:

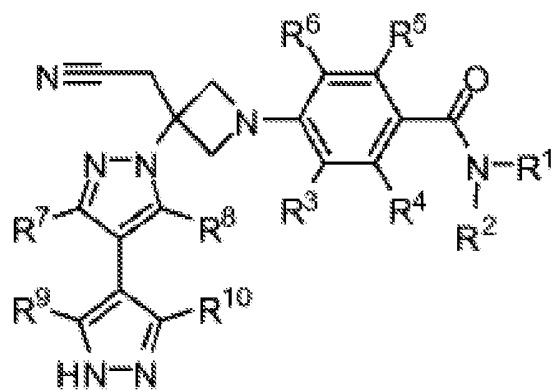
- a) R^9 é H, metilo ou etilo; ou
- b) R^9 é H; ou
- c) R^9 é metilo.

15. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 14, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que:

- a) R^{10} é H, metilo, etilo ou $HO-CH_2-$; ou
- b) R^{10} é H; ou
- c) R^{10} é metilo; ou
- d) R^{10} é etilo; ou
- e) R^{10} é $HO-CH_2-$.

16. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4 e 6 a 15, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável,

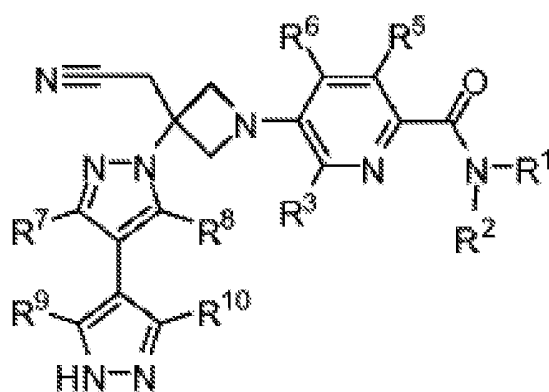
a) tendo a Fórmula II:



II

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; ou

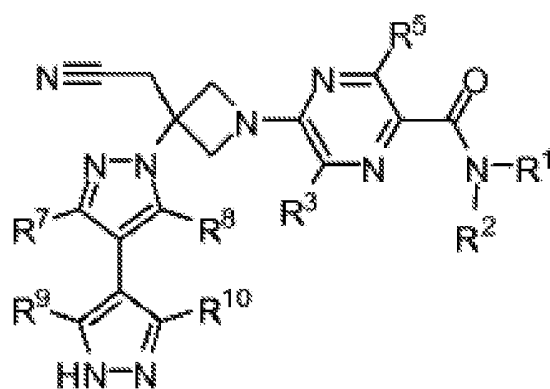
b) tendo a Fórmula III:



III

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; ou

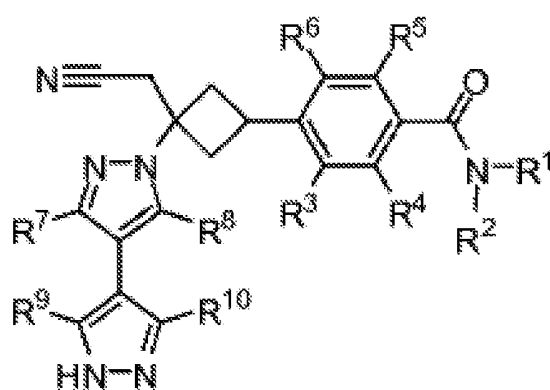
c) tendo a Fórmula IV:



IV

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; ou

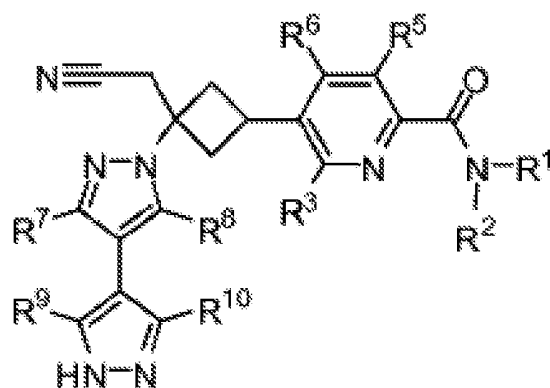
d) tendo a Fórmula IIa:



IIa

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; ou

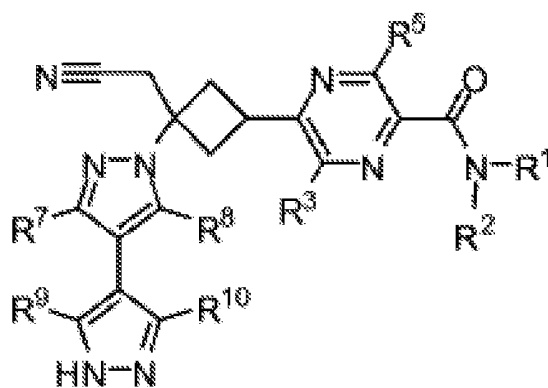
e) tendo a Fórmula IIIa:



IIIa

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável; ou

f) tendo a Fórmula IVA:



IVa

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

17. Composto de acordo com a reivindicação 1 seleccionado de:

5-[3-(cianometil)-3-(3'-metil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)-azetidin-1-il]-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-pirazino-2-carboxamida;

5-[3-(cianometil)-3-(3'-metil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-

il)azetidín-1-il]-N-isopropilpirazino-2-carboxamida;
4-[3-(cianometil)-3-(3'-metil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-N-isopropilbenzamida;
4-[3-(cianometil)-3-(3'-metil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida;
4-[3-(1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)-3-(cianometil)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-benzamida;
5-[3-(cianometil)-3-(3,3'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-N-isopropilpirazino-2-carboxamida;
4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-2,5-difluoro-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida;
5-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-N-isopropilpirazino-2-carboxamida;
5-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidín-1-il]-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-pirazino-2-carboxamida;
5-[3-(cianometil)-3-(3-metil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)-azetidín-1-il]-N-isopropilpirazino-2-carboxamida;
5-[3-(cianometil)-3-(3'-etil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)-azetidín-1-il]-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]-pirazino-2-carboxamida;
4-{3-(cianometil)-3-[3'-(hidroximetil)-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il]azetidín-1-il}-2,5-difluoro-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida;
4-{3-(cianometil)-3-[3-(hidroximetil)-3'-metil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il]azetidín-1-il}-2,5-difluoro-N-[(1*S*)-2,2,2-

trifluoro-1-metiletil]benzamida;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

18. Composto de acordo com a reivindicação 1, que é 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

19. Sal de acordo com a reivindicação 1, que é selecionado de:

sal do ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida;

sal do ácido clorídrico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida;

sal do ácido bromídrico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida; e

sal do ácido sulfúrico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida.

20. Composição compreendendo um composto ou sal de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 19 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

21. Método de inibir uma actividade de JAK1, compreendendo:

a) fazer contactar JAK1 *in vitro* com um composto ou sal de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 19; ou

b) fazer contactar JAK1 *in vitro* com um composto ou sal de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 19, em que o referido composto ou sal é selectivo para JAK1 em relação a JAK2.

22. Composto ou sal de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 19 para utilização num método de tratamento de uma doença auto-imune, um cancro, uma doença mieloproliferativa, uma doença inflamatória, uma doença da reabsorção óssea ou rejeição do transplante de órgãos.

23. Composto ou sal para utilização de acordo com a reivindicação 22, em que:

a) a referida doença auto-imune é uma doença da pele, esclerose múltipla, artrite reumatóide, artrite psoriática, artrite juvenil, diabetes de tipo I, lúpus, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn, miastenia grave, neuropatias por imunoglobulina, miocardite

ou doença da tiróide auto-imune; ou

b) a referida doença auto-imune é artrite reumatóide; ou

c) a referida doença auto-imune é uma doença da pele; ou

d) a referida doença auto-imune é uma doença da pele, em que a referida doença de pele é dermatite atópica, psoríase, sensibilização da pele, irritação da pele, erupção da pele, dermatite de contacto ou sensibilização de contacto alérgica.

24. Composto ou sal para utilização de acordo com a reivindicação 22, em que:

a) o referido cancro é um tumor sólido; ou

b) o referido cancro é cancro da próstata, cancro do rim, cancro do fígado, cancro da mama, cancro do pulmão, cancro da tiróide, sarcoma de Kaposi, doença de Castleman ou cancro do pâncreas; ou

c) o referido cancro é linfoma, leucemia ou mieloma múltiplo.

25. Composto ou sal para utilização de acordo com a reivindicação 22, em que:

a) a referida doença mieloproliferativa é policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (ET), mielofibrose primária (PMF), leucemia mielóide crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), síndrome hipereosinofílica (HES), mielofibrose idiopática (IMF) ou doença sistémica dos mastócitos (SMCD); ou

b) a referida doença mieloproliferativa é mielofibrose; ou

c) a referida doença mieloproliferativa é mielofibrose primária (PMF); ou

d) a referida doença mieloproliferativa é mielofibrose pós policitemia vera (Pós-PV MF); ou

e) a referido doença mieloproliferativa é mielofibrose pós-trombocitemia essencial (Pós-ET MF).

26. Composto ou sal de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 19 para utilização num método de tratamento de:

a) uma síndrome mielodisplásica (MDS); ou

b) uma síndrome mielodisplásica (MDS), em que a referido síndrome mielodisplásica é seleccionada de citopenia refractária com displasia unilinhagem (RCUD),

anemia refractária com sideroblastos em anel (RARS), citopenia refractária com displasia multilinhagens, anemia refractária com excesso de blastos-1 (RAEB-1), anemia refractária com excesso de blastos-2 (RAEB-2), síndrome mielodisplásica, não classificada (MDS-U) e síndrome mielodisplásica associadas a del(5q) isolado.

27. Processo de preparação do sal do ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida, compreendendo:

(a) dissolver o sal do ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida em metanol a uma temperatura de 40°C a 70°C para formar uma primeira mistura;

(b) adicionar *n*-heptano à primeira mistura a uma temperatura de 40°C a 70°C para formar uma segunda mistura;
e

(c) arrefecer a segunda mistura para obter o sal do ácido fosfórico de 4-[3-(cianometil)-3-(3',5'-dimetil-1*H*,1'*H*-4,4'-bipirazol-1-il)azetidin-1-il]-2,5-difluoro-*N*-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]benzamida.

Lisboa, 22 de maio de 2017

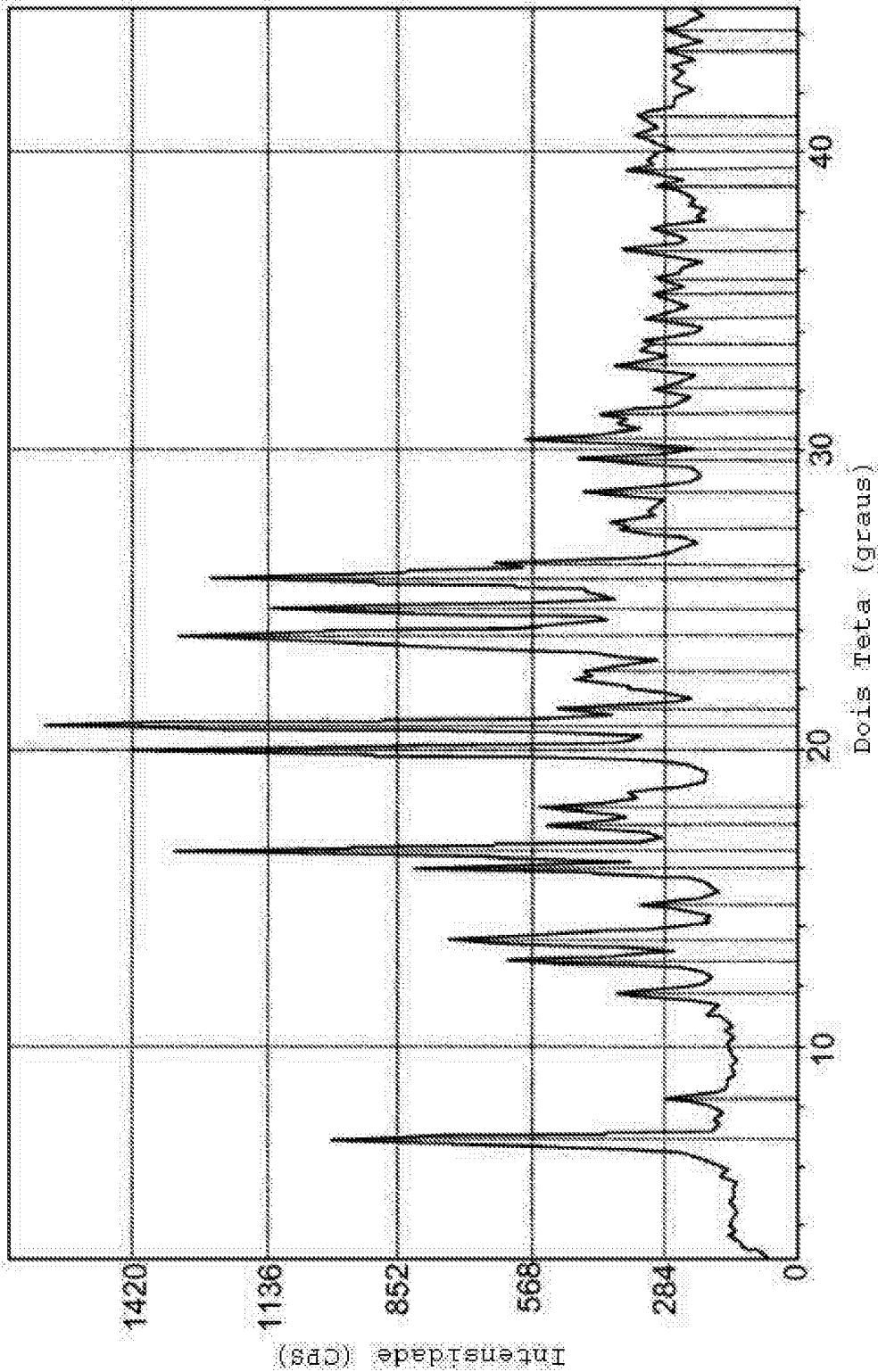


FIG. 1

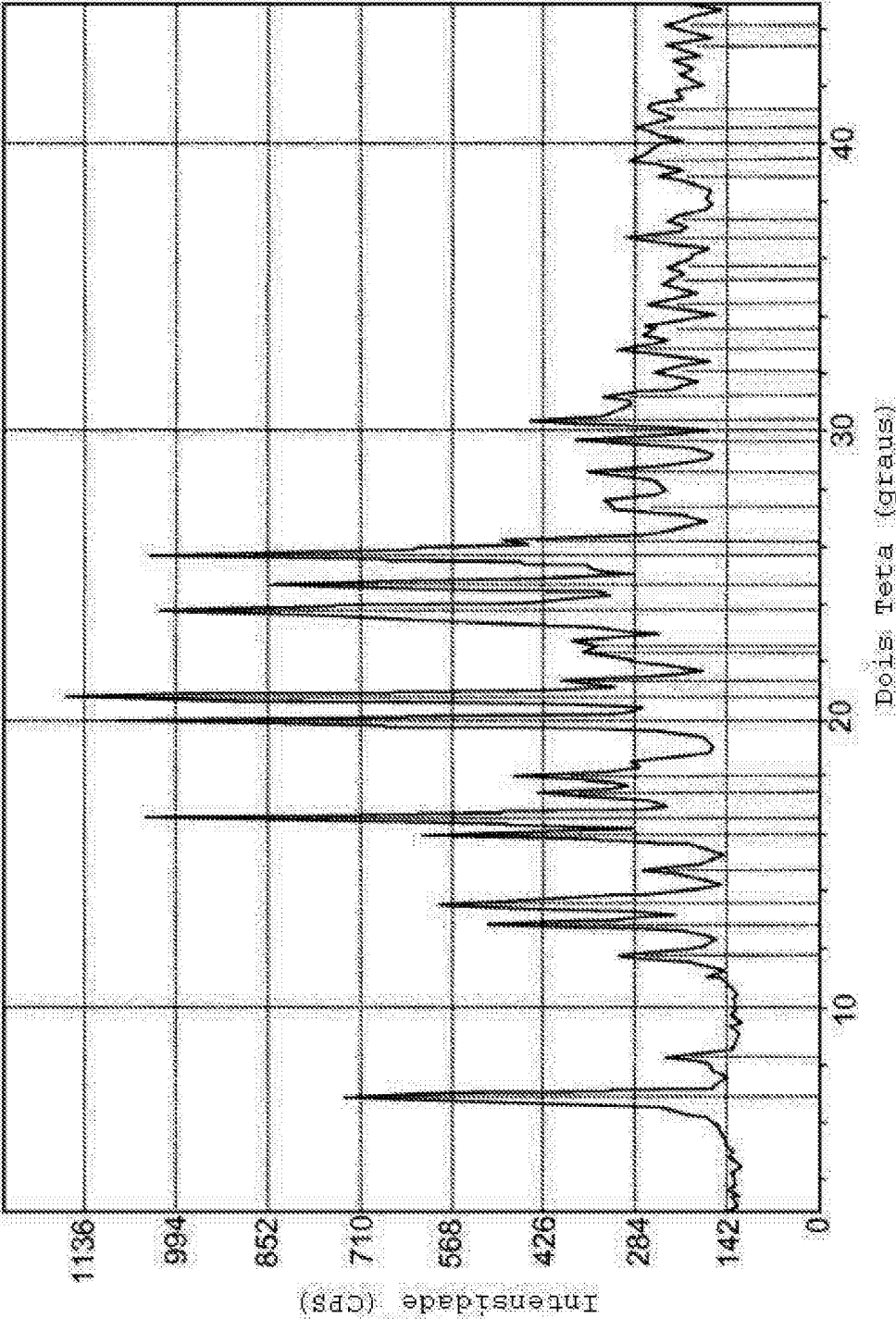


FIG. 2

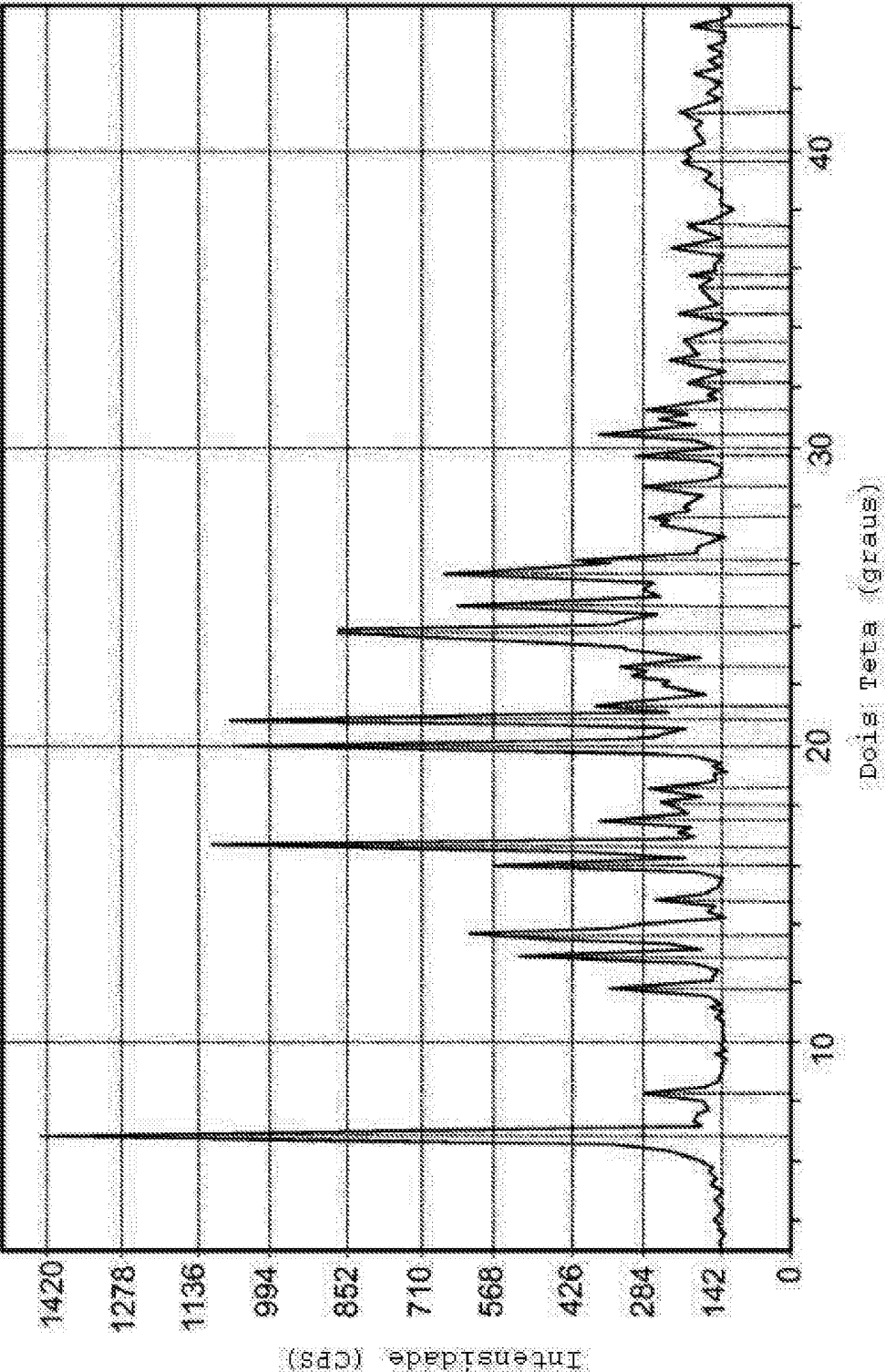


FIG. 3

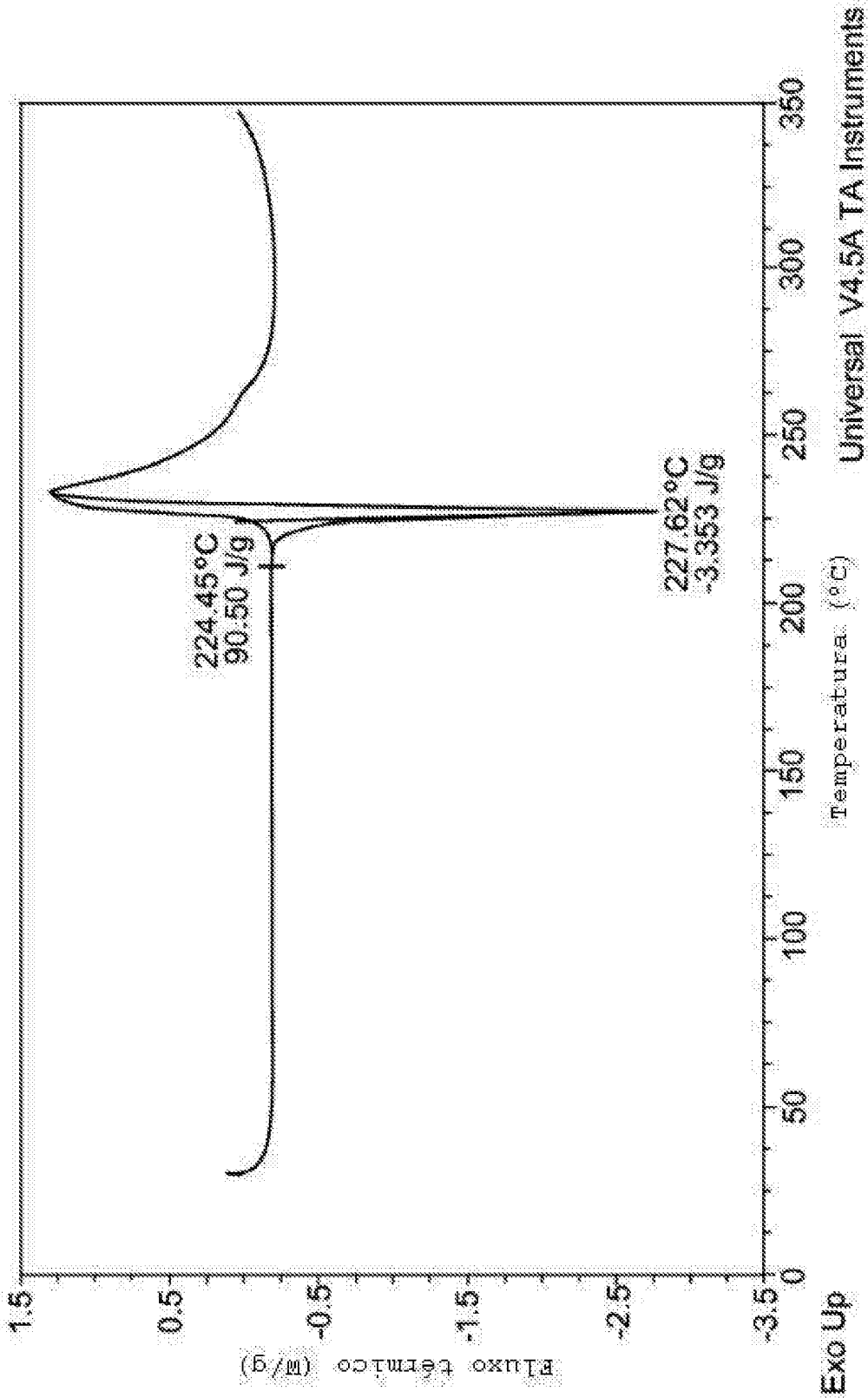
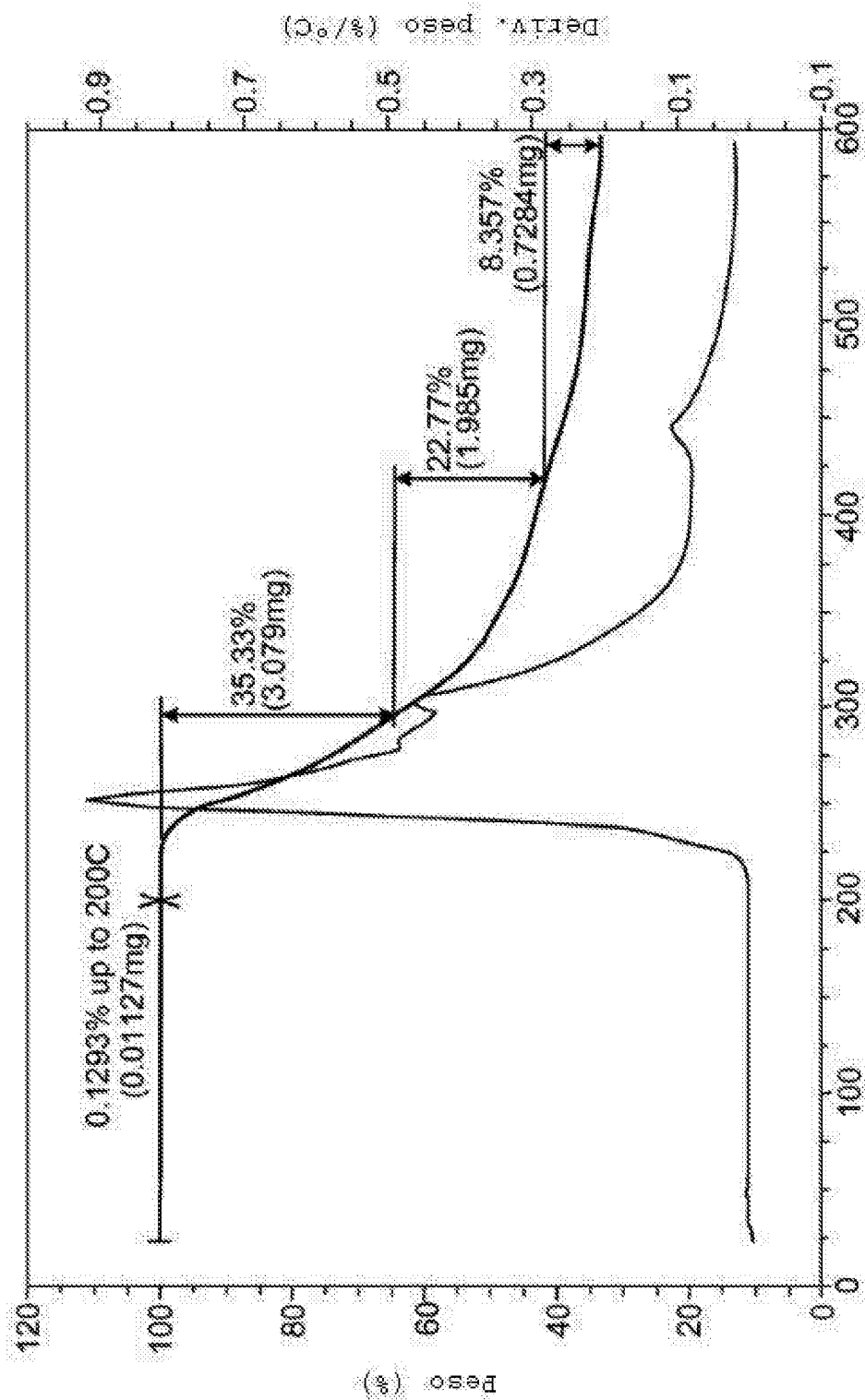


FIG. 4A



Universal V4.5A TA Instruments

FIG. 4B

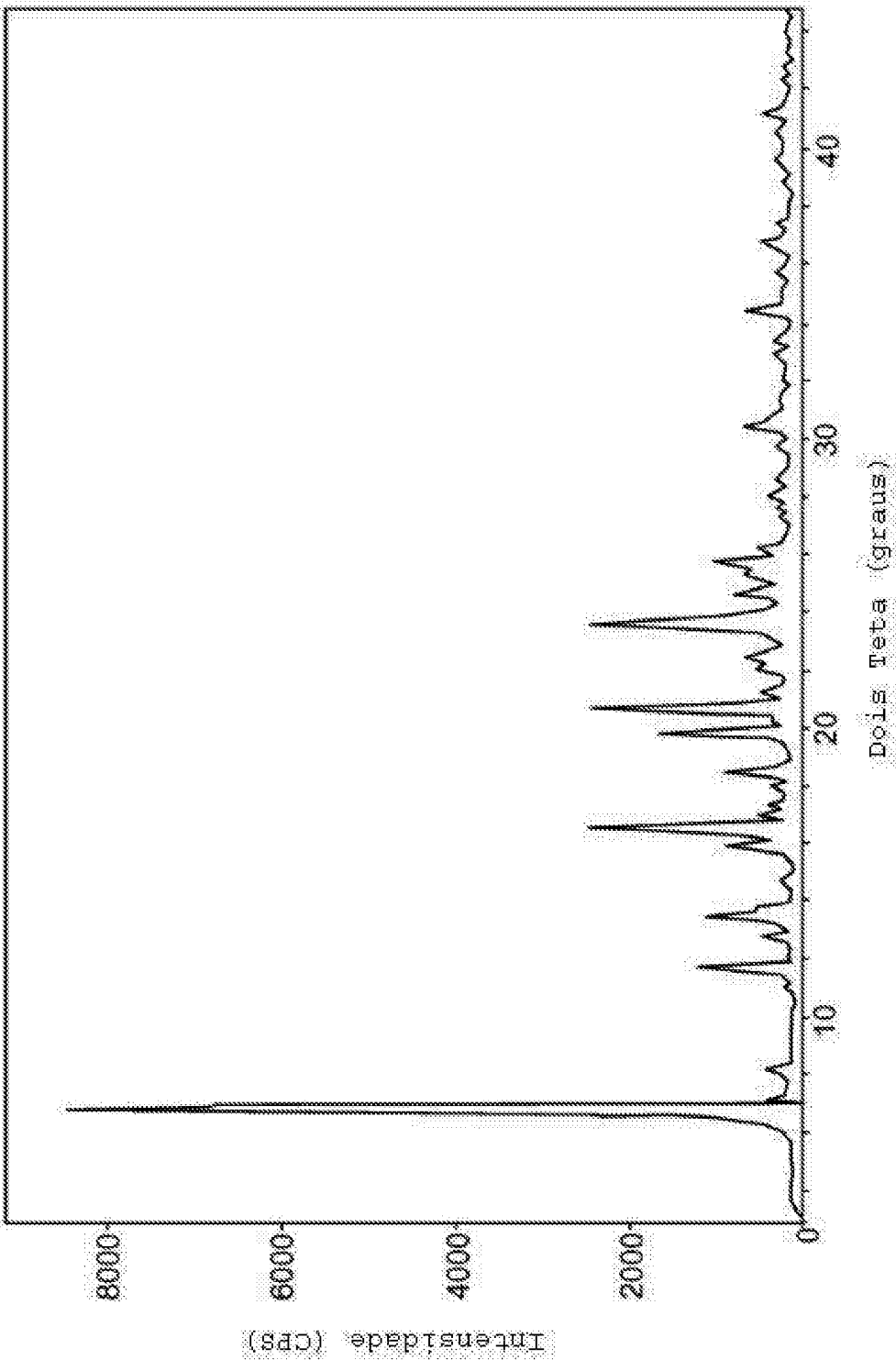
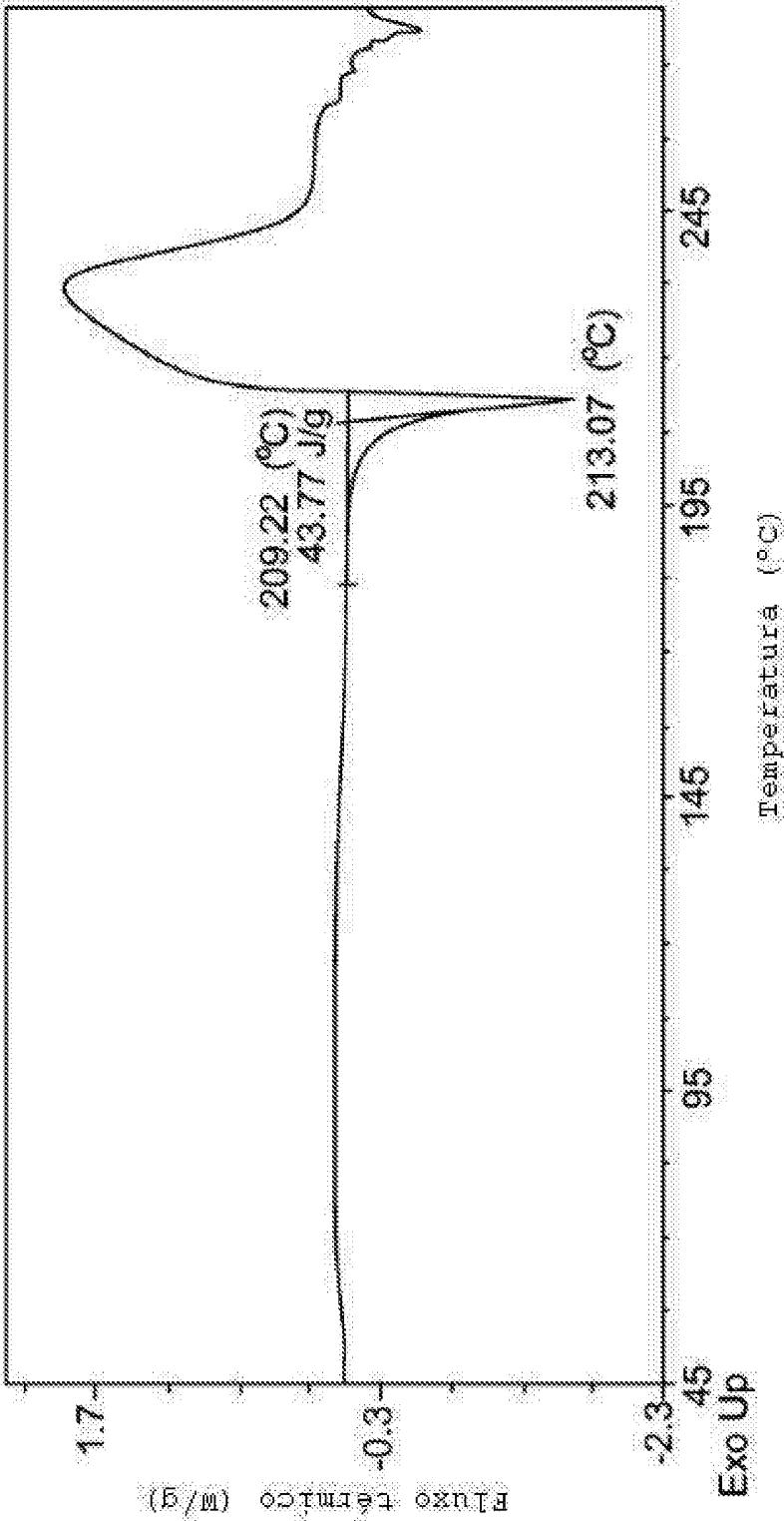
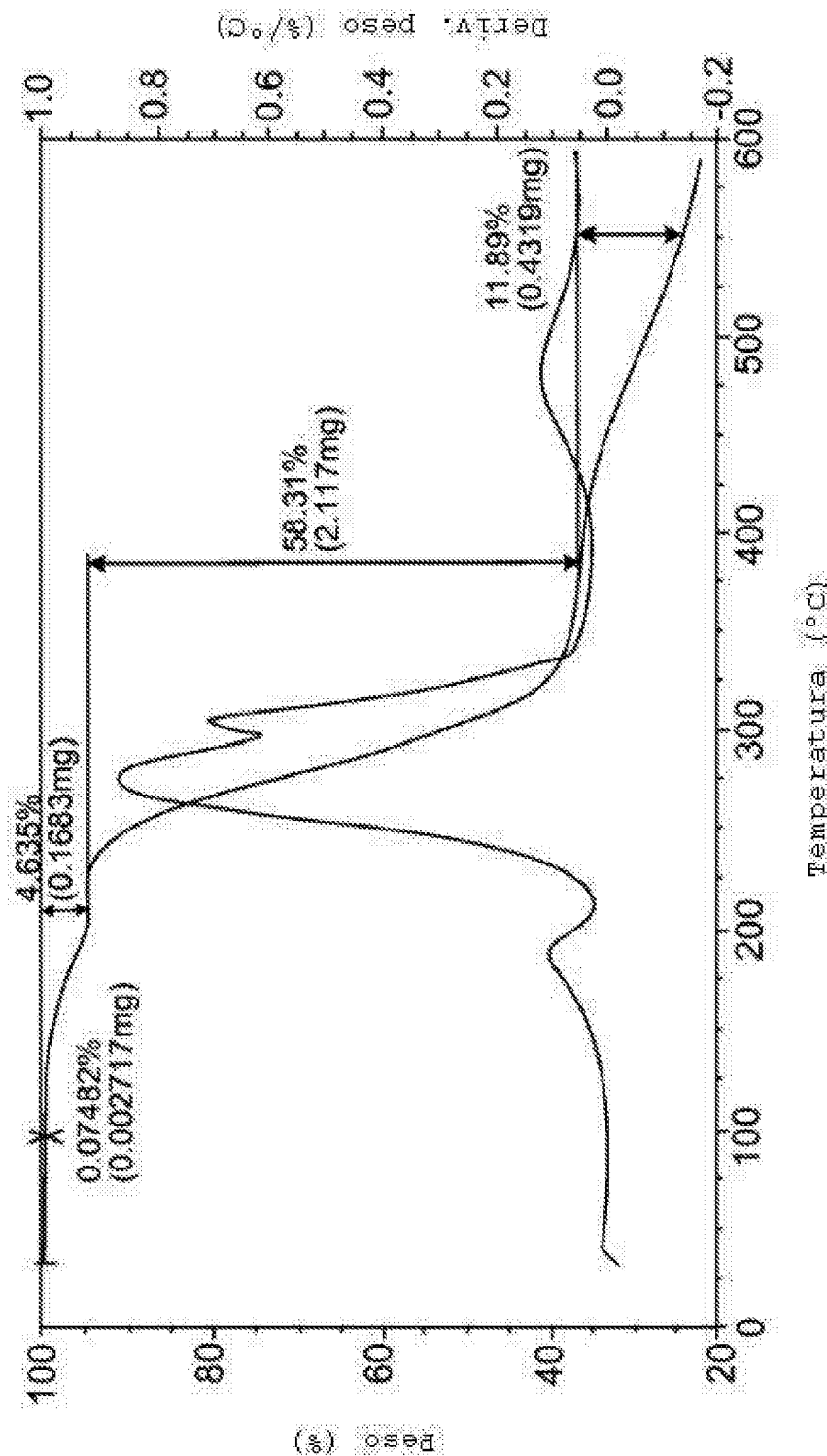


FIG. 4C



Universal V4.7A TA Instruments

FIG. 5A



Universal V4.5A TA Instruments

FIG. 5B

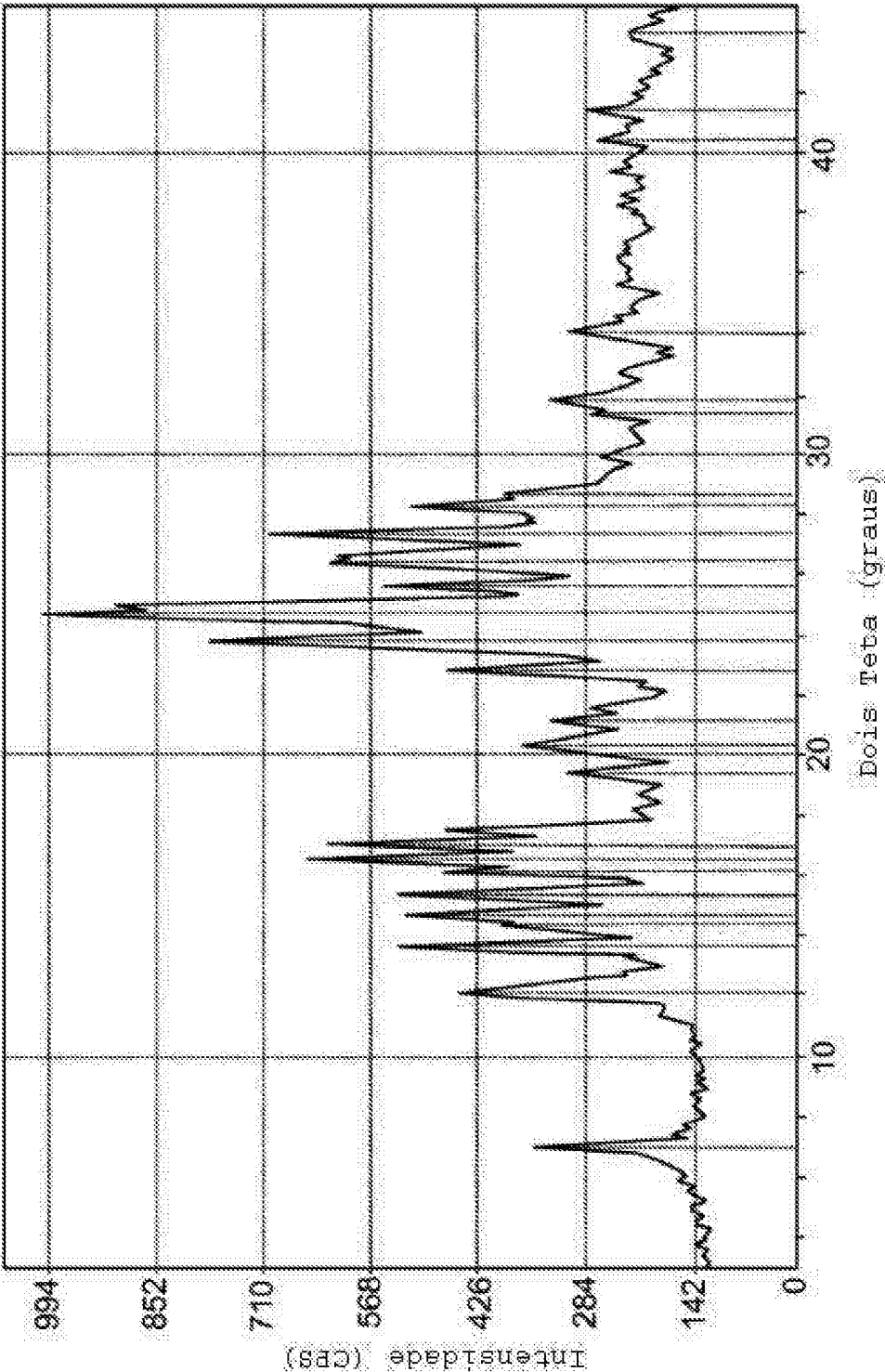


FIG. 5C

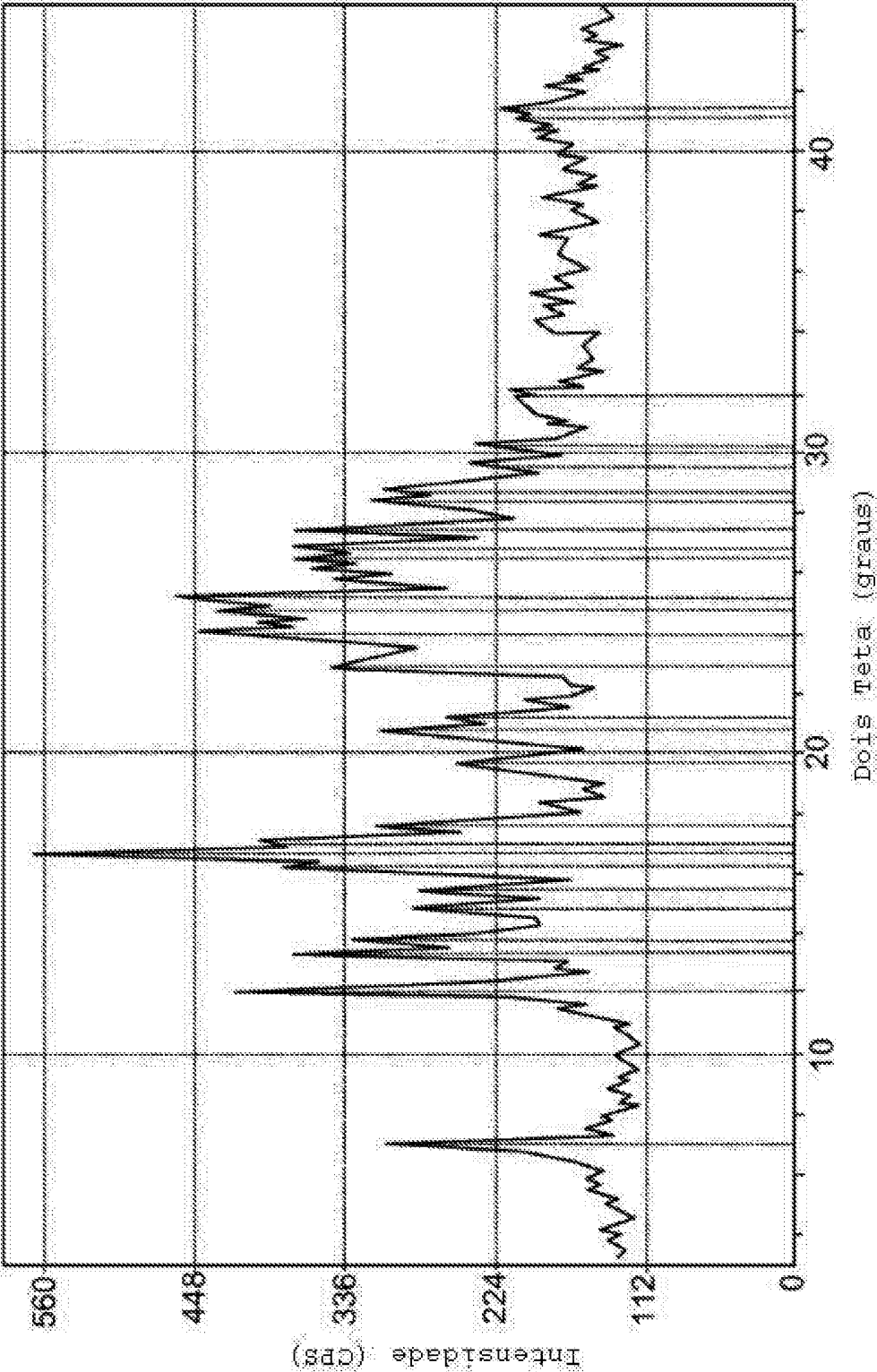


FIG. 6

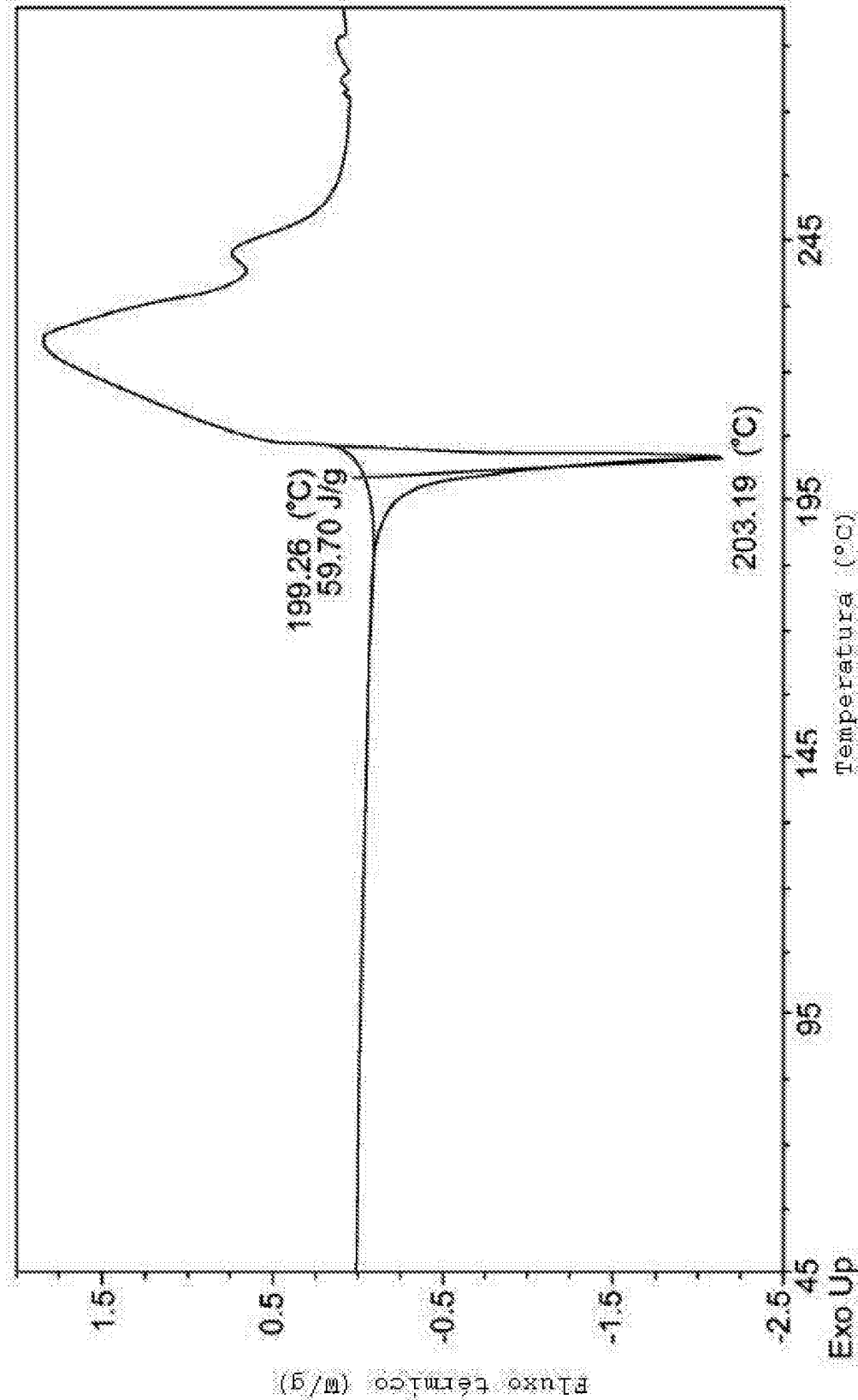
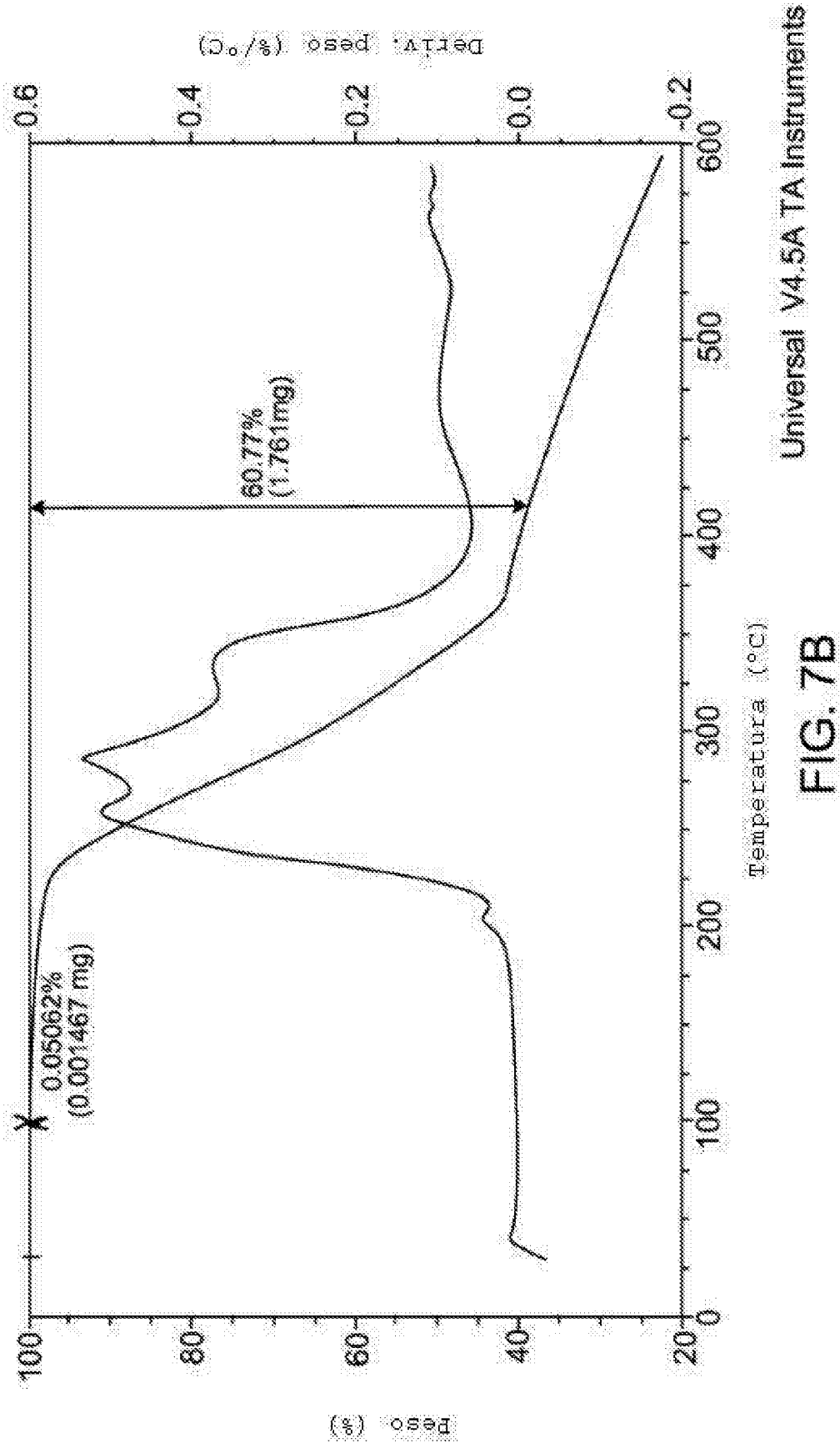


FIG. 7A

Universal V4.7A TA Instruments



Universal V4.5A TA Instruments

FIG. 7B

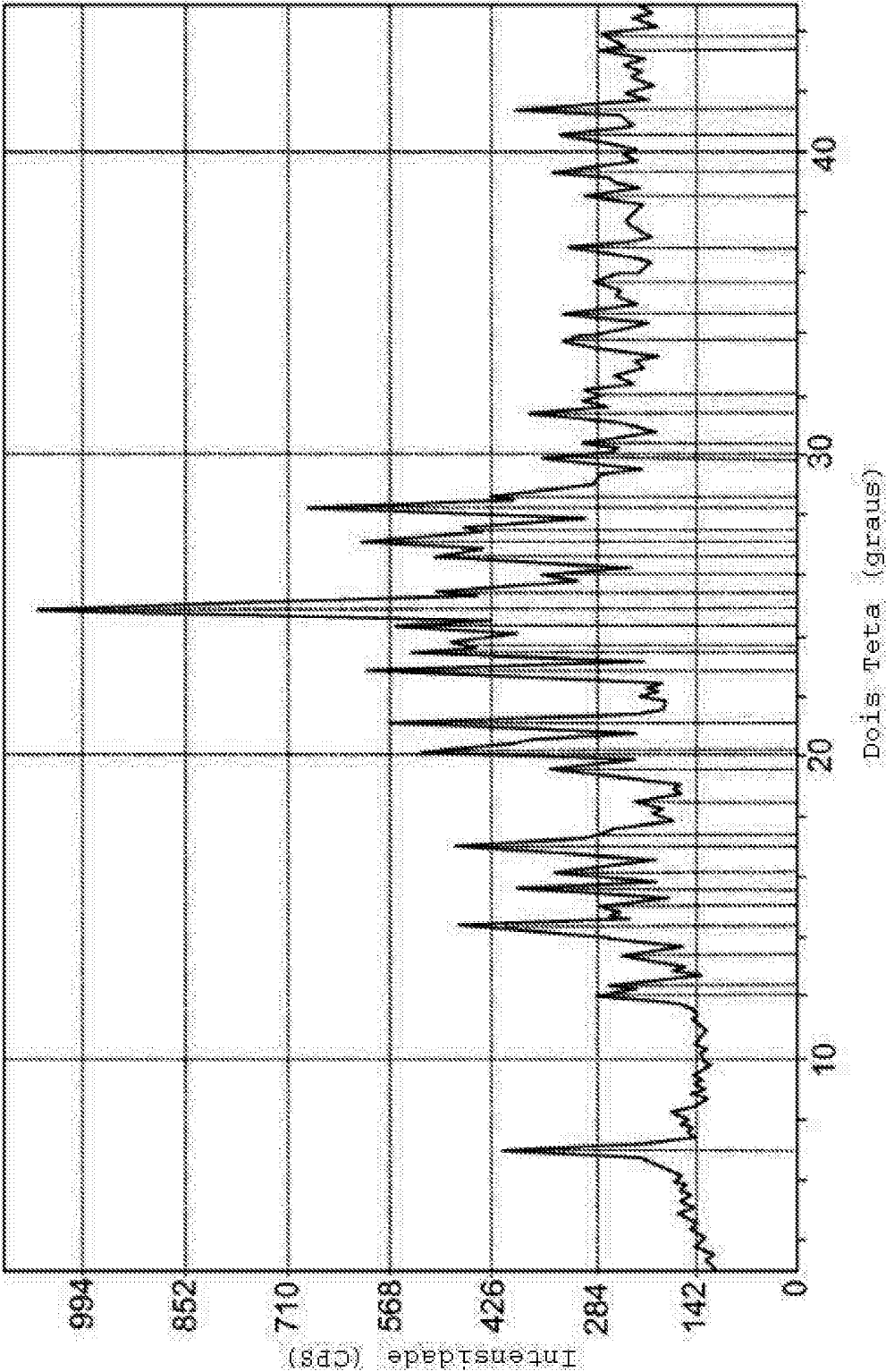
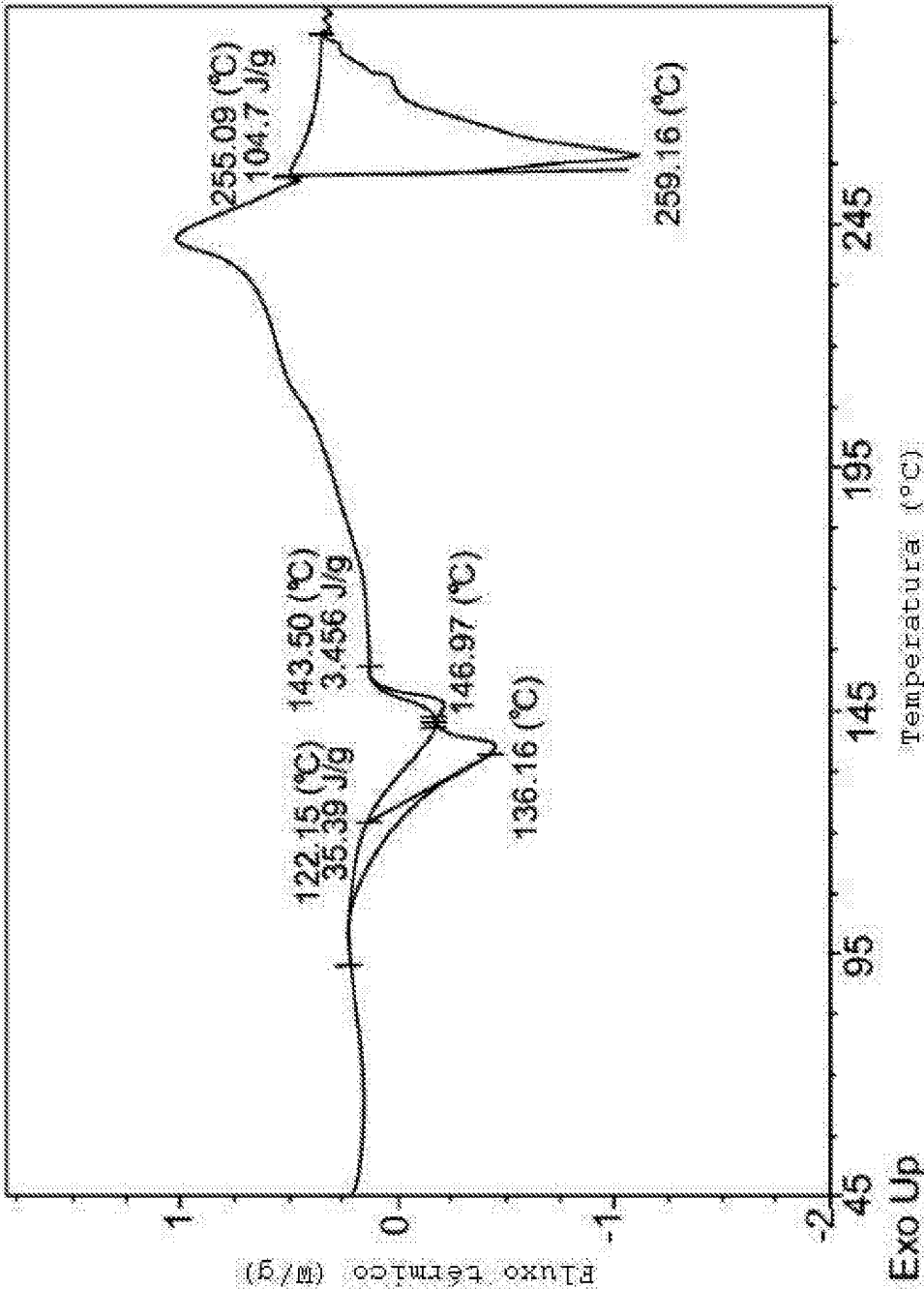


FIG. 7C



Universal V4.7A TA Instruments

FIG. 8A

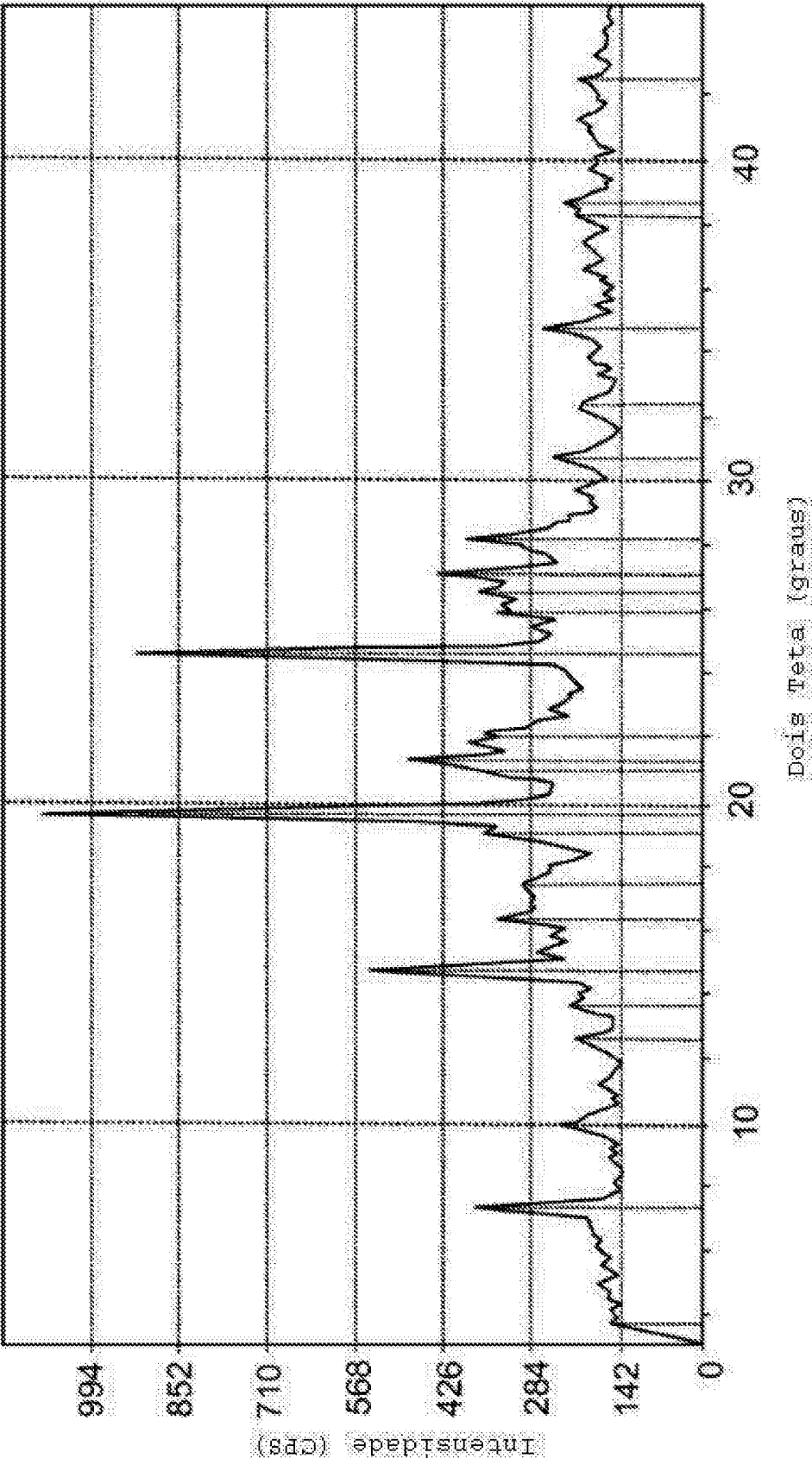


FIG. 8B

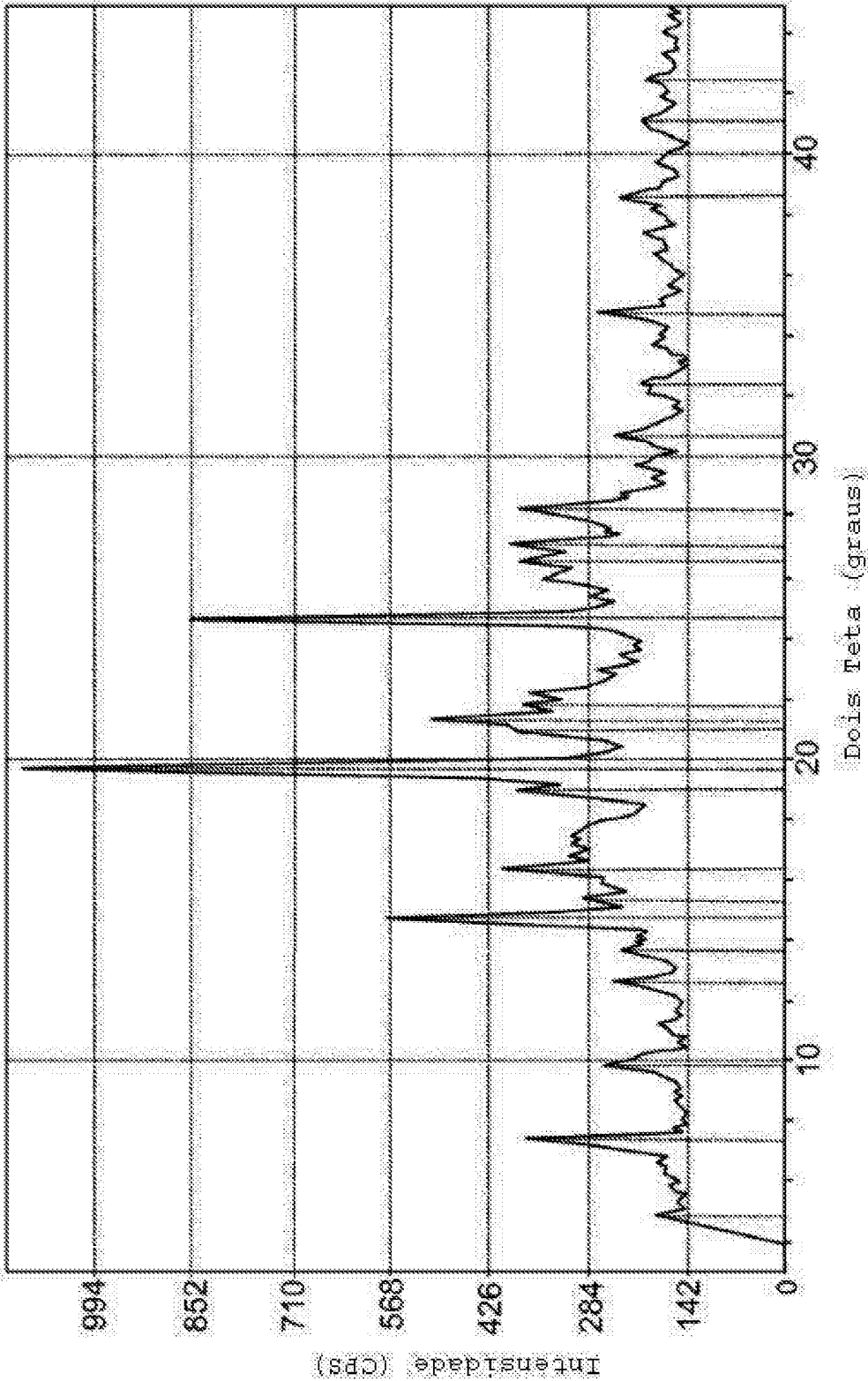


FIG. 9

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Patentes citadas na Descrição

- US 11637545 B
- WO 2006056399 A
- US 5521184 A
- WO 04005281 A
- US 60578491 B
- WO 03037347 A
- WO 03099771 A
- WO 04046120 A
- WO 0009495 A
- WO 05028444 A
- WO 04080980 A
- WO 04056786 A
- WO 03024967 A
- WO 01064655 A
- WO 00053595 A
- WO 01014402 A
- WO 2002000196 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- ORTMANN, R. A. ; T. CHENG et al. *Arthritis Res*, 2000, vol. 2 (1), 16-32
- RODIG, S. J. ; M. A. MERAZ et al. *Cell*, 1998, vol. 93 (3), 373-83
- BOUDNY, V. ; KOVARIK, J. *Neoplasms*, 2002, vol. 49, 349-355
- BOWMAN, T. et al. *Oncogene*, 2000, vol. 19, 2474-2488
- LEVIN et al. *Cancer Cell*, 2005, vol. 7, 387-397
- *JCI*, vol. 113, 1664-1675
- *Adv Pharmacol.*, 2000, vol. 47, 113-74
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company, 1985, 1418
- *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, vol. 66, 2
- WUTS ; GREENE. *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, 2007
- FONESCA, J.E. et al. *Autoimmunity Reviews*, 2009, vol. 8, 538-42
- GUSCHIN, D., N. et al. *Embo J*, 1995, vol. 14, 1421
- SMOLEN, J. S. et al. *Lancet*, 2008, vol. 371, 987
- MULLIGHAN CG. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, vol. 106, 9414-8
- FLEX E. et al. *J Exp Med.*, 2008, vol. 205, 751-8
- PARGANAS E et al. *Cell*, 1998, vol. 93, 385-95
- KAUSHANSKY K. *NEJM*, 2006, vol. 354, 2034-45
- MINEGISHI, Y et al. *Immunity*, 2006, vol. 25, 745-55
- MACCHIP et al. *Nature*, 1995, vol. 377, 65-8
- HARRIS et al. *J Clin Oncol*, 1999, vol. 17, 3835-3849
- VARDIMAN et al. *Blood*, 2002, vol. 100, 2292-2302
- BENNETT et al. *Br J Haematol*, 1982, vol. 51, 189-199
- VARDIMAN et al. *Blood*, 2009, vol. 114, 937-951
- SWERDLOW et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press, 2008, 88-103
- *Myelodysplastic syndromes/neoplasms*. BUNNING ; GERMING et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press, 2008, 88-103
- DUDLEY, A.C. et al. *Biochem. J.*, 2005, vol. 390, 427-36
- SRIRAM, K. et al. *J. Biol. Chem.*, 2004, vol. 279 (19), 19936-47
- LEMP. *The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. The Ocular Surface*, April 2007, vol. 5(2), 75-92
- WAGH et al. *Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems. Asian J. Pharm.*, January 2008, 12-17
- K. BLOM. *Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS. J. Combi. Chem.*, 2002, vol. 4, 295
- K. BLOM ; R. SPARKS ; J. DOUGHTY ; G. EVERLOF ; T. HAQUE ; A. COMBS. *Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification. J. Combi. Chem.*, 2003, vol. 5, 670

- K. BLOM ; B. GLASS ; R. SPARKS ; A. COMBS. Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization. *J. Comb. Chem.*, vol. 6, 874-883
- K. BLOM ; B. GLASS ; R. SPARKS ; A. COMBS. Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization. *J. Comb. Chem.*, 2004, vol. 6, 874-883
- PARK et al. *Analytical Biochemistry*, 1999, vol. 269, 94-104
- JAMES, C. et al. *Nature*, vol. 434, 1144-1148
- STAERK, J. et al. *JBC*, vol. 280, 41893-41899
- BURGER, R. et al. *Hematol J.*, 2001, vol. 2, 42-53
- *Immunol Today*, January 1998, vol. 19 (1), 37-44
- *Agents Actions*, January 1993, vol. 38 (1-2), 116-21
- COLIGAN, J.E. et al. *Current Protocols in Immunology*. Wiley Press, vol. 3
- *Inflammation Protocols*. WINYARD, P.G. ; WILLOUGHBY, D.A. *Methods in Molecular Biology*. Humana Press, 2003, vol. 225
- BARABINO et al. *Experimental Eye Research*, 2004, vol. 79, 613-621
- SCHRADER et al. *Developmental Ophthalmology*. Karger, 2008, vol. 41, 298-312
- SMITH et al. *Immunology and Cell Biology*, 1998, vol. 76, 497-512
- GRONEBERG, D.A. et al. *Allergy*, 2003, vol. 58, 1101-1113
- W.S.S. JEE ; W. YAO. *J Musculoskel. Nueron. Interact.*, 2001, vol. 1 (3), 193-207
- YAO et al. *Arthritis and Rheumatism*, 2008, vol. 58 (6), 3485-3497
- *ATHRITIS AND RHEUMATISM*, vol. 58 (11
- *J. Clin. Invest.*, 2013, vol. 123 (11), 4595-4611