

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 487 542**

51 Int. Cl.:

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2010 E 10720113 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 2432555**

54 Título: **Derivados de N-(hetero)aril-pirrolidina de pirazol-4-il-pirrol[2,3-d]pirimidinas y pirrol-3-il-pirrol[2,3-d]pirimidinas como inhibidores de cinasas Janus**

30 Prioridad:

**22.05.2009 US 180622 P**

**13.07.2009 US 225092 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**21.08.2014**

73 Titular/es:

**INCYTE CORPORATION (100.0%)  
Experimental Station Route 141 & Henry Clay  
Road Building E336  
Wilmington, DE 19880, US**

72 Inventor/es:

**RODGERS, JAMES D.;  
SHEPARD, STACEY;  
ARVANITIS, ARGYRIOS G.;  
WANG, HAISHENG;  
STORACE, LOUIS;  
FOLMER, BEVERLY;  
SHAO, LIXIN;  
ZHU, WENYU y  
GLENN, JOSEPH P.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

**ES 2 487 542 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**Derivados de N-(hetero)aril-pirrolidina de pirazol-4-il-pirrolo[2,3-d]pirimidinas y pirrol-3-il-pirrolo[2,3-d]pirimidinas como inhibidores de cinasas Janus****DESCRIPCIÓN****CAMPO TÉCNICO**

La presente invención se refiere a derivados de N-(hetero)aril-pirrolidina de fórmula I, además de a sus composiciones y procedimientos de uso, que son inhibidores de JAK, tales como inhibidores de JAK1 selectivos, útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a JAK que incluyen, por ejemplo, trastornos inflamatorios y autoinmunitarios, además de cáncer.

**ANTECEDENTES**

Las proteínas cinasas (PK) son un grupo de enzimas que regulan diversos procesos biológicos importantes que incluyen crecimiento, supervivencia y diferenciación celular, formación y morfogénesis de órganos, neovascularización, reparación y regeneración de tejido, entre otros. Las proteínas cinasas ejercen sus funciones fisiológicas mediante la catalización de la fosforilación de proteínas (o sustratos) y modulando así las actividades celulares de los sustratos en diversos contextos biológicos. Además de las funciones en tejidos/órganos normales, muchas proteínas cinasas también desempeñan funciones más especializadas en un huésped de enfermedades humanas que incluyen cáncer. Un subconjunto de proteínas cinasas (también denominadas proteínas cinasas oncogénicas), cuando se desregula, puede producir formación y crecimiento tumoral, y adicionalmente contribuir al mantenimiento y progresión tumoral. Hasta ahora, las proteínas cinasas oncogénicas representan uno de los grupos más grandes y más atractivos de grupos de dianas de proteína para la intervención del cáncer y desarrollo del fármaco.

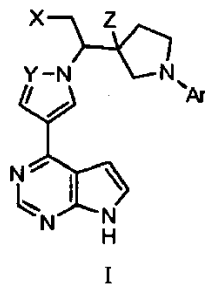
La familia de cinasas Janus (JAK) desempeña una función en la regulación dependiente de citocinas de la proliferación y función de células que participan en respuesta inmunitaria. Actualmente hay cuatro miembros de la familia de JAK de mamífero conocidos: JAK1 (también conocida como cinasa-1 Janus), JAK2 (también conocida como cinasa-2 Janus), JAK3 (también conocida como cinasa Janus, leucocito; JAKL; L-JAK y cinasa-3 Janus) y TYK2 (también conocida como proteína tirosina cinasa 2). Las proteínas JAK oscilan en tamaño de 120 a 140 kDa y comprenden siete dominios de homología de JAK (JH) conservados; uno de estos es un dominio catalítico de cinasa funcional y otro es un dominio de pseudocinasa que sirve posiblemente de función reguladora y/o sirve de sitio de enlace para STAT.

El bloqueo de la transducción de señales al nivel de las cinasas JAK mantiene la promesa de desarrollar tratamientos para enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades mieloproliferativas y cánceres humanos, por nombrar algunos. También se prevé que la inhibición de las cinasas JAK tenga beneficios terapéuticos en pacientes que padecen trastornos inmunitarios de la piel tales como psoriasis y sensibilización de la piel. Por consiguiente, se buscan inhibidores de cinasas Janus o cinasas relacionadas y varias publicaciones informan de clases eficaces de compuestos. Por ejemplo, ciertos inhibidores de JAK, que incluyen pirrolopiridina y pirrolopirimidinas, se informan en la publicación de solicitud de EE.UU. nº 2007/0135461 presentada el 12 de diciembre de 2006.

Así, se necesitan continuamente agentes nuevos o mejorados que inhiben cinasas tales como cinasas Janus para desarrollar productos farmacéuticos nuevos y más eficaces para tratar cáncer y otras enfermedades. Las composiciones y procedimientos descritos en el presente documento están dirigidos hacia estas necesidades y otros fines.

**RESUMEN**

La presente invención proporciona, entre otros, compuestos de fórmula I:



o sales farmacéuticamente aceptables o N-óxidos de los mismos; en la que:

X es ciano o halógeno;

Y es CH o N;

5 Z es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> fluorado o flúor;

Ar es arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo C<sub>1-14</sub>, cicloalquil C<sub>7-14</sub>-arilo condensado, heterocicloalquil C<sub>6-14</sub>-arilo condensado, cicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado o heterocicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

10 cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, cicloalquil C<sub>3-14</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-14</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-14</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, aril C<sub>6-14</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-13</sub>, heteroaril C<sub>1-13</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=O)NR<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup> y -NR<sup>b</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; en los que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>1a</sup> independientemente seleccionados; y en los que dicho cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, cicloalquil C<sub>3-14</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-14</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-14</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, aril C<sub>6-14</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-13</sub> y heteroaril C<sub>1-13</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>2a</sup> independientemente seleccionados;

20 cada R<sup>1a</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilamino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilamino, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilamino, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonil-(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, carbamilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carbamilo y di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamilo; cada R<sup>2a</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilamino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilamino, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilamino, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonil-(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, carbamilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carbamilo y di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamilo;

25 cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-7</sub> y heteroaril C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; en los que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>x</sup> independientemente seleccionados; y en los que dicho cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-7</sub> y heteroaril C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>y</sup> independientemente seleccionados;

30 o cualquier R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup>, junto con el resto al que están unidos, pueden formar un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, en el que dicho anillo de heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos independientemente seleccionados de hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino;

35 o cualquier R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o anillo de heteroarilo, en el que dicho anillo de heterocicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos independientemente seleccionados de hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino; cada R<sup>x</sup> está independientemente seleccionado de hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino; y

40 cada R<sup>y</sup> está independientemente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino;

a condición de que no se supere la valencia de cada átomo en los restos opcionalmente sustituidos.

50 La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 La presente invención también proporciona procedimientos de modulación de una actividad de JAK1 *ex vivo* que comprenden poner en contacto JAK1 con un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.

60 La presente invención proporciona además compuestos de fórmula I para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, un trastorno mieloproliferativo, una enfermedad inflamatoria o rechazo de trasplante de órgano en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.

65 La presente invención también proporciona compuestos de fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables o N-óxidos de los mismos, como se describen en el presente documento para su uso en procedimientos para tratar enfermedades autoinmunitarias, cáncer, trastornos mieloproliferativos, enfermedades inflamatorias o rechazo de

trasplante de órgano.

La presente invención proporciona además compuestos de fórmula I como se describen en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables o N-óxidos de los mismos, para su uso en procedimientos de modulación de una JAK1.

La presente invención también proporciona usos de los compuestos de fórmula I como se describen en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables o N-óxidos de los mismos, para la preparación de medicamentos para su uso en procedimientos de modulación de una JAK1.

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de EE.UU. nº de serie 61/180.622 presentada el 22 de mayo de 2009 y nº de serie 61/225.092 presentada el 13 de julio de 2009.

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en los dibujos adjuntos y la siguiente descripción. Otras características, objetivos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y dibujos, y de las reivindicaciones.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA

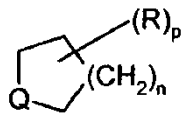
En diversos sitios en la presente memoria descriptiva, sustituyentes de compuestos de la invención se desvelan en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada subcombinación individual de los miembros de tales grupos e intervalos. Por ejemplo, el término "alquilo C<sub>1-6</sub>" pretende desvelar específicamente individualmente metilo, etilo, alquilo C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>5</sub> y alquilo C<sub>6</sub>.

Se pretende adicionalmente que los compuestos de la invención sean estables. Como se usa en el presente documento, "estable" se refiere a un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado de pureza útil de una mezcla de reacción, y preferentemente que pueda formularse en un agente terapéutico eficaz.

Se aprecia adicionalmente que ciertas características de la invención, que, para claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también puedan proporcionarse en combinación en una única realización. En cambio, diversas características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

El término "de n miembros" en el que n es un número entero describe normalmente el número de átomos formadores del anillo en un resto en el que el número de átomos formadores del anillo es n. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

Para los compuestos de la invención en los que una variable aparece más de una vez, cada variable puede ser un resto diferente independientemente seleccionado del grupo que define la variable. Por ejemplo, si se describe que una estructura tiene dos grupos R que están simultáneamente presentes sobre el mismo compuesto, los dos grupos R pueden representar diferentes restos independientemente seleccionados del grupo definido para R. En otro ejemplo, cuando un sustituyente opcionalmente múltiple se designa en la forma:



entonces se entiende que el sustituyente R puede producir p número de veces en el anillo y R puede ser un resto diferente en cada aparición. Se entiende que cada grupo R puede sustituir cualquier átomo de hidrógeno unido a un anillo átomo, que incluye uno o ambos de los átomos de hidrógeno de (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>. Además, en el ejemplo anterior, si debe definirse que la variable Q incluye hidrógenos, tal como cuando se dice que Q es CH<sub>2</sub>, NH, etc., cualquier sustituyente flotante tal como R en el ejemplo anterior puede sustituir un hidrógeno de la variable Q, además de un hidrógeno en cualquier otro componente del anillo no variable.

Para compuestos de la invención en los que una variable aparece más de una vez, cada variable puede ser un resto diferente independientemente seleccionado del grupo que define la variable. Por ejemplo, si se describe que una estructura tiene dos grupos R que están simultáneamente presentes en el mismo compuesto, los dos grupos R pueden representar diferentes restos independientemente seleccionados del grupo definido para R.

Como se usa en el presente documento, la expresión "opcionalmente sustituido" significa sin sustituir o sustituido. Como se usa en el presente documento, el término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno se elimina y se sustituye con un sustituyente. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustituido con oxo" significa que dos átomos de hidrógeno se eliminan de un átomo de carbono y se sustituyen con un oxígeno unido por un doble

enlace al átomo de carbono. Se entiende que la sustitución en un átomo dado está limitada por la valencia.

- 5 Como se usa en el presente documento, el término “alquilo  $C_{n-m}$ ”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de hidrocarburo saturado que puede ser de cadena lineal o ramificada, que tiene  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene 1 a 12, 1 a 8, 1 a 6, o 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, 2-metil-1-butilo, *n*-pentilo, 3-pentilo, *n*-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, *n*-heptilo, *n*-octilo y similares.
- 10 Como se usa en el presente documento, el término “alquileo  $C_{n-m}$ ”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de enlace de alquilo divalente que tiene  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas realizaciones, el resto alquileo contiene 2 a 6, o 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquileo incluyen, pero no se limitan a, etano-1,2-diílo, propano-1,3-diílo, propano-1,2-diílo, butano-1,4-diílo, butano-1,3-diílo, butano-1,2-diílo, 2-metil-propano-1,3-diílo y similares.
- 15 Como se usa en el presente documento, “alquenilo  $C_{n-m}$ ”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono y  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas realizaciones, el resto alquenilo contiene 2 a 6, o 2 a 4 átomos de carbono. Grupos alquenilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-butenilo, *sec*-butenilo y similares.
- 20 Como se usa en el presente documento, “alquenileno  $C_{n-m}$ ”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquenilo divalente. En algunas realizaciones, el resto alquenileno contiene 2 a 6, o 2 a 4 átomos de carbono.
- 25 Como se usa en el presente documento, “alquinilo  $C_{n-m}$ ”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono y  $n$  a  $m$  átomos de carbono. Grupos alquinilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo y similares. En algunas realizaciones, el resto alquinilo contiene 2 a 6 ó 2 a 4 átomos de carbono.
- 30 Como se usa en el presente documento, “alquinileno  $C_{n-m}$ ”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquinilo divalente. En algunas realizaciones, el resto alquinileno contiene 2 a 6, o 2 a 4 átomos de carbono.
- 35 Como se usa en el presente documento, el término “alcoxi  $C_{n-m}$ ”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo en la que el grupo alquilo tiene  $n$  a  $m$  átomos de carbono. Grupos alcoxi de ejemplo incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, *n*-propoxi e isopropoxi), *t*-butoxi y similares. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.
- 40 Como se usa en el presente documento, el término “carboxi”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $-C(=O)OH$ .
- 45 Como se usa en el presente documento, el término “alcoxi  $C_{n-m}$ -carbonil-(alquil  $C_{n-m}$ )amino”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $-N(\text{alquil})-C(=O)O(\text{alquilo})$  en la que cada alquilo tiene independientemente  $n$  a  $m$  átomos de carbono.
- 50 Como se usa en el presente documento, el término “alcoxi  $C_{n-m}$ -carbonilamino”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $-NH-C(=O)O(\text{alquilo})$  en la que el alquilo tiene  $n$  a  $m$  átomos de carbono.
- 55 Como se usa en el presente documento, el término “alquil  $C_{n-m}$ -carbonilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $-C(=O)$ -alquilo en la que el grupo alquilo tiene  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.
- 60 Como se usa en el presente documento, el término “alquil  $C_{n-m}$ -carbonilamino”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $-NHC(=O)$ -alquilo en la que el grupo alquilo tiene  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.
- 65 Como se usa en el presente documento, el término “di-alquil  $C_{n-m}$ -carbonilamino”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $-N(\text{alquil})C(=O)$ -alquilo en la que cada grupo alquilo tiene independientemente  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas realizaciones, cada grupo alquilo tiene independientemente 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término “amino” se refiere a un grupo de fórmula  $\text{-NH}_2$ .

Como se usa en el presente documento, el término “alquil  $\text{C}_{n-m}$ -amino”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $\text{-NH(alquilo)}$  en la que el grupo alquilo tiene  $n$  a  $m$  átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término “di-alquil  $\text{C}_{n-m}$ -amino”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $\text{-N(alquilo)}_2$  en la que cada grupo alquilo tiene cada uno independientemente  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas realizaciones, cada grupo alquilo tiene independientemente 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término “carbamilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $\text{-C(=O)NH}_2$ .

Como se usa en el presente documento, el término “alquil  $\text{C}_{n-m}$ -carbamilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $\text{-C(=O)-NH(alquilo)}$  en la que el grupo alquilo tiene  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término “di-alquil  $\text{C}_{n-m}$ -carbamilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $\text{-C(=O)-N(alquilo)}_2$  en la que cada grupo alquilo tiene independientemente  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas realizaciones, cada grupo alquilo tiene independientemente 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término “alquiltio  $\text{C}_{n-m}$ ”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $\text{-S-alquilo}$  en la que el alquilo tiene  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término “alquil  $\text{C}_{n-m}$ -sulfonilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $\text{-S(=O)-alquilo}$  en la que el alquilo tiene  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término “alquil  $\text{C}_{n-m}$ -sulfonilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $\text{-S(=O)}_2\text{-alquilo}$  en la que el alquilo tiene  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término “carbonilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo  $\text{-C(=O)-}$  que es un resto de un carbono divalente adicionalmente unido a un átomo de oxígeno con un doble enlace.

Como se usa en el presente documento, el término “ciano”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $\text{-CN}$  en la que los átomos de carbono y de nitrógeno están unidos juntos por un triple enlace.

Como se usa en el presente documento, los términos “halo” y “halógeno”, empleados solo o en combinación con otros términos, se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en el presente documento, “haloalcoxi  $\text{C}_{n-m}$ ”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula  $\text{-O-haloalquilo}$  en la que el grupo haloalquilo tiene  $n$  a  $m$  átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Un ejemplo de grupo haloalcoxi es  $\text{-OCF}_3$ .

Como se usa en el presente documento, el término “haloalquilo  $\text{C}_{n-m}$ ”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene de  $n$  a  $m$  átomos de carbono y un átomo de halógeno a  $2x+1$  átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes en la que “ $x$ ” es el número de átomos de carbono en el grupo alquilo. En algunas realizaciones, los átomos de halógeno son átomos de flúor. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Un ejemplo de un grupo haloalquilo es  $\text{-CF}_3$ .

Como se usa en el presente documento, el término “alquilo  $\text{C}_{n-m}$  fluorado”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un haloalquilo  $\text{C}_{n-m}$  en el que los átomos de halógeno están seleccionados de flúor. En algunas realizaciones, haloalquilo  $\text{C}_{n-m}$  fluorado es fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo.

Como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo  $\text{C}_{n-m}$ ”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un resto de hidrocarburo cíclico no aromático que puede contener opcionalmente uno o más grupos alquilenilo como parte de la estructura de anillo, y que tiene  $n$  a  $m$  átomos de carbono por miembro de anillo. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos condensados, unidos por puentes o espiro). También se incluyen en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (es decir, que tienen un enlace en común con) con el anillo de

cicloalquilo, por ejemplo, benzoderivados de ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano y similares. El término "cicloalquilo" también incluye grupos cicloalquilo y grupos espirocicloalquilo cabeza de puente. Como se usa en el presente documento, "grupos cicloalquilo cabeza de puente" se refiere a restos de hidrocarburo cíclico no aromático que contienen al menos un carbono cabeza de puente, tal como adamantan-1-ilo. Como se usa en el presente documento, "grupos espirocicloalquilo" se refiere a restos de hidrocarburos no aromáticos que contienen al menos dos anillos condensados en un único átomo de carbono, tal como espiro[2.5]octano y similares. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene 3 a 14 miembros de anillo, 3 a 10 miembros de anillo o 3 a 7 miembros de anillo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub> monocíclico. Uno o más átomos de carbono formadores del anillo de un grupo cicloalquilo pueden oxidarse para formar enlaces carbonilo. Grupos cicloalquilo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es adamantan-1-ilo.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquil C<sub>n-m</sub>-alquilo C<sub>o-p</sub>", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -alquilen-cicloalquilo en la que la porción de cicloalquilo tiene n a m átomos de carbono y la porción de alquilenilo tiene o a p átomos de carbono. En algunas realizaciones, la porción de alquilenilo tiene 1 a 4, 1 a 3, 1 a 2, o 1 átomo(s) de carbono. En algunas realizaciones, la porción de alquilenilo es metileno. En algunas realizaciones, la porción de cicloalquilo tiene 3 a 14 miembros de anillo, 3 a 10 miembros de anillo, o 3 a 7 miembros de anillo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, la porción de cicloalquilo es monocíclica. En algunas realizaciones, la porción de cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub> monocíclico.

Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilo C<sub>n-m</sub>", "anillo de heterocicloalquilo C<sub>n-m</sub>" o "grupo heterocicloalquilo C<sub>n-m</sub>", empleados solo o en combinación con otros términos, se refiere a anillo o sistema de de anillos no aromático, que puede contener opcionalmente uno o más grupos alquilenilo como parte de la estructura de anillo, que tiene al menos un miembro de anillo de heteroátomo independientemente seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno, y que tiene n a m átomos de carbono de miembro de anillo. Grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos condensados, unidos por puentes o espiro). En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo es un grupo monocíclico o bicíclico que tiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. También están incluidos en la definición de heterocicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (es decir, que tienen un enlace en común con) con el anillo no aromático, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina y similares. Los grupos heterocicloalquilo también pueden incluir grupos heterocicloalquilo y grupos espiroheterocicloalquilo cabeza de puente. Como se usa en el presente documento, "grupo heterocicloalquilo cabeza de puente" se refiere a un resto heterocicloalquilo que contiene al menos un átomo de cabeza de puente, tal como azadamantan-1-ilo y similares. Como se usa en el presente documento, "grupo espiroheterocicloalquilo" se refiere a un resto heterocicloalquilo que contiene al menos dos anillos condensados en un único átomo, tal como [1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decan-N-ilo] y similares. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 3 a 20 átomos formadores de anillo, 3 a 10 átomos formadores de anillo o aproximadamente 3 a 8 átomos formadores de anillo. Los átomos de carbono o heteroátomos en el (los) anillo(s) del grupo heterocicloalquilo pueden oxidarse para formar un grupo carbonilo o sulfonilo (u otro enlace oxidado) o un átomo de nitrógeno puede estar cuaternizado. En algunas realizaciones, la porción de heterocicloalquilo es un grupo heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub> monocíclico.

Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquil C<sub>n-m</sub>-alquilo C<sub>o-p</sub>", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -alquilen-heterocicloalquilo en la que la porción de heterocicloalquilo tiene n a m átomos de carbono y la porción de alquilenilo tiene o a p átomos de carbono. En algunas realizaciones, la porción de alquilenilo tiene 1 a 4, 1 a 3, 1 a 2, o 1 átomo(s) de carbono. En algunas realizaciones, la porción de alquilenilo es metileno. En algunas realizaciones, la porción de heterocicloalquilo tiene 3 a 14 miembros de anillo, 3 a 10 miembros de anillo, o 3 a 7 miembros de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, la porción de heterocicloalquilo es monocíclica. En algunas realizaciones, la porción de heterocicloalquilo es un grupo heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub> monocíclico.

Como se usa en el presente documento, el término "arilo C<sub>n-m</sub>", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un resto de hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2, 3 ó 4 anillos condensados) que tiene n a m átomos de carbono de miembros de anillo, tal como, pero no se limitan a, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antracenilo, fenantrenilo y similares. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a 14 átomos de carbono, aproximadamente 6 a 10 átomos de carbono, o aproximadamente 6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo arilo es un grupo monocíclico o bicíclico.

Como se usa en el presente documento, el término "aril C<sub>n-m</sub>-alquilo C<sub>o-p</sub>", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -alquilen-arilo en la que la porción de arilo tiene n a m átomos de carbono del miembro de anillo y la porción de alquilenilo tiene o a p átomos de carbono. En algunas realizaciones, la porción de alquilenilo tiene 1 a 4, 1 a 3, 1 a 2, o 1 átomo(s) de carbono. En algunas realizaciones, la porción de alquilenilo es metileno. En algunas realizaciones, la porción de arilo es fenilo. En algunas realizaciones, el grupo arilo es un grupo

monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, el grupo arilalquilo es bencilo.

Como se usa en el presente documento, el término “heteroarilo  $C_{n-m}$ ”, “anillo de heteroarilo  $C_{n-m}$ ” o “grupo heteroarilo  $C_{n-m}$ ”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un resto de hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2, 3 ó 4 anillos condensados), que tiene uno o más miembros de anillo de heteroátomo independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno y que tiene n a m átomos de carbono del miembro de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo es un grupo monocíclico o bicíclico que tiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Grupos heteroarilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, azolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, bencisoxazolilo, imidazo[1,2-b]tiazolilo o similares. Los átomos de carbono o heteroátomos en el (los) anillo(s) del grupo heteroarilo pueden oxidarse para formar un grupo carbonilo o sulfonilo (u otro enlace oxidado) o un átomo de nitrógeno puede estar cuaternizado, siempre que se preserve la naturaleza aromática del anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 5 a 10 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término “heteroaril  $C_{n-m}$ -alquilo  $C_{o-p}$ ”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -alquilen-heteroarilo en la que la porción de heteroarilo tiene n a m átomos de carbono del miembro de anillo y la porción de alquileno tiene o a p átomos de carbono. En algunas realizaciones, la porción de alquileno tiene 1 a 4, 1 a 3, 1 a 2, o 1 átomo(s) de carbono. En algunas realizaciones, la porción de alquileno es metileno. En algunas realizaciones, la porción de heteroarilo es un grupo monocíclico o bicíclico que tiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, la porción de heteroarilo tiene 5 a 10 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término “heterocicloalquil  $C_{n-m}$ -heteroarilo condensado” se refiere a un resto que tiene un grupo heteroarilo condensado con un grupo heterocicloalquilo, con n a m átomos de carbono del miembro de anillo en el resto, en el que el resto está unido al átomo de nitrógeno del anillo de pirrolidina de fórmula I mediante el grupo heteroarilo. En algunas realizaciones, el heterocicloalquil  $C_{n-m}$ -heteroarilo condensado tiene 2-14, 3-14, 4-14, 5-14, 5-12, 5-10 ó 6-9 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el heterocicloalquil  $C_{n-m}$ -heteroarilo es 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-6-ilo, 2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo o similares.

Como se usa en el presente documento, el término “cicloalquil  $C_{n-m}$ -heteroarilo condensado” se refiere a un resto que tiene un grupo heteroarilo condensado con un grupo cicloalquilo, con n a m átomos de carbono del miembro de anillo en el resto, en el que el resto está unido al átomo de nitrógeno del anillo de pirrolidina de fórmula I mediante el grupo heteroarilo. En algunas realizaciones, el cicloalquil  $C_{n-m}$ -heteroarilo condensado tiene 2-14, 3-14, 4-14, 5-14, 5-12 ó 5-10 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el cicloalquil  $C_{n-m}$ -heteroarilo condensado es 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-ilo o similares.

Como se usa en el presente documento, el término “cicloalquil  $C_{n-m}$ -arilo condensado” se refiere a un resto que tiene un grupo arilo condensado con un grupo cicloalquilo, con n a m átomos de carbono del miembro de anillo en el resto, en el que el resto está unido al átomo de nitrógeno del anillo de pirrolidina de fórmula I mediante el grupo arilo. En algunas realizaciones, el cicloalquil  $C_{n-m}$ -arilo condensado tiene 6-16, 6-15, 6-14, 6-13, 6-12 ó 6-10 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término “heterocicloalquil  $C_{n-m}$ -arilo condensado” se refiere a un resto que tiene un grupo arilo condensado con un grupo heterocicloalquilo, con n a m átomos de carbono del miembro de anillo en el resto, en el que el resto está unido al átomo de nitrógeno del anillo de pirrolidina de fórmula I mediante el grupo arilo. En algunas realizaciones, el heterocicloalquil  $C_{n-m}$ -arilo condensado tiene 6-16, 6-15, 6-14, 6-13, 6-12 ó 6-10 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, la aparición del término “bicíclico” después del nombre de un resto indica que el resto tiene dos anillos condensados.

Como se usa en el presente documento, la aparición del término “monocíclico” después del nombre de un resto indica que el resto tiene un único anillo.

A menos que se indique lo contrario en el presente documento, el punto de unión de un sustituyente está generalmente en la última porción del nombre (por ejemplo, arilalquilo está unido mediante la porción de alquileno del grupo).

Como se usa en el presente documento, en el que Ar se indica como “un anillo de tiazol”, “un anillo de piridina”, “un anillo de piridimina”, etc., el anillo puede unirse en cualquier posición del anillo, a condición de que no se supere la valencia del átomo en el punto de unión. Por el contrario, en algunas realizaciones, el punto exacto de unión se indica claramente en el mismo (por ejemplo, “tiazol-2-ilo”, “piridin-2-ilo”, “piridin-3-ilo”, “piridin-4-ilo”, “piridimina-2-ilo” y “pirimidina-4-ilo”). Por ejemplo, el punto de unión para “tiazol-2-ilo” es la posición 2 del anillo.



Como se usa en el presente documento, la expresión “farmacéuticamente aceptable” se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que están dentro del alcance del criterio médico sensato, adecuado para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, la expresión “temperatura ambiente”, como se usa en el presente documento, se entienden en la materia y se refiere generalmente a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción que es aproximadamente la temperatura de la habitación en la que la reacción se lleva a cabo, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

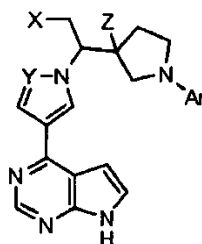
Como se usa en el presente documento, el término “poner en contacto” se refiere a poner juntos restos indicados en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, “poner en contacto” una JAK con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, tal como un ser humano, que tiene una JAK, además de, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la JAK.

Como se usa en el presente documento, el término “individuo” o “paciente”, usados indistintamente, se refiere a cualquier animal, que incluye mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos o primates, y lo más preferentemente seres humanos.

Como se usa en el presente documento, la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que está siendo buscada en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano por un investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico.

Como se usa en el presente documento, el término “tratar” o “tratamiento” se refiere a uno o más de (1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno, pero que todavía no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno; y (3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, invertir la patología y/o sintomatología) tal como disminuir la gravedad de la enfermedad.

La presente invención proporciona, entre otros, un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo; en la que:

X es ciano o halógeno;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> fluorado o flúor;

Ar es arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo C<sub>1-14</sub>, cicloalquil C<sub>7-14</sub>-arilo condensado, heterocicloalquil C<sub>6-14</sub>-arilo condensado, cicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado o heterocicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, cicloalquil C<sub>3-14</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-14</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-14</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, aril C<sub>6-14</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-13</sub>, heteroaril C<sub>1-13</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=O)NR<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup> y -NR<sup>b</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; en los que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>1a</sup> independientemente seleccionados; y en los que dicho cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, cicloalquil C<sub>3-14</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-14</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-14</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, aril C<sub>6-14</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-13</sub> y heteroaril C<sub>1-13</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>2a</sup> independientemente seleccionados; cada R<sup>1a</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>,

- alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilamino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilamino, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilamino, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonil-(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, carbamilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carbamilo y di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamilo; cada R<sup>2a</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilamino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilamino, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilamino, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonil-(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, carbamilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carbamilo y di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamilo; cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-7</sub> y heteroaril C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; en los que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>x</sup> independientemente seleccionados; y en los que dicho cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>1-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-7</sub> y heteroaril C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>y</sup> independientemente seleccionados; o cualquier R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup>, junto con el resto al que están unidos, pueden formar un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, en el que dicho anillo de heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos independientemente seleccionados de hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino; o cualquier R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o anillo de heteroarilo, en el que dicho anillo de heterocicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos independientemente seleccionados de hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino; cada R<sup>x</sup> está independientemente seleccionado de hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino; y cada R<sup>y</sup> está independientemente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino.
- 30 Se entiende que la valencia de cada átomo no se supera en los restos opcionalmente sustituidos.
- En algunas realizaciones, Y es N. En algunas realizaciones, Y es CH.
- En algunas realizaciones, X es ciano, flúor o cloro. En algunas realizaciones, X es ciano o flúor. En algunas realizaciones, X es ciano. En algunas realizaciones, X es cloro o flúor. En algunas realizaciones, X es flúor.
- En algunas realizaciones, Z es hidrógeno o flúor. En algunas realizaciones, Z es hidrógeno. En algunas realizaciones, Z es flúor.
- 40 En algunas realizaciones, Ar está seleccionado de fenilo, heteroarilo C<sub>1-6</sub> monocíclico, heteroarilo C<sub>1-9</sub> bicíclico, cicloalquil C<sub>7-14</sub>-arilo condensado bicíclico, heterocicloalquil C<sub>6-14</sub>-arilo condensado bicíclico, cicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado bicíclico y heterocicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados. En algunas realizaciones, Ar está seleccionado de fenilo, heteroarilo C<sub>1-6</sub> monocíclico, heteroarilo C<sub>1-9</sub> bicíclico y heterocicloalquil C<sub>1-4</sub>-heteroarilo condensado bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados. En algunas realizaciones, Ar es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados. En algunas realizaciones, Ar es heteroarilo C<sub>1-6</sub> monocíclico, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados. En algunas realizaciones, Ar es heteroarilo C<sub>1-9</sub> bicíclico, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados. En algunas realizaciones, Ar es heterocicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado bicíclico, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados. En algunas realizaciones, Ar es cicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado bicíclico, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados. En algunas realizaciones, Ar está seleccionado de fenilo, un anillo de tiazol, un anillo de piridina, un anillo de piridimina, un anillo de pirazina, un anillo de benzo[d]oxazol, un anillo de oxazolo[4,5-c]piridina, un anillo de oxazolo[5,4-b]piridina, un anillo de oxazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, un anillo de 2,3-dihidrotienof[2,3-b]piridina, un anillo de S-oxo-2,3-dihidrotienof[2,3-b]piridina, un anillo de S,S-dioxo-2,3-dihidrotienof[2,3-b]piridina, un anillo de quinazolina, un anillo de quinolina y un anillo de quinoxalina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados. En algunas realizaciones, Ar está seleccionado de fenilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridimin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2-ilo, oxazolo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilo, 2,3-dihidrotienof[2,3-b]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotienof[2,3-b]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotienof[2,3-b]piridin-6-ilo, quinazolin-2-ilo, quinolin-2-ilo y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados. En algunas realizaciones, Ar está seleccionado de fenilo, un anillo de tiazol, un anillo de piridina, un anillo de piridimina, un anillo de pirazina, un anillo de benzo[d]oxazol, un anillo de oxazolo[4,5-c]piridina, un anillo de oxazolo[5,4-b]piridina, un

anillo de oxazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, un anillo de 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de quinazolina, un anillo de quinolina, un anillo de pirrolo[2,3-b]piridina, un anillo de oxazolo[4,5-b]piridina, un anillo de 3-oxo-3,4-dihidropirazina y un anillo de quinoxalina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados. En algunas realizaciones, Ar está seleccionado de fenilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridimin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2-ilo, oxazolo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilo, 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, quinazolin-2-ilo, quinolin-2-ilo, pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilo, oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilo, 3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilo y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados. En algunas realizaciones, Ar está seleccionado de fenilo, un anillo de tiazol, un anillo de piridina, un anillo de piridimina, un anillo de pirazina, un anillo de benzo[d]oxazol, un anillo de oxazolo[4,5-c]piridina, un anillo de oxazolo[5,4-b]piridina, un anillo de oxazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, un anillo de 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de quinazolina, un anillo de quinolina, un anillo de pirrolo[2,3-b]piridina, un anillo de oxazolo[4,5-b]piridina, un anillo de 3-oxo-3,4-dihidropirazina, un anillo de quinoxalina, un anillo de oxazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo de tieno[3,2-b]piridina, un anillo de tieno[2,3-c]piridina, un anillo de tiofeno, un anillo de tiazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo de tieno[2,3-b]piridina, un anillo de 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina, un anillo de 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina, un anillo de furo[3,2-c]piridina, un anillo de 2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridina, un anillo de S-oxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridina, un anillo de S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridina, un anillo de tieno[3,2-c]piridina y un anillo de 1H-pirrolo[3,2-c]piridina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados. En algunas realizaciones, Ar está seleccionado de fenilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridimin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2-ilo, oxazolo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilo, 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, quinazolin-2-ilo, quinolin-2-ilo, pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilo, oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilo, 3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilo, quinoxalin-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, pirimidin-5-ilo, oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, tieno[3,2-b]piridin-5-ilo, tieno[2,3-c]piridin-5-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-ilo, tieno[2,3-b]piridin-6-ilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-6-ilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-ilo, furo[3,2-c]piridin-6-ilo, 2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, tieno[3,2-c]piridin-6-ilo y 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados.

En algunas realizaciones, cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenoilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-6</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-6</sub>, heteroaril C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>d</sup> y -NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>d</sup>; en los que el alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenoilo C<sub>2-6</sub>, y alquinilo C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>1a</sup> independientemente seleccionados; en los que el cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-6</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-6</sub> y heteroaril C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>2a</sup> independientemente seleccionados. En algunas realizaciones, cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> y -NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>d</sup>. En algunas realizaciones, cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>. En algunas realizaciones, cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de flúor, bromo, cloro, ciano, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi, isopropilamino, dimetilamino, metiltio, metilsulfino y metilsulfonilo.

En algunas realizaciones, cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-7</sub> y heteroaril C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>. En algunas realizaciones, cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, fenilo y heteroarilo C<sub>1-7</sub>. En algunas realizaciones, cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones, cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H y alquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones, cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H y metilo.

En algunas realizaciones:

60 cada R<sup>1a</sup> está independientemente seleccionado de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfino, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino; y  
 cada R<sup>2a</sup> está independientemente seleccionado de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfino, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino.

En algunas realizaciones:

- X es ciano o flúor  
 Y es CH o N;  
 Z es hidrógeno o flúor;
- Ar está seleccionado de fenilo, heteroarilo C<sub>1-6</sub> monocíclico, heteroarilo C<sub>1-9</sub> bicíclico, cicloalquil C<sub>7-14</sub>-arilo condensado bicíclico, heterocicloalquil C<sub>6-14</sub>-arilo condensado bicíclico, cicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado bicíclico y heterocicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;
- cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-6</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-6</sub>, heteroaril C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>d</sup> y -NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>d</sup>; en el que el alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>1a</sup> independientemente seleccionados; en el que el cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-6</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-6</sub> y heteroaril C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>2a</sup> independientemente seleccionados;
- cada R<sup>1a</sup> está independientemente seleccionado de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino;
- cada R<sup>2a</sup> está independientemente seleccionado de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino;
- cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-7</sub> y heteroaril C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; en los que el alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>x</sup> independientemente seleccionados; y en los que el cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-7</sub> y heteroaril C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>y</sup> independientemente seleccionados;
- cada R<sup>x</sup> está independientemente seleccionado de hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino; y
- cada R<sup>y</sup> está independientemente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino.

En algunas realizaciones:

- X es ciano o flúor;  
 Y es CH o N;  
 Z es hidrógeno o flúor;
- Ar está seleccionado de fenilo, heteroarilo C<sub>1-6</sub> monocíclico, heteroarilo C<sub>1-9</sub> bicíclico, cicloalquil C<sub>7-14</sub>-arilo condensado bicíclico, heterocicloalquil C<sub>6-14</sub>-arilo condensado bicíclico, cicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado bicíclico, cicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado bicíclico y heterocicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;
- cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-6</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-6</sub>, heteroaril C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; -NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>d</sup> y -NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>d</sup>; en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>1a</sup> independientemente seleccionados; en el que dicho cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-6</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-6</sub> y heteroaril C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>2a</sup> independientemente seleccionados;
- cada R<sup>1a</sup> está independientemente seleccionado de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino;
- cada R<sup>2a</sup> está independientemente seleccionado de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino;
- cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-7</sub> y heteroaril C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; en los que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos

R<sup>x</sup> independientemente seleccionados; y en los que dicho cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-7</sub> y heteroaril C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>y</sup> independientemente seleccionados;

5 cada R<sup>x</sup> está independientemente seleccionado de hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino; y

cada R<sup>y</sup> está independientemente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino.

10 En algunas realizaciones:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

15 Ar está seleccionado de fenilo, heteroarilo C<sub>1-6</sub> monocíclico, heteroarilo C<sub>1-9</sub> bicíclico y heterocicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

20 cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-6</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-6</sub>, heteroaril C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>d</sup> y -NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>d</sup>; en el que el alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>1a</sup> independientemente seleccionados; en el que el cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-6</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-6</sub> y heteroaril C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>2a</sup> independientemente seleccionados;

25 cada R<sup>1a</sup> está independientemente seleccionado de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino;

30 cada R<sup>2a</sup> está independientemente seleccionado de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino;

35 cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-7</sub> y heteroaril C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; en los que el alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>x</sup> independientemente seleccionados; y en los que el cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-7</sub> y heteroaril C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>y</sup> independientemente seleccionados;

40 cada R<sup>x</sup> está independientemente seleccionado de hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino; y

cada R<sup>y</sup> está independientemente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino.

45 En algunas realizaciones:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

50 Z es hidrógeno o flúor;

Ar está seleccionado de fenilo, heteroarilo C<sub>1-6</sub> monocíclico, heteroarilo C<sub>1-9</sub> bicíclico, cicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado bicíclico y heterocicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

55 cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> y -NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>d</sup>;

cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-7</sub> y heteroaril C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>.

60 En algunas realizaciones:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

65 Ar está seleccionado de fenilo, heteroarilo C<sub>1-6</sub> monocíclico, heteroarilo C<sub>1-9</sub> bicíclico y heterocicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6

grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> y -NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>d</sup>;

5 cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-7</sub> y heteroaril C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>.

En algunas realizaciones:

10 X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar está seleccionado de fenilo, un anillo de tiazol, un anillo de piridina, un anillo de piridimina, un anillo de pirazina, un anillo de benzo[d]oxazol, un anillo de oxazol[4,5-c]piridina, un anillo de oxazol[5,4-b]piridina, un anillo de oxazol[5,4-d]pirimidina, un anillo de 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, un anillo de 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de quinazolina, un anillo de quinolina y un anillo de quinoxalina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

20 cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> y -NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>d</sup>; y

cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, fenilo y heteroarilo C<sub>1-7</sub>.

En algunas realizaciones:

25

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar está seleccionado de fenilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridimin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2-ilo, oxazol[4,5-c]piridin-2-ilo, oxazol[5,4-b]piridin-2-ilo, oxazol[5,4-d]pirimidin-2-ilo, 7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilo, 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, quinazolin-2-ilo, quinolin-2-ilo y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

35 cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; y

cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>.

En algunas realizaciones:

40

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar está seleccionado de fenilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridimin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2-ilo, oxazol[4,5-c]piridin-2-ilo, oxazol[5,4-b]piridin-2-ilo, oxazol[5,4-d]pirimidin-2-ilo, 7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilo, 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, quinazolin-2-ilo, quinolin-2-ilo y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

45 cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; y

50 cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H y alquilo C<sub>1-6</sub>.

En algunas realizaciones:

55

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar está seleccionado de fenilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridimin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2-ilo, oxazol[4,5-c]piridin-2-ilo, oxazol[5,4-b]piridin-2-ilo, oxazol[5,4-d]pirimidin-2-ilo, 7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilo, 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, quinazolin-2-ilo, quinolin-2-ilo y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

60 cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; y

cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H y metilo.

65

En algunas realizaciones:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

- 5 Ar está seleccionado de fenilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridimin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2-ilo, oxazolo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, 7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilo, 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, quinazolin-2-ilo, quinolin-2-ilo y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados; y
- 10 cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de flúor, bromo, cloro, ciano, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi, isopropilamino, dimetilamino, metiltio, metilsulfonilo y metilsulfonilo.

En algunas realizaciones:

15 X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

- Ar está seleccionado de fenilo, un anillo de tiazol, un anillo de piridina, un anillo de piridimina, un anillo de pirazina, un anillo de benzo[d]oxazol, un anillo de oxazolo[4,5-c]piridina, un anillo de oxazolo[5,4-b]piridina, un anillo de oxazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo de 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, un anillo de 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de quinazolina, un anillo de quinolina, un anillo de pirrol[2,3-b]piridina, un anillo de oxazolo[4,5-b]piridina, un anillo de 3-oxo-3,4-dihidropirazina y un anillo de quinoxalina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;
- 20 cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> y -NR<sup>e</sup>C(=O)R<sup>d</sup>; y
- 25 cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, fenilo y heteroarilo C<sub>1-7</sub>.

30 En algunas realizaciones:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

- Ar está seleccionado de fenilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridimin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2-ilo, oxazolo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, 7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilo, 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, quinazolin-2-ilo, quinolin-2-ilo, pirrol[2,3-b]piridin-6-ilo, oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilo, 3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilo y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está
- 35 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;
- 40 cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; y
- 45 cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>.

En algunas realizaciones:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

- Ar está seleccionado de fenilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridimin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2-ilo, oxazolo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, 7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilo, 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, quinazolin-2-ilo, pirrol[2,3-b]piridin-6-ilo, oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilo, 3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilo, quinolin-2-ilo y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente
- 50 sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;
- 55 cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; y
- 60 cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H y alquilo C<sub>1-6</sub>.

En algunas realizaciones:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

- Ar está seleccionado de fenilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridimin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2-ilo, oxazolo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-d]pirimidin-

2-ilo, 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilo, 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, quinazolin-2-ilo, quinolin-2-ilo, pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilo, oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilo, 3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilo y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

5 cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; y cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H y metilo.

En algunas realizaciones:

10 X es ciano o flúor;  
Y es CH o N;  
Z es hidrógeno o flúor;  
Ar está seleccionado de fenilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridimin-2-ilo, pirimidin-4-ilo,  
15 pirazin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2-ilo, oxazolo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilo, 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, quinazolin-2-ilo, quinolin-2-ilo, pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilo, oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilo, 3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilo y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;  
20 cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de flúor, bromo, cloro, ciano, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi, isopropilamino, dimetilamino, metiltio, metilsulfonilo y metilsulfonilo.

En algunas realizaciones:

25 X es ciano o flúor;  
Y es CH o N;  
Z es hidrógeno o flúor;  
Ar está seleccionado de fenilo, un anillo de tiazol, un anillo de piridina, un anillo de piridimina, un anillo de pirazina, un anillo de benzo[d]oxazol, un anillo de oxazolo[4,5-c]piridina, un anillo de oxazolo[5,4-b]piridina, un  
30 anillo de oxazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, un anillo de 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de quinazolina, un anillo de quinolina, un anillo de pirrolo[2,3-b]piridina, un anillo de oxazolo[4,5-b]piridina, un anillo de 3-oxo-3,4-dihidropirazina, un anillo de quinoxalina, un anillo de oxazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo de tieno[3,2-b]piridina, un anillo de tieno[2,3-c]piridina, un anillo de tiofeno, un anillo de tiazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo de tieno[2,3-b]piridina, un anillo de 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina, un anillo de 6,7-dihidro-SH-ciclopenta[b]piridina, un anillo de furo[3,2-c]piridina, un anillo de 2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridina, un anillo de S-oxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridina, un anillo de tieno[3,2-c]piridina y un anillo de 1H-pirrolo[3,2-c]piridina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;  
35 cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> y -NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>d</sup>; y cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, fenilo y heteroarilo C<sub>1-7</sub>.

45 En algunas realizaciones:

X es ciano o flúor;  
Y es CH o N;  
Z es hidrógeno o flúor;  
50 Ar está seleccionado de fenilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridimin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2-ilo, oxazolo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilo, 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, quinazolin-2-ilo, pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilo, oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilo, 3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilo, quinolin-2-ilo, quinoxalin-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, pirimidin-5-ilo, oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, tieno[3,2-b]piridin-5-ilo, tieno[2,3-c]piridin-5-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-ilo, tieno[2,3-b]piridin-6-ilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-6-ilo, 6,7-dihidro-SH-ciclopenta[b]piridin-2-ilo, furo[3,2-c]piridin-6-ilo, 2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, tieno[3,2-c]piridin-6-ilo y 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;  
55 cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>3</sup>, -SR<sup>3</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; y cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>.

En algunas realizaciones:

65 X es ciano o flúor;



Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar está seleccionado de fenilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridimin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2-ilo, oxazolo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilo, 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, quinazolin-2-ilo, pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilo, oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilo, 3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilo, quinolin-2-ilo, quinoxalin-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, pirimidin-5-ilo, oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, tieno[3,2-b]piridin-5-ilo, tieno[2,3-c]piridin-5-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-ilo, tieno[2,3-b]piridin-6-ilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-6-ilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-ilo, furo[3,2-c]piridin-6-ilo, 2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, tieno[3,2-c]piridin-6-ilo y 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; y

cada R<sup>3</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H y alquilo C<sub>1-6</sub>.

En algunas realizaciones:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar está seleccionado de fenilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridimin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2-ilo, oxazolo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilo, 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, quinazolin-2-ilo, pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilo, oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilo, 3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilo, quinolin-2-ilo, quinoxalin-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, pirimidin-5-ilo, oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, tieno[3,2-b]piridin-5-ilo, tieno[2,3-c]piridin-5-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-ilo, tieno[2,3-b]piridin-6-ilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-6-ilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-ilo, furo[3,2-c]piridin-6-ilo, 2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, tieno[3,2-c]piridin-6-ilo y 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; y

cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H y metilo.

En algunas realizaciones:

X es ciano o flúor;

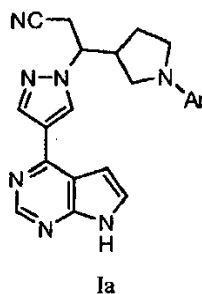
Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar está seleccionado de fenilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridimin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2-ilo, oxazolo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-ilo, 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, quinazolin-2-ilo, quinolin-2-ilo, pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilo, oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilo, 3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilo, quinoxalin-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, pirimidin-5-ilo, oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, tieno[3,2-b]piridin-5-ilo, tieno[2,3-c]piridin-5-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-ilo, tieno[2,3-b]piridin-6-ilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-6-ilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-ilo, furo[3,2-c]piridin-6-ilo, 2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, tieno[3,2-c]piridin-6-ilo y 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de flúor, bromo, cloro, ciano, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi, isopropilamino, dimetilamino, metiltio, metilsulfinilo y metilsulfonilo.

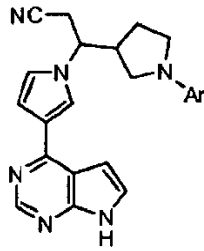
En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula la:



o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula Ib:

5



10

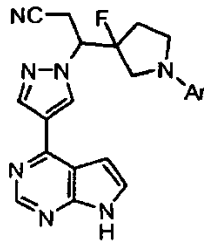
Ib

15

o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula Ic:

20



25

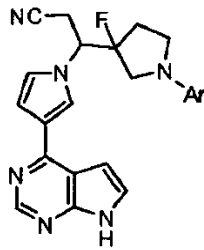
Ic

30

o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula Id:

35



40

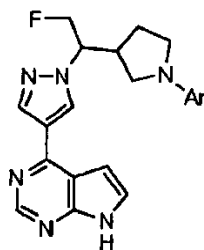
Id

45

o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula Ie:

50



55

Ie

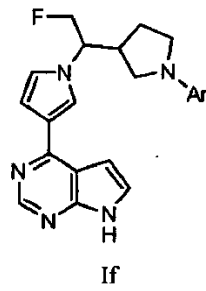
60

o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula If:

65

5



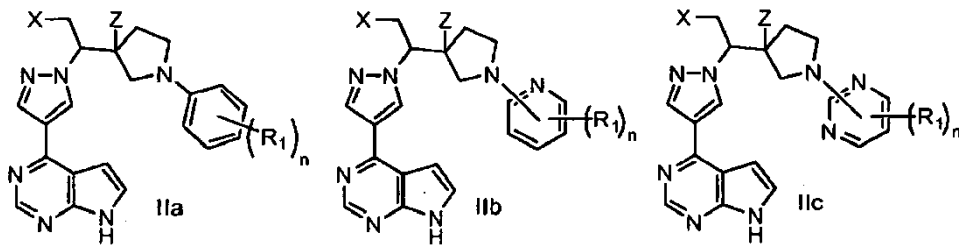
10

o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.

15

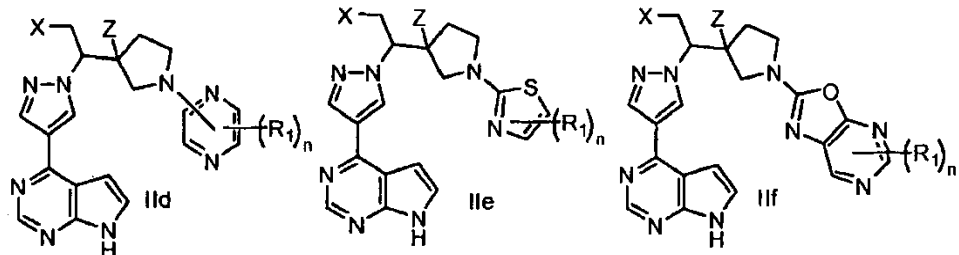
En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIg, IIh, IIi, IIj, IIk, IIl o IIo:

20



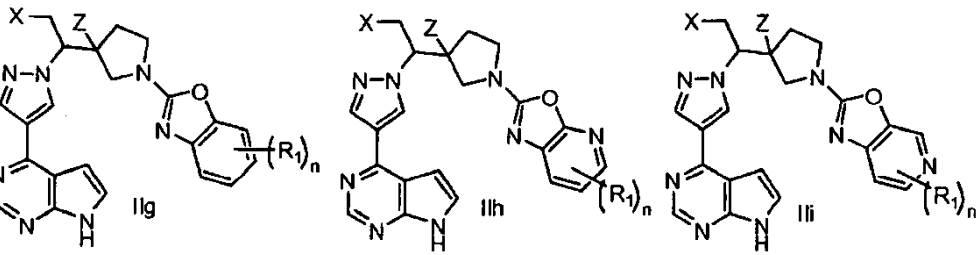
25

30



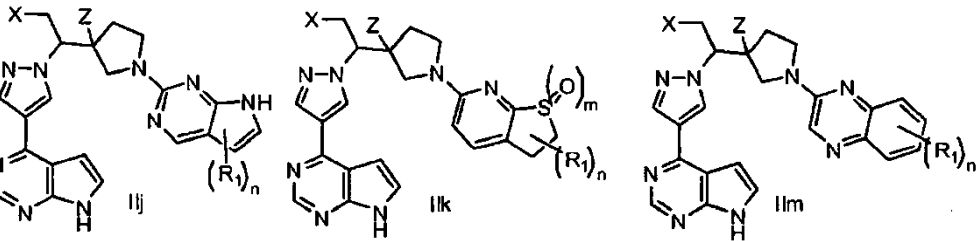
35

40



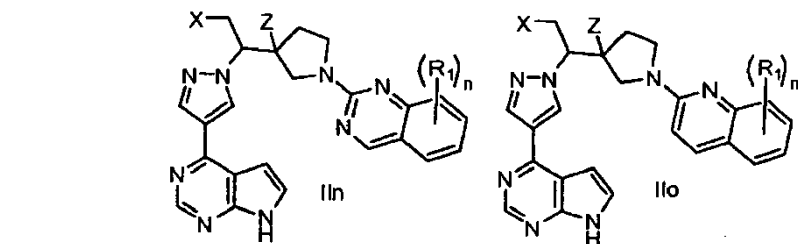
45

50



55

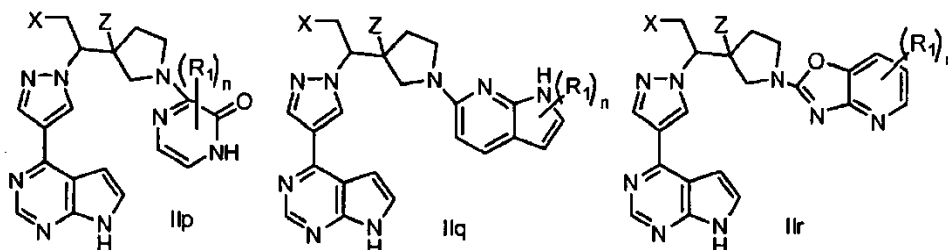
60



65

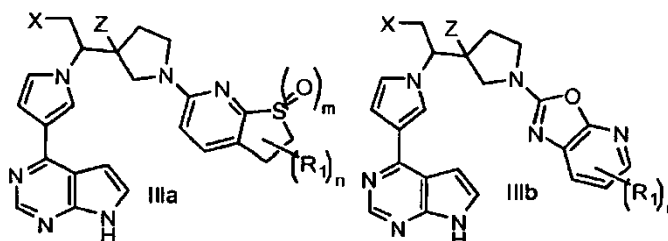
o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, en las que cada n es un número entero seleccionado de 0 a 5; y m es un número entero seleccionado de 0 a 2; a condición de que no se supere la valencia de cada átomo en los restos opcionalmente sustituidos. Cada una de las fórmulas precedentes puede representar una realización individual. En algunas de las realizaciones precedentes, Z es hidrógeno. En algunas de las realizaciones precedentes, Z es flúor. En algunas de las realizaciones precedentes, X es ciano. En algunas de las realizaciones precedentes, X es flúor. En algunas de las realizaciones precedentes, Z es hidrógeno y X es ciano. En algunas de las realizaciones precedentes, Z es hidrógeno y X es flúor. En algunas de las realizaciones precedentes, Z es flúor y X es ciano.

En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula IIp, IIq o IIr:



o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, en las que cada n es un número entero seleccionado de 0 a 5; a condición de que no se supere la valencia de cada átomo en los restos opcionalmente sustituidos. Cada una de las fórmulas precedentes puede representar una realización individual. En algunas de las realizaciones precedentes, Z es hidrógeno. En algunas de las realizaciones precedentes, Z es flúor. En algunas de las realizaciones precedentes, X es ciano. En algunas de las realizaciones precedentes, X es flúor. En algunas de las realizaciones precedentes, Z es hidrógeno y X es ciano. En algunas de las realizaciones precedentes, Z es hidrógeno y X es flúor. En algunas de las realizaciones precedentes, Z es flúor y X es ciano.

En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula IIIa o IIIb:



o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, en las que cada n es un número entero seleccionado de 0 a 5; y m es un número entero seleccionado de 0 a 2; a condición de que no se supere la valencia de cada átomo en los restos opcionalmente sustituidos. Cada una de las fórmulas precedentes puede representar una realización individual. En algunas de las realizaciones precedentes, m es 1 ó 2. En algunas de las realizaciones precedentes, Z es hidrógeno. En algunas de las realizaciones precedentes, Z es flúor. En algunas de las realizaciones precedentes, X es ciano. En algunas de las realizaciones precedentes, X es flúor. En algunas de las realizaciones precedentes, Z es hidrógeno y X es ciano. En algunas de las realizaciones precedentes, Z es hidrógeno y X es flúor. En algunas de las realizaciones precedentes, Z es flúor y X es ciano.

En algunas realizaciones, Ar está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados. En algunas realizaciones, Ar está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados. En algunas realizaciones, Ar está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados.

En algunas realizaciones, el compuesto está seleccionado de:

- 3-[1-(6-cloropirazin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;
- 3-[1-(6-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;
- 3-[1-(2-cloropirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;
- 3-[1-(4-cloropirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;
- 3-[1-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;
- 3-[1-[4-(dimetilamino)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;
- 3-[1-[4-(isopropilamino)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;
- 3-[1-(1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;

- 3-[1-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-((1-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-((1-[1,3]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
5 3-((1-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-(6-metil[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
10 3-[1-(6-fluoro[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]propanonitrilo;  
3-[1-(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
15 3-((1-[1,3]oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-(5-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
20 3-[1-(7-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-(5,7-difluoro-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-[2-(metiltio)pirimidin-4-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-[2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
25 3-[1-[2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-[6-(metilsulfonil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-[2-(metilsulfonil)piridin-4-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-(1-oxido-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
30 3-[1-(2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-(1,1-dioxido-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-((3-fluoro-1-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
35 3-((1-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrolo-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-(1,1-dioxido-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrolo-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-(1-oxido-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrolo-1-il]propanonitrilo;  
40 3-[1-(6-cloro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-cloro-2-(3-[2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)isonicotinonitrilo;  
45 2-((3-[2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)piridin-3,4-dicarbonitrilo;  
2-((3-[2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-6-(metiltio)benzonitrilo;  
2-((3-[2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-6-(metilsulfonil)benzonitrilo;  
3-[1-(8-cloroquinolin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-(3-idrossiquinoxalin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
50 3-[1-(8-cloroquinazolin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-(6-cloro-1-oxidopiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-(8-fluoroquinazolin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
2-cloro-6-(3-[2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)benzonitrilo;  
55 3-((3-[2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)ftalonitrilo;  
2-((3-[2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)nicotinonitrilo;  
3-((3-[2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo;  
2-((3-[2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)benzonitrilo;  
2-((3-[2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-6-metilbenzonitrilo;  
60 2-((3-[2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-6-fluorobenzonitrilo;  
2-((3-[2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-6-metoxibenzonitrilo;  
2-((3-[2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-6-(trifluorometil)benzonitrilo;  
2-bromo-6-(3-[2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)benzonitrilo;  
2-((3-[2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-3-fluorobenzonitrilo;  
65 2-((3-[2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)isofaltonitrilo;  
6-((3-[2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-2,3-difluorobenzonitrilo;

- 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-3,5,6-trifluorobenzonitrilo;  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo;  
 3-cloro-5-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)isonicotinonitrilo;  
 3-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1-H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,5,6-  
 5 trifluoroisonicotinonitrilo;  
 3-[1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-  
 il]propanonitrilo;  
 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-[1-(3,5,6-trifluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]propanonitrilo;  
 3-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)piridin-2-carbonitrilo;  
 10 2-cloro-6-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo;  
 2-((3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)[1,3]oxazolo[5,4-b]piridina;  
 2-((3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-fluoroetil)pirrolidin-1-il)oxazolo[5,4-b]piridina; y  
 3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo,
- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de los mismos.

En algunas realizaciones, el compuesto está seleccionado de:

- 5-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-  
 20 carbonitrilo;  
 5-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tieno[3,2-b]piridin-6-  
 carbonitrilo;  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-4-hidroxitiofeno-3-carbonitrilo;  
 4-bromo-2-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofeno-3-carbonitrilo;  
 25 4-cloro-2-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofeno-3-carbonitrilo;  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofeno-3,4-dicarbonitrilo;  
 2-((3-{1R)-2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofeno-3,4-dicarbonitrilo;  
 2-((3-{2-ciano-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofeno-3,4-dicarbonitrilo;  
 4-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo;  
 30 5-((3-{2-fluoro-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo;  
 4-((3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo;  
 4-((1-{2-fluoro-1-[1-(5-fluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]etil}-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-  
 d]pirimidina;  
 4-((1-{2-fluoro-1-[1-(5-fluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]etil}-1H-pirazol-4-il)-7H-  
 35 pirrolo[2,3-d]pirimidina;  
 3-[1-(5-fluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-  
 il]propanonitrilo;  
 3-[1-(6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 3-[1-(5,6-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 40 3-[1-[6-cloro-3-fluoro-5-(hidroximetil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-  
 il]propanonitrilo;  
 3-((4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(1-(5-amino-6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-  
 il)propanonitrilo;  
 N-(2-(3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-6-cloro-5-fluoropiridin-3-  
 45 il)formamida;  
 3-[1-[6-(etilsulfonil)-3-fluoropiridin-2-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-  
 il]propanonitrilo;  
 3-[1-(6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-5-fluoro-4-  
 50 (metoximetil)nicotinonitrilo;  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-4-(metoximetil)nicotinonitrilo;  
 4-((3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-6-metoxipirimidin-5-  
 carbonitrilo;  
 3-((4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(1-(6-(etilsulfonil)-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-  
 55 il)propanonitrilo;  
 2-((3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo;  
 3-[1-[3,5-difluoro-4-(metoximetil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-  
 il]propanonitrilo;  
 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-[1-[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]pirrolidin-3-  
 60 il]propanonitrilo;  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-4-(difluorometil)nicotinonitrilo;  
 3-((4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(1-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)pirrolidin-3-  
 il)propanonitrilo;  
 3-((4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(1-(3-amino-6-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il)propanonitrilo;  
 65 4-((3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)piridazin-3-carbonitrilo;  
 6-((3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-5-fluoronicotinonitrilo;

- 2-((3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-5-fluoronicotinonitrilo;  
 2-((3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-5-metilnicotinonitrilo;  
 4-((3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-6-(difluorometil)pirimidin-5-carbonitrilo;  
 5 2-((3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-6-(difluorometil)benzonitrilo;  
 2-((3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-6-(metoximetil)benzonitrilo;  
 4-((3-(1-(3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)piridazin-3-carbonitrilo;  
 2-((3-(1-(3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo;  
 3-((3-(1-(3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo;  
 10 4-((3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-fluoroetil)pirrolidin-1-il)piridazin-3-carbonitrilo;  
 3-((3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)piridin-2-carbonitrilo;  
 2-((3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo;  
 4-((1-{1-[1-(1,1-diosido-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-2-fluoroetil}-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;  
 15 2-((3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-fluoroetil)pirrolidin-1-il)piridin-3,4-dicarbonitrilo;  
 3-((3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)ftalonitrilo;  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-4-yodonicotinonitrilo;  
 2-cloro-4-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo;  
 4-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)piridin-2,3-dicarbonitrilo;  
 20 3-1-(2,6-dicloropiridin-3-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 5-((3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo;  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-4-(metiltio)nicotinonitrilo;  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-4-(metilsulfonyl)nicotinonitrilo;  
 25 3-1-[3,5-difluoro-6-(metiltio)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 3-1-[3,5-difluoro-6-(metilsulfonyl)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 3-((1-{3,5-difluoro-6-[(2,2,2-trifluoroetil)-sulfonyl]piridin-2-il}pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 30 4-[1-(1-{1-[3,5-difluoro-6-(metilsulfonyl)piridin-2-il]pirrolidin-3-il}-2-fluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;  
 3-1-[3-fluoro-6-(metilsulfonyl)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 3-1-[2,5-difluoro-6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo  
 35 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-4-(1-fluoroetil)nicotinonitrilo;  
 3-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-(difluorometil)pirazin-2-carbonitrilo;  
 3-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difluoroetil)pirazin-2-carbonitrilo;  
 40 3-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-(idrossimetil)pirazin-2-carbonitrilo;  
 3-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-(metoximetil)pirazin-2-carbonitrilo;  
 45 6-bromo-3-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo;  
 3-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-etilpirazin-2-carbonitrilo;  
 3-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-etilpirazin-2-carbonitrilo;  
 3-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-metilpirazin-2-carbonitrilo;  
 3-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-metilpirazin-2-carbonitrilo;  
 50 3-fluoro-5-(3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)piridin-2-carbonitrilo;  
 3-1-[2-(etilsulfonyl)piridin-4-il]pirrolidin-3-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo;  
 5-((3-{2-ciano-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo;  
 3-1-(2-mercaptopirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 N-[4-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)pirimidin-2-il]-N,N-dimetilsulfonamida;  
 55 4-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-N-metilpiridin-2-carboxamida;  
 4-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;  
 4-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-N-fenilpiridin-2-carboxamida;  
 60 3-1-(2,3-dihidrofuro[2,3-b]pirrolidin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(1-tieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]propanonitrilo;  
 3-1-(7,7-difluoro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 65 3-1-(7-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo;  
 3-1-(7-bromo-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-

- il]propanonitrilo;  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-benzoxazol-7-carbonitrilo;  
 3-[1-(7-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 5 3-[1-(7-metoxi-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 3-((4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(1-(7-etoxibenzo[d]oxazol-2-il)pirrolidin-3-il)propanonitrilo;  
 3-((4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(1-(7-(difluorometoxi)benzo[d]oxazol-2-il)pirrolidin-3-il)propanonitrilo;  
 10 3-[1-(4-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 3-[1-(7-(hidroximetil)-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 6-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)furo[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo;  
 15 6-((3-{2-ciano-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)furo[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo;  
 1,1-dióxido de 6-((3-{2-ciano-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo;  
 1,1-dióxido de 6-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo;  
 20 6-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo;  
 6-((3-{2-ciano-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo;  
 6-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo;  
 25 6-((3-{2-ciano-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo;  
 6-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo; y  
 1,1-dióxido de 6-(((3S)-3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de los mismos.

- 35 En algunas realizaciones, el compuesto es 6-(3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es la sal de trifluoroacetato o de fosfato.

- 40 La presente invención incluye sales farmacéuticamente aceptables y N-óxidos de los compuestos descritos en el presente documento. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto parental se modifica convirtiendo un resto de ácido o base existente en su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la  
 45 presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto parental formado, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo (ACN). Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, pág. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

- 55 Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, que tienen uno o más estereocentros). Están previstos todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, a menos que se indique lo contrario. Los compuestos descritos en el presente documento que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Los procedimientos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos se conocen en la  
 60 técnica, tales como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en el presente documento, y todos aquellos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos descritos en el presente documento pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Si un compuesto capaz de estereoisomería o isomería geométrica se designa en su estructura o nombre sin referencia a configuraciones R/S o cis/trans específicas, se pretende que se contemplen todos aquellos isómeros.



La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo por cualquiera de numerosos procedimientos conocidos en la técnica. Un procedimiento de ejemplo incluye recristalización fraccionada usando un ácido de resolución quirál que es un ácido orgánico ópticamente activo formador de sales. Agentes de resolución adecuados para los procedimientos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos tales como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos tales como ácido  $\beta$ -canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los procedimientos de cristalización fraccionada incluyen formas estereoisoméricamente puras de  $\alpha$ -metilbencilamina (por ejemplo, formas S y R, o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletamina, 1,2-diaminociclohexano y similares.

La resolución de mezclas racémicas también puede llevarse a cabo por elución sobre una columna empaquetada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición del disolvente de elución adecuado puede determinarse por un experto en la materia.

Los compuestos descritos en el presente documento también incluyen formas tautómeras. Las formas tautómeras resultan del intercambio de un enlace sencillo con un doble enlace adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautómeras incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Tautómeros prototrópicos de ejemplo incluyen pares cetona - enol, pares amida - ácido imídico, pares lactama - lactima, pares amida - ácido imídico, pares enamina - imina y formas anulares en las que un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H-1,2,4-triazol, 1H- y 2H-isoindol, y 1H- y 2H-pirazol. Las formas tautómeras pueden estar en equilibrio o bloquearse estéricamente en una forma por sustitución apropiada.

Los compuestos descritos en el presente documento también pueden incluir todos los isótopos de sus átomos constituyentes. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números másicos. Por ejemplo, isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

El término "compuesto", como se usa en el presente documento, pretende incluir todos los estereoisómeros, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas o nombres químicos proporcionados, a menos que se indique lo contrario.

Todos los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden encontrarse junto con otras sustancias tales como agua y disolventes (por ejemplo, hidratos y solvatos) o pueden aislarse.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, y sales de los mismos, se aíslan sustancialmente. Por "sustancialmente aislado" se indica que el compuesto se separa al menos parcialmente o sustancialmente del entorno en el que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en el compuesto de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 97 %, o al menos aproximadamente el 99 % en peso del compuesto de la invención, o sal, o N-óxido del mismo.

#### 45 *Procedimientos*

Los compuestos de la invención son inhibidores de JAK y la mayoría de los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de JAK1. Un inhibidor selectivo de JAK1 es un compuesto que inhibe la actividad de JAK1 preferencialmente con respecto a otras cinasas Janus. Por ejemplo, los compuestos de la invención inhiben preferencialmente JAK1 con respecto a una o más de JAK2, JAK3 y TYK2. En algunas realizaciones, los compuestos inhiben JAK1 preferencialmente con respecto a JAK2 (por ejemplo, tienen una relación de  $CI_{50}$  de  $JAK1/JAK2 >1$ ).

JAK1 desempeña una función importante en varias rutas de señalización de citocinas y factores de crecimiento que, cuando se desregulan, pueden producir o contribuir a un estado de enfermedad. Por ejemplo, los niveles de IL-6 son elevados en artritis reumatoide, una enfermedad en la que se ha sugerido que tiene efectos perjudiciales (Fonesca, J.E. y col., *Autoimmunity Reviews*, 8:538-42, 2009). Debido a que IL-6 señala, al menos en parte, mediante JAK1, antagonizando IL-6 directamente o indirectamente mediante la inhibición de JAK1, se espera que proporcione beneficio clínico (Guschin, D., N. y col., *Embo J* 14:1421, 1995; Smolen, J. S. y col. *Lancet* 371:987, 2008). Además, en algunos cánceres JAK1 está mutada produciendo crecimiento y supervivencia de células tumorales no deseable constitutivo (Mullighan CG, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106:9414-8, 2009; Flex E. y col., *J Exp Med*. 205:751-8, 2008). En otras enfermedades autoinmunitarias y cánceres, elevados niveles sistémicos de citocinas inflamatorias que activan JAK1 pueden también contribuir a la enfermedad y/o síntomas asociados. Por tanto, pacientes con tales enfermedades pueden beneficiarse de la inhibición de JAK1. Inhibidores de JAK1 selectivos puede ser eficaces, a la vez que evitan efectos innecesarios y posiblemente no deseables para inhibir otras cinasas JAK.

Inhibidores de JAK1 selectivos, con respecto a otras cinasas JAK, pueden tener múltiples ventajas terapéuticas con respecto a inhibidores menos selectivos. Con respecto a la selectividad contra JAK2, varias citocinas y factores de crecimiento importantes señalizan mediante JAK2 que incluye, por ejemplo, eritropoyetina (Epo) y trombopoyetina (Tpo) (Parganas E y col. Cell. 93:385-95, 1998). Epo es un factor de crecimiento clave para la producción de glóbulos rojos; de ahí que una escasez de señalización dependiente de Epo pueda producir reducidos números de glóbulos rojos y anemia (Kaushansky K, NEJM 354:2034-45, 2006). Tpo, otro ejemplo de un factor de crecimiento dependiente de JAK2, desempeña una función central en controlar la proliferación y maduración de megacariocitos - las células a partir de las cuales se producen las plaquetas (Kaushansky K, NEJM 354:2034-45, 2006). Como tal, la señalización de Tpo reducida disminuiría los números de megacariocitos (megacariocitopenia) y reduciría los números de plaquetas circulantes (trombocitopenia). Esto puede producir hemorragia no deseable y/o incontrolable. La reducida inhibición de otras JAK, tales como JAK3 y Tyk2, también puede ser deseable ya que se ha mostrado que seres humanos que carecen de versión funcional de estas cinasas padecen numerosas enfermedades tales como inmunodeficiencia combinada grave o síndrome de hiperinmunoglobulina E (Minegishi, Y y col., Immunity 25:745-55, 2006; Macchi P y col., Nature. 377:65-8, 1995). Por tanto, un inhibidor de JAK1 con afinidad reducida por otras JAK tendría ventajas significativas con respecto a un inhibidor menos selectivo con respecto a efectos secundarios reducidos que implican supresión inmunitaria, anemia y trombocitopenia.

Los compuestos de fórmula I pueden usarse en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a JAK en un individuo (por ejemplo, paciente) administrando al individuo en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz o dosis de un compuesto, sal del mismo o N-óxido del mismo, de la presente invención o una composición farmacéutica de cualquiera de lo anteriormente mencionado. Una enfermedad asociada a JAK puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que esté directamente o indirectamente ligada a la expresión o actividad de JAK, que incluye expresión en exceso y/o niveles de actividad anormales. Una enfermedad asociada a JAK también puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que pueda prevenirse, mejorarse o curarse modulando la actividad de JAK. En algunas realizaciones, la enfermedad asociada a JAK es una enfermedad asociada a JAK1.

Ejemplos de enfermedades asociadas a JAK incluyen enfermedades en las que participa el sistema inmunitario que incluyen, por ejemplo, rechazo de trasplante de órgano (por ejemplo, rechazo de aloinjerto y enfermedad de injerto contra huésped).

Otros ejemplos de enfermedades asociadas a JAK incluyen enfermedades autoinmunitarias tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis psoriásica, diabetes tipo I, lupus, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, miastenia grave, nefropatías por inmunoglobulina, trastornos tiroideos autoinmunes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y similares. En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmunitaria es un trastorno de la piel ampollosa autoinmune tal como pénfigo vulgar (PV) o pénfigoide ampollosa (PA).

Otros ejemplos de enfermedades asociadas a JAK incluyen afecciones de alérgica tales como asma, alergias alimentarias, dermatitis eccematosa, dermatitis de contacto, dermatitis atópica y rinitis. Otros ejemplos de enfermedades asociadas a JAK incluyen enfermedades virales tales como virus de Epstein Barr (EBV), hepatitis B, hepatitis C, VIH, HTLV I, virus de la varicela zóster (VVZ) y virus del papiloma humano (VPH).

Otros ejemplos de enfermedad asociada a JAK incluyen enfermedades asociadas a renovación de cartílago, por ejemplo, artritis gotosa, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, algodistrofia, síndrome de Tietze, artropatía costal, osteoartritis deformante endémica, enfermedad de Mseleni, enfermedad de Handigodu, degeneración resultante de fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia o espondilitis anquilosante.

Otros ejemplos de enfermedad asociada a JAK incluyen malformaciones congénitas del cartílago, que incluyen condrolisis hereditaria, condrodisplasias y pseudocondrodisplasias (por ejemplo, condrodisplasia microtia, anotia y metafisaria).

Otros ejemplos de enfermedades o afecciones asociadas a JAK incluyen trastornos de la piel tales como psoriasis (por ejemplo, psoriasis vulgar), dermatitis atópica, erupción cutánea, irritación de la piel, sensibilización de la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto o dermatitis alérgica de contacto). Por ejemplo, ciertas sustancias que incluyen algunos productos farmacéuticos cuando se aplican tópicamente pueden producir sensibilización de la piel. En algunas realizaciones, la co-administración o administración secuencial de al menos un inhibidor de JAK de la invención junto con el agente que causa la sensibilización no deseada puede ser útil en el tratamiento de tal sensibilización o dermatitis no deseada. En algunas realizaciones, el trastorno de la piel se trata por administración tópica de al menos un inhibidor de JAK de la invención.

En otras realizaciones, la enfermedad asociada a JAK es cáncer que incluye aquellos caracterizados por tumores sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cánceres de la cabeza y el cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman, leiomiomasarcoma uterino, melanoma, etc.), cánceres hematológicos (por ejemplo, linfoma, leucemia tal como leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (LMA) o mieloma múltiple) y cáncer de

piel tal como linfoma cutáneo de linfocitos T (LCLT) y linfoma cutáneo de linfocitos B. LCLT de ejemplo incluyen síndrome de Sezary y micosis fungoide.

5 En algunas realizaciones, los inhibidores de JAK descritos en el presente documento, además de otros inhibidores de JAK, tales como aquellos informados en el documento de EE.UU. nº de serie 11/637.545, pueden usarse para tratar cánceres asociados a inflamación. En algunas realizaciones, el cáncer está asociado a enfermedad inflamatoria del intestino. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria del intestino es colitis ulcerosa. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria del intestino es enfermedad de Crohn. En algunas realizaciones, el cáncer asociado a inflamación es cáncer asociado a colitis. En algunas realizaciones, el cáncer asociado a inflamación es cáncer de colon o cáncer colorrectal. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal (TEGI), adenocarcinoma, cáncer del intestino delgado o cáncer rectal.

15 Las enfermedades asociadas a JAK pueden incluir adicionalmente aquellas caracterizadas por expresión de una JAK2 mutante tal como aquellas que tienen al menos una mutación en el dominio de pseudo-cinasa (por ejemplo, JAK2V617F).

20 Enfermedades asociadas a JAK pueden incluir adicionalmente trastornos mieloproliferativos (TMP) tales como policitemia verdadera (PV), trombocitemia esencial (ET), mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM), mielofibrosis primaria (MFP), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), síndrome hipereosinofílico (SHE), enfermedad sistémica de mastocitos (ESM) y similares. En algunas realizaciones, el trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis primaria (MFP) o mielofibrosis post-policitemia verdadera/trombocitemia esencial (MF post-PV/TE).

25 Los compuestos de fórmula I pueden usarse en procedimientos para tratar psoriasis u otros trastornos de la piel por administración de una formulación tópica que contiene un compuesto de la invención.

30 Los compuestos de fórmula I pueden usarse en un procedimiento para tratar efectos secundarios dermatológicos de otros productos farmacéuticos por administración del compuesto de la invención. Por ejemplo, numerosos agentes farmacéuticos producen reacciones alérgicas no deseadas que pueden manifestarse como erupción acneiforme o dermatitis relacionada. Agentes farmacéuticos de ejemplo que no tienen tales efectos secundarios deseados incluyen fármacos antineoplásicos tales como gefitinib, cetuximab, erlotinib y similares. Los compuestos de la invención pueden administrarse sistémicamente o tópicamente (por ejemplo, localizados en la vecindad de la dermatitis) en combinación con (por ejemplo, simultáneamente o secuencialmente) el agente farmacéutico que tiene el efecto secundario dermatológico no deseable. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención puede administrarse tópicamente junto con uno o varios de otros productos farmacéuticos, en los que los otros productos farmacéuticos cuando se aplican tópicamente en ausencia de un compuesto de la invención producen dermatitis de contacto, sensibilización alérgica por contacto o trastorno de la piel similar. Por consiguiente, las composiciones de la invención incluyen formulaciones tópicas que contienen el compuesto de la invención y otro agente farmacéutico que puede producir dermatitis, trastornos de la piel o efectos secundarios relacionados.

45 Otras enfermedades asociadas a JAK incluyen inflamación y enfermedades inflamatorias. Enfermedades inflamatorias de ejemplo incluyen enfermedades inflamatorias del ojo (por ejemplo, iritis, uveítis, escleritis, conjuntivitis o enfermedad relacionada), enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias (por ejemplo, las vías respiratorias superiores que incluyen la nariz y los senos tales como rinitis o sinusitis o las vías respiratorias inferiores que incluye bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y similares), miopatía inflamatoria tal como miocarditis, y otras enfermedades inflamatorias.

50 Los inhibidores de JAK descritos en el presente documento pueden usarse adicionalmente para tratar lesiones de isquemia-reperusión o una enfermedad o afección relacionada con un evento isquémico inflamatorio tal como accidente cerebrovascular o parada cardíaca. Los inhibidores de JAK descritos en el presente documento pueden usarse adicionalmente para tratar estado de enfermedad accionado por endotoxinas (por ejemplo, complicaciones después de cirugía de derivación o estados crónicos de endotoxinas que contribuyen a insuficiencia cardíaca crónica). Los inhibidores de JAK descritos en el presente documento pueden usarse adicionalmente para tratar anorexia, caquexia o fatiga tal como la resultante de o asociada a cáncer. Los inhibidores de JAK descrito en el presente documento pueden usarse adicionalmente para tratar reestenosis, esclerodermis o fibrosis. Los inhibidores de JAK descritos en el presente documento pueden usarse adicionalmente para tratar afecciones asociadas a hipoxia o astrogliosis tales como, por ejemplo, retinopatía diabética, cáncer o neurodegeneración. Véase, por ejemplo, Dudley, A.C. y col., *Biochem. J.* 2005, 390(Pt 2):427-36 y Sriram, K. y col., *J. Biol. Chem.* 2004, 279(19):19936-47. Epub 2004 Mar 2. Los inhibidores de JAK descritos en el presente documento pueden usarse para tratar enfermedad de Alzheimer.

65 Los inhibidores de JAK descritos en el presente documento pueden usarse adicionalmente para tratar otras enfermedades inflamatorias tales como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y choque séptico.

Los inhibidores de JAK descritos en el presente documento pueden usarse adicionalmente para tratar gota y

aumento del tamaño de la próstata debido a, por ejemplo, hipertrofia prostática benigna o hiperplasia prostática benigna.

En algunas realizaciones, los inhibidores de JAK descritos en el presente documento pueden usarse adicionalmente para tratar un trastorno del ojo seco. Como se usa en el presente documento, el "trastorno del ojo seco" pretende englobar los estados de enfermedad resumidos en un reciente informe oficial del Taller sobre Ojo Seco (DEWS) que definió el ojo seco como "una enfermedad multifactorial de las lágrimas y superficie ocular que produce síntomas de malestar, trastorno visual e inestabilidad de la película lagrimal con posible lesión a la superficie ocular. Va acompañado de elevada osmolaridad de la película lagrimal e inflamación de la superficie ocular." Lemp, "The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop", *The Ocular Surface*, 5(2), 75-92 April 2007. En algunas realizaciones, el trastorno del ojo seco está seleccionado de ojo seco deficiente en lágrima acuosa (ADDE) o trastorno del ojo seco evaporativo, o combinaciones apropiadas de los mismos.

En otro aspecto también se describe un procedimiento de tratar conjuntivitis, uveítis (que incluye uveítis crónica), corioditis, retinitis, ciclitis, escleritis, epiescleritis o iritis; tratar inflamación o dolor relacionado con trasplante de córnea, LASIK (queratomileusis *in situ* asistida con láser), queratectomía fotorrefractiva o LASEK (queratomileusis sub-epitelial asistida con láser); inhibir la pérdida de agudeza visual relacionada con trasplante de córnea, LASIK, queratectomía fotorrefractiva o LASEK; o inhibir el rechazo de trasplante en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Adicionalmente, el compuesto de la invención, además de otros inhibidores de JAK tales como aquellos informados en el documento de EE.UU. nº de serie 11/637.545, pueden usarse para tratar disfunción respiratoria o fallo asociado a infección viral, tal como gripe y SARS.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o N-óxido del mismo, como se describe en cualquiera de las realizaciones en el presente documento, para su uso en un procedimiento para tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I como se describe en cualquiera de las realizaciones en el presente documento, para la preparación de un medicamento para su uso en un procedimiento para tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, para su uso en un procedimiento de modulación de una JAK1. En algunas realizaciones, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, para la preparación de un medicamento para su uso en un procedimiento de modulación de una JAK1.

#### *Terapias de combinación*

Uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como, por ejemplo, quimioterapéuticos, antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, además de inhibidores de cinasas Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK tales como, por ejemplo, aquellos descritos en el documento WO 2006/056399, u otros agentes, pueden usarse en combinación con los compuestos descritos en el presente documento para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas a JAK. El uno o más agentes farmacéuticos adicionales pueden administrarse a un paciente simultáneamente o secuencialmente.

Quimioterapéuticos de ejemplo incluyen inhibidores del proteosoma (por ejemplo, bortezomib), talidomida, revlimid y agentes que dañan el ADN tales como melfalan, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina y similares.

Esteroides de ejemplo incluyen corticosteroides tales como dexametasona o prednisona.

Inhibidores de Bcr-Abl de ejemplo incluyen los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de los géneros y especies desvelados en la patente de EE.UU. nº 5.521.184, documento WO 04/005281 y documento de EE.UU. nº de serie 60/578.491.

Inhibidores de Flt-3 adecuados de ejemplo incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se desvela en los documentos WO 03/037347, WO 03/099771 y WO 04/046120.

Inhibidores de RAF adecuados de ejemplo incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se desvela en los documentos WO 00/09495 y WO 05/028444.

Inhibidores de FAK adecuados de ejemplo incluyen compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se desvela en los documentos WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 y WO 01/014402.

5 En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con uno o varios de otros inhibidores de cinasas que incluyen imatinib, particularmente para tratar pacientes resistentes a imatinib u otros inhibidores de cinasas.

10 En algunas realizaciones, uno o más inhibidores de JAK de la invención pueden usarse en combinación con un quimioterapéutico en el tratamiento de cáncer, tal como mieloma múltiple, y pueden mejorar la respuesta de tratamiento con respecto a la respuesta al agente quimioterapéutico solo, sin exacerbación de sus efectos tóxicos. Ejemplos de agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de mieloma múltiple, por ejemplo, pueden incluir, sin limitación, melfalan, melfalan más prednisona [MP], doxorubicina, dexametasona y Velcade (bortezomib). Otros agentes adicionales usados en el tratamiento de mieloma múltiple incluyen inhibidores de cinasas Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK. Efectos aditivos o sinérgicos son resultados deseables de combinar un inhibidor de JAK de la presente invención con un agente adicional. Además, la resistencia de células de mieloma múltiple a agentes tales como dexametasona puede ser reversible tras el tratamiento con un inhibidor de JAK de la presente invención. Los agentes pueden combinarse con los presentes compuestos en una forma de dosificación única o continua, o los agentes pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

20 En algunas realizaciones, un corticosteroide tal como dexametasona se administra a un paciente en combinación con al menos un inhibidor de JAK en el que la dexametasona se administra intermitentemente a diferencia de continuamente.

25 En algunas otras realizaciones, las combinaciones de uno o más inhibidores de JAK de la invención con otros agentes terapéuticos pueden administrarse a un paciente antes de, durante y/o después de un trasplante de médula ósea o trasplante de citoblastos.

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

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

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

40 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional está seleccionado de Dehydrex™ (Holles Labs), Civamide (Opko), hialuronato de sodio (Vismed, Lantibio/TRB Chemedica), ciclosporina (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (testosterona, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), ecabet sodio (Senju-Ista), gefarnato (Santen), ácido 15-(s)-hidroxieicosatetraenoico (15(S)-HETE), cevilemina, doxiciclina (ALTY-0501, Alacrity), minociclina, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), ciclosporina A (Nova22007, Novagali), oxitetraciclina (duramicina, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S,3S,4R,SR)-3,4-dihidroxi-5-[6-[(3-yodofenil)metilamino]purin-9-il]-N-metil-oxolano-2-carbamilo, Can-Fite Biopharma), voclosporina (LX212 o LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (análogo sintético de resolvina, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), rivoglitazona (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Ophtalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritin (Senju), rebamipida (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (Universidad de Pensilvania y Universidad de Temple), pilocarpina, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, Novartis), etabonato de loteprednol, rituximab, diquafosol tetrasodio (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), dehidroepiandrosterona, anakinra, efalizumab, micofenolato sodio, etanercept (Embrelex®), hidroxicloeroquina, NGX267 (TorreyPines Therapeutics) o talidomida.

50 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente antiangiogénico, agonista colinérgico, modulador de receptores de TRP-1, un bloqueante de los canales de calcio, un secretagogo de mucina, estimulante de MUC1, un inhibidor de calcineurina, un corticosteroide, un agonista de receptores de P2Y2, un agonista de receptores muscarínicos, otro inhibidor de JAK, inhibidor de cinasas Bcr-Abl, inhibidor de cinasas Flt-3, inhibidor de cinasas RAF e inhibidor de cinasas FAK tales como, por ejemplo, aquellos descritos en el documento WO 2006/056399. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un derivado de tetraciclina (por ejemplo, minociclina o doxiciclina).

60 En algunas realizaciones, el (los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) son colirios emolientes (también conocidos como "lágrimas artificiales") que incluyen, pero no se limitan a, composiciones que contienen poli(alcohol vinílico), hidroxipropilmetilcelulosa, glicerina, polietilenglicol (por ejemplo, PEG400) o carboximetilcelulosa. Las lágrimas artificiales pueden ayudar en el tratamiento de ojo seco compensando la capacidad reducida de humedecimiento y lubricación de la película lagrimal. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un fármaco mucolítico tal como N-acetil-cisteína, que puede interactuar con las mucoproteínas y, por tanto, reducir la viscosidad de la película lagrimal.

65 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional incluye un antibiótico, antiviral, antifúngico, anestésico,

agentes antiinflamatorios que incluyen antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, y agentes antialérgicos. Ejemplos de medicamentos adecuados incluyen aminoglucósidos tales como amikacina, gentamicina, tobramicina, estreptomina, netilmicina y kanamicina; fluoroquinolonas tales como ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, lomefloxacina, levofloxacina y enoxacina; naftiridina; sulfonamidas; polimixina; cloranfenicol; neomicina; paramomicina; colistimetato; bacitracina; vancomicina; tetraciclinas; rifampina y sus derivados ("rifampinas"); cicloserina; beta-lactamas; cefalosporinas; anfotericinas; fluconazol; flucitosina; natamicina; miconazol; ketoconazol; corticosteroides; diclofenaco; flurbiprofeno; ketorolaco; suprofen; cromolina; yodoxamida; levocabastina; nafazolina; antazolina; feniramina; o antibiótico de azalida.

#### 10 *Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación*

15 Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de un modo muy conocido en la técnica farmacéutica y pueden administrarse mediante una variedad de vías que dependen de si se desea o no tratamiento local o sistémico y según el área que vaya a tratarse. La administración puede ser tópica (que incluye transdérmica, epidérmica, oftálmica y a membranas mucosas que incluyen administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, que incluyen por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular o inyección o infusión; o administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede estar en forma de una única dosis en bolo, o puede ser, por ejemplo, por una bomba de perfusión continua. Las composiciones farmacéuticas y formulaciones para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, esprays, líquidos y polvos. Vehículos farmacéuticos convencionales, bases en polvo o aceitosas acuosas, espesantes y similares puede ser necesarios o deseables. Preservativos recubiertos, guantes y similares también pueden ser útiles. En algunas realizaciones, la composición es para administración oral. En otras realizaciones, la composición es para administración tópica.

25 La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo uno o más de los compuestos de la invención anterior en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (excipientes). En la preparación de las composiciones de la invención, el principio activo se mezcla normalmente con un excipiente, se diluye por un excipiente o se encierra dentro de un vehículo tal en forma de, por ejemplo, una cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve de diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido o líquido que actúa de vehículo, excipiente o medio para el principio activo. Así, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, disoluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

30 En la preparación de una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinar con los otros componentes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse a un tamaño de partícula inferior a 200 de malla. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse moliendo para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente 40 de malla.

45 Los compuestos de la invención puede molerse usando procedimientos de molienda conocidos tales como molienda en húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Finalmente, las preparaciones divididas (nanoparticuladas) de los compuestos de la invención pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, véase la solicitud de patente internacional n° WO 2002/000196.

50 Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; emulsionantes y agentes de suspensión; conservantes tales como metil- y propilhidroxi-benzoatos; edulcorantes; y aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse de manera que se proporcione liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

60 Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg (1 g), más normalmente aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg, de principio activo. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

65

El compuesto activo puede ser eficaz con respecto a un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto en realidad administrado se determinará normalmente por un médico, según las circunstancias relevantes, que incluyen la afección que va a tratarse, la vía de administración elegida, el compuesto administrado real, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se refiere a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el principio activo se dispersa normalmente uniformemente en toda la composición de manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del principio activo de la presente invención.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse por una capa entérica que sirve para resistir a la disgregación en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o sea de liberación retardada. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como Shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración por vía oral o por inyección incluyen disoluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas o de aceite y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, además de elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen disoluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe arriba. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía oral o respiratoria nasal para efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse usando gases inertes. Las disoluciones nebulizadas pueden respirarse directamente del dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede unirse a una tienda facial o respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en disolución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasalmente de dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que esté siendo administrado, el fin de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, el modo de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Dosis eficaces dependerán de la condición de enfermedad que esté tratándose, además del criterio del profesional clínico adjunto dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, peso y condición general del paciente, y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas como se ha descrito anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse por técnicas de esterilización convencionales, o pueden esterilizarse por filtración. Las disoluciones acuosas pueden envasarse para su uso como tales, o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones del compuesto normalmente estará entre 3 y 11, más preferentemente de 5 a 9, y lo más preferentemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de ciertos de los anteriores excipientes, vehículos o estabilizadores producirá la formación de sales farmacéuticas.

La dosificación terapéutica de los compuestos descritos en el presente documento puede variar según, por ejemplo, el uso particular para el que el tratamiento esté hecho, el modo de administración del compuesto, la salud y condición del paciente y el criterio del médico prescriptor. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de varios factores que incluyen dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobia) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una disolución fisiológica acuosa de tampón que contiene de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 % en peso/volumen del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicas son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. La dosificación es probable que dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud global del paciente particular, la eficacia biológica relativa del

compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Dosis eficaces pueden extrapolarse de curvas de respuesta a dosis derivadas de sistemas de ensayo de modelos *in vitro* o animales.

5 Las composiciones de la invención pueden incluir adicionalmente uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como un quimioterapéutico, esteroide, compuesto antiinflamatorio o inmunosupresor, ejemplos de los cuales se enumeran anteriormente en este documento.

10 En algunas realizaciones, el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, se administra como una composición oftálmica. Por consiguiente, en algunas realizaciones, los procedimientos comprenden la administración del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, y un vehículo oftálmicamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una composición líquida, composición semi-sólida, inserto, película, micropartículas o nanopartículas.

15 En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una composición líquida. En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una composición semi-sólida. En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una composición tópica. Las composiciones tópicas incluyen, pero no se limitan a, composiciones líquidas y semi-sólidas. En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una composición tópica. En algunas realizaciones, la composición tópica comprende disolución acuosa, una suspensión acuosa, una pomada o un gel. En algunas realizaciones, la composición oftálmica se aplica tópicamente a la parte delantera del ojo, bajo el párpado superior, sobre el párpado inferior y en el fondo de saco. En algunas realizaciones, la composición oftálmica se esteriliza. La esterilización puede llevarse a cabo por técnicas conocidas como esterilización por filtración de la disolución o calentando la disolución en la ampolla lista para su uso. Las composiciones oftálmicas de la invención pueden contener adicionalmente excipientes farmacéuticos adecuados para la preparación de formulaciones oftálmicas. Ejemplos de tales excipientes son agentes conservantes, agentes de tamponamiento, agentes quelantes, agentes antioxidantes y sales para regular la presión osmótica.

25 Como se usa en el presente documento, el término "vehículo oftálmicamente aceptable" se refiere a cualquier material que pueda contener y liberar el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, y que sea compatible con el ojo. En algunas realizaciones, el vehículo oftálmicamente aceptable es agua o una disolución acuosa o suspensión, pero también incluye aceites tales como aquellos usados para preparar pomadas y matrices de polímero tal como se usan en insertos oculares. En algunas realizaciones, la composición puede ser una suspensión acuosa que comprende el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo. Composiciones oftálmicas líquidas, que incluyen tanto pomadas como suspensiones, pueden tener una viscosidad que es apta para la vía de administración seleccionada. En algunas realizaciones, la composición oftálmica tiene una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 30.000 centipoise.

30 En algunas realizaciones, las composiciones oftálmicas pueden comprender además uno o más de tensioactivos, adyuvantes, tampones, antioxidantes, agentes de ajuste de la tonicidad, conservantes (por ejemplo, EDA, BAK (cloruro de benzalconio), clorito de sodio, perborato de sodio, polyquaternium-1), espesantes o modificadores de la viscosidad (por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), polietilenglicol, glicol 400, hidroximetilcelulosa de propilenglicol, hidroxipropil-guar, ácido hialurónico e hidroxipropilcelulosa) y similares. Aditivos en la formulación pueden incluir, pero no se limitan a, cloruro sódico, bicarbonato sódico, ácido sórbico, metilparabeno, propilparabeno, clorhexidina, aceite de ricino y perborato de sodio.

35 45 Las composiciones oftálmicas acuosas (disoluciones o suspensiones) generalmente no contienen constituyentes fisiológicamente u oftálmicamente perjudiciales. En algunas realizaciones se usa agua purificada o desionizada en la composición. El pH puede ajustarse añadiendo cualquier ácido, base o tampón de ajuste del pH fisiológicamente y oftálmicamente aceptable para estar dentro del intervalo de aproximadamente 5,0 a 8,5. Ejemplos oftálmicamente aceptables de ácidos incluyen acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico, clorhídrico y similares, y ejemplos de bases incluyen hidróxido sódico, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato sódico, lactato de sodio, trometamina, trishidroximetilamino-metano y similares. Sales y tampones incluyen citrato/dextrosa, bicarbonato sódico, cloruro de amonio y mezclas de los ácidos y bases anteriormente mencionados.

50 55 En algunas realizaciones, los procedimientos implican formar o suministrar un depósito del agente terapéutico en contacto con la superficie externa del ojo. Un depósito se refiere a una fuente de agente terapéutico que no se elimina rápidamente por lágrimas u otros mecanismos de limpieza del ojo. Esto permite que concentraciones altas sostenidas continuadas de agente terapéutico estén presentes en el fluido sobre la superficie externa del ojo por una única aplicación. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que la absorción y penetración puede ser dependiente de tanto la concentración de fármaco disuelta como la duración del contacto del tejido externo con el fluido que contiene fármaco. A medida que el fármaco se elimina por limpieza del fluido ocular y/o absorción en el tejido ocular, más fármaco se proporciona, por ejemplo disuelto, en el fluido ocular repuesto del depósito. Por consiguiente, el uso de un depósito puede facilitar más fácilmente la carga del tejido ocular para más agentes terapéuticos insolubles. En algunas realizaciones, el depósito puede seguir durante hasta ocho horas o más. En algunas realizaciones, las formas de depósito oftálmico incluyen, pero no se limita a, suspensiones poliméricas acuosas, pomadas e insertos sólidos.

65



5 En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una pomada o gel. En alguna realización, la composición oftálmica es un vehículo de administración basado en aceite. En algunas realizaciones, la composición comprende una base de petróleo o lanolina a la que se añade el principio activo, normalmente como 0,1 al 2 %, y excipientes. Bases comunes pueden incluir, pero no se limitan a, aceite mineral, petrolato y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, la pomada se aplica como una banda sobre el párpado inferior.

10 En alguna realización, la composición oftálmica es un inserto oftálmico. En algunas realizaciones, el inserto oftálmico es biológicamente inerte, suave, bio-erosionable, viscoelástico, estable a la esterilización después de exposición a agentes terapéuticos, resistente a infecciones de bacterias transmitidas por el aire, bioerosionable, biocompatible y/o viscoelástico. En algunas realizaciones, el inserto comprende una matriz oftálmicamente aceptable, por ejemplo, una matriz de polímero. La matriz es normalmente un polímero y el agente terapéutico está generalmente disperso en su interior o unido a la matriz de polímero. En algunas realizaciones, el agente terapéutico puede liberarse lentamente de la matriz mediante disolución o hidrólisis del enlace covalente. En algunas realizaciones, el polímero es bioerosionable (soluble) y la tasa de disolución del mismo puede controlar la tasa de liberación del agente terapéutico dispersado en él. En otra forma, la matriz de polímero es un polímero biodegradable que se disgrega tal como mediante hidrólisis para así liberar el agente terapéutico unido al mismo o dispersado en él. En otras realizaciones, la matriz y el agente terapéutico pueden estar rodeados de un recubrimiento polimérico adicional para controlar adicionalmente la liberación. En algunas realizaciones, el inserto comprende un polímero biodegradable tal como policaprolactona (PCL), un copolímero de etileno/acetato de vinilo (EVA), poli(cianoacrilato de alquilo), poliuretano, un nailon, o poli(dl-lactida-co-glicolida) (PLGA) o un copolímero de cualquiera de estos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico se dispersa en el material de matriz o se dispersa entre la composición de monómero usada para preparar el material de matriz antes de la polimerización. En algunas realizaciones, la cantidad de agente terapéutico es de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 50 %, o de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 20 %. En otras realizaciones, la matriz de polímero biodegradable o bioerosionable se usa de manera que el inserto gastado no tenga que retirarse. A medida que el polímero biodegradable o bioerosionable se degrada o disuelve, el agente terapéutico se libera.

30 En otras realizaciones, el inserto oftálmico comprende un polímero, que incluye, pero no se limita a, aquellos descritos en Wagh y col., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", Asian J. Pharm., páginas 12-17 (enero de 2008). En algunas realizaciones, el inserto comprende un polímero seleccionado de polivinilpirrolidona (PVP), un polímero o copolímero de acrilato o metacrilato (por ejemplo, familia Eudragit® de polímeros de Rohm o Degussa), hidroximetilcelulosa, ácido poliacrílico, dendrímeros de poli(amidoamina), poli(dimetilsiloxano), poli(óxido de etileno), poli(lactida-co-glicolida), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(alcohol vinílico) o poli(fumarato de propileno). En algunas realizaciones, el inserto comprende Gelfoam® R. En algunas realizaciones, el inserto es un conjugado de ácido poliacrílico de 450 kDa-cisteína.

40 En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una película oftálmica. Polímeros adecuados para tales películas incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en Wagh y col., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", Asian J. Pharm., páginas 12-17 (enero de 2008). En algunas realizaciones, la película es una lente de contacto blanda tal como las preparadas a partir de copolímeros de N,N-dietilacrilamida y ácido metacrílico reticulado con dimetacrilato de etilenglicol.

45 En algunas realizaciones, la composición oftálmica comprende microesferas o nanopartículas. En alguna realización, las microesferas comprenden gelatina. En algunas realizaciones, las microesferas se inyectan al segmento posterior del ojo, en el espacio coroidal, en la esclerótica, intravítreamente o sub-retinariamente. En algunas realizaciones, las microesferas o nanopartículas comprenden un polímero que incluye, pero no se limita a, aquellos descritos en Wagh y col., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", Asian J. Pharm., páginas 12-17 (enero de 2008). En algunas realizaciones, el polímero es quitosano, un ácido policarboxílico tal como ácido poliacrílico, partículas de albúmina, ésteres de ácido hialurónico, ácido poliitacónico, poli(butil)cianoacrilato, policaprolactona, poli(isobutil)caprolactona, poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) o poli(ácido láctico). En algunas realizaciones, las microesferas o nanopartículas comprenden partículas de lípido sólidas.

55 En algunas realizaciones, la composición oftálmica comprende una resina de intercambio iónico. En algunas realizaciones, la resina de intercambio iónico es una zeolita inorgánica o resina orgánica sintética. En algunas realizaciones, la resina de intercambio iónico incluye, pero no se limita a, aquellas descritos en Wagh y col., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", Asian J. Pharm., páginas 12-17 (enero de 2008). En algunas realizaciones, la resina de intercambio iónico es un ácido poliacrílico parcialmente neutralizado.

60 En algunas realizaciones, la composición oftálmica es una suspensión polimérica acuosa. En algunas realizaciones, el agente terapéutico o un agente de suspensión polimérica se suspende en un medio acuoso. En algunas realizaciones, las suspensiones poliméricas acuosas pueden formularse de manera que retengan la misma o sustancialmente la misma viscosidad en el ojo que tenía antes de la administración al ojo. En algunas realizaciones, pueden formularse de manera que haya elevada gelificación tras el contacto con el líquido lagrimal.

65 La invención proporciona además una formulación farmacéutica para aplicación tópica de la piel, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende:

- 5 una emulsión de aceite en agua; y  
una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, la emulsión comprende agua, un componente de aceite y un componente de emulsionante.

- 10 Como se usa en el presente documento, el término "componente de emulsionante" se refiere, en un aspecto, a una sustancia, o mezclas de sustancias que mantienen un elemento o partícula en suspensión dentro de un medio fluido. En algunas realizaciones, el componente de emulsionante permite que una fase de aceite forme una emulsión cuando se combina con agua. En algunas realizaciones, el componente de emulsionante se refiere a uno o más tensoactivos no iónicos.

En algunas realizaciones, el componente de aceite está presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 40 % en peso de la formulación.

- 20 En algunas realizaciones, el componente de aceite comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de petrolatos, alcoholes grasos, aceites minerales, triglicéridos; y aceites de silicona.

- En algunas realizaciones, el componente de aceite comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de vaselina filante, alcohol cetílico, alcohol estearílico, aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media y dimeticona.

- En algunas realizaciones, el componente de aceite comprende un componente de agente oclusivo.

- 30 En algunas realizaciones, el componente de agente oclusivo está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 15 % en peso de la formulación.

- Como se usa en el presente documento, el término "componente de agente oclusivo" se refiere a un agente hidrófobo o mezclas de agentes hidrófobos que forman una película oclusiva sobre la piel que reduce la pérdida transepidérmica de agua (PTEA) previniendo la evaporación de agua del estrato córneo.

- 35 En algunas realizaciones, el componente de agente oclusivo comprende una o más sustancias seleccionadas de ácidos grasos (por ejemplo, ácido de lanolina), alcoholes grasos (por ejemplo, alcohol de lanolina), aceites y ceras de hidrocarburos (por ejemplo, petrolato), alcoholes polihidroxilados (por ejemplo, propilenglicol), siliconas (por ejemplo, dimeticona), esteroides (por ejemplo, colesterol), grasa vegetal o animal (por ejemplo, manteca de cacao), cera vegetal (por ejemplo, cera carnauba) y éster de cera (por ejemplo, cera de abeja).

- En algunas realizaciones, el componente de agente oclusivo comprende una o más sustancias seleccionadas de alcoholes grasos de ácidos de lanolina, alcohol de lanolina, petrolato, propilenglicol, dimeticona, colesterol, manteca de cacao, cera carnauba y cera de abeja.

- 45 En algunas realizaciones, el componente de agente oclusivo comprende petrolato.

En algunas realizaciones, el componente de agente oclusivo comprende vaselina filante.

- 50 En algunas realizaciones, el componente de aceite comprende un componente de agente de rigidización.

En algunas realizaciones, el componente de agente de rigidización está presente en una cantidad de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 8 % en peso de la formulación.

- 55 Como se usa en el presente documento, el término "componente de agente de rigidización" se refiere a una sustancia o mezcla de sustancias que aumenta la viscosidad y/o consistencia de la formulación o mejora la reología de la formulación.

- 60 En algunas realizaciones, el componente de agente de rigidización comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de alcoholes grasos.

En algunas realizaciones, el componente de agente de rigidización comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de alcoholes grasos C<sub>12-20</sub>.

- 65 En algunas realizaciones, el componente de agente de rigidización comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de alcoholes grasos C<sub>16-18</sub>.

- En algunas realizaciones, el componente de agente de rigidización comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de alcohol cetílico y alcohol estearílico.  
En algunas realizaciones, el componente de aceite comprende un componente de emoliente.
- 5 En algunas realizaciones, el componente de emoliente está presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % en peso de la formulación.
- 10 Como se usa en el presente documento, el término "componente de emoliente" se refiere a un agente que suaviza o calma la piel o calma una superficie interna irritada.
- En algunas realizaciones, el componente de emoliente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de aceites minerales y triglicéridos.
- 15 En algunas realizaciones, el componente de emoliente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de aceite mineral ligero y triglicéridos de cadena media.
- En algunas realizaciones, el componente de emoliente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de aceite mineral ligero; triglicéridos de cadena media y dimeticona.
- 20 En algunas realizaciones, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente el 35 % a aproximadamente el 65 % en peso de la formulación.
- En algunas realizaciones, el componente de emulsionante está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 9 % en peso de la formulación.
- 25 En algunas realizaciones, el componente de emulsionante comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de ésteres grasos de glicerilo y ésteres grasos de sorbitano.
- 30 En algunas realizaciones, el componente de emulsionante comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de estearato de glicerilo y polisorbato 20.
- En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende además un componente de agente estabilizante.
- 35 En algunas realizaciones, el componente de agente estabilizante está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 5 % en peso de la formulación.
- Como se usa en el presente documento, el término "componente de agente estabilizante" se refiere a una sustancia o mezcla de sustancias que mejora la estabilidad de la formulación farmacéutica y/o la compatibilidad de los componentes en la formulación. En algunas realizaciones, el componente de agente estabilizante previene la aglomeración de la emulsión y estabiliza las gotitas en la emulsión de aceite en agua.
- 40 En algunas realizaciones, el componente de agente estabilizante comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de polisacáridos.
- 45 En algunas realizaciones, el componente de agente estabilizante comprende goma xantana.
- En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende además un componente de disolvente.
- 50 En algunas realizaciones, el componente de disolvente está presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 35 % en peso de la formulación.
- Como se usa en el presente documento, el término "componente de disolvente" es una sustancia líquida o mezcla de sustancias líquidas que pueden disolver un compuesto de la invención u otras sustancias en la formulación. En algunas realizaciones, el componente de disolvente es una sustancia líquida o mezcla de sustancias líquidas en la que un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene solubilidad razonable.
- 55 En algunas realizaciones, el componente de disolvente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de alquilenglicoles y polialquilenglicoles.
- 60 En algunas realizaciones, el componente de disolvente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de propilenglicol y polietilenglicol.
- En algunas realizaciones, el compuesto de la invención está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 2,0 % en peso de la formulación basado en base libre.
- 65

En algunas realizaciones, el compuesto de la invención está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,5 % en peso de la formulación basado en base libre.

5 En algunas realizaciones, el compuesto de la invención está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 % en peso de la formulación basado en base libre.

En algunas realizaciones, el compuesto de la invención está presente en una cantidad de aproximadamente el 1,5 % en peso de la formulación basado en base libre.

10 En algunas realizaciones, el compuesto de la invención está presente en una cantidad seleccionada de aproximadamente el 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, y 2,0 % en peso de la formulación basado en base libre.

15 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende: agua; un componente de aceite; un componente de emulsionante; un componente de disolvente; un componente de agente estabilizante; y de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 2,0 % de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en peso de la formulación basado en base libre.

20 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende:

de aproximadamente el 35 % a aproximadamente el 65 % de agua en peso de la formulación;  
de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 40 % de un componente de aceite en peso de la formulación;

25 de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 9 % de un componente de emulsionante en peso de la formulación;

de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 35 % de un componente de disolvente en peso de la formulación;

de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 5 % de un componente de agente estabilizante en peso de la formulación; y

30 de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 2,0 % de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en peso de la formulación basado en base libre.

En algunas realizaciones:

35 el componente de aceite comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de petrolatos, alcoholes grasos, aceites minerales, triglicéridos y dimeticonas;

el componente de emulsionante comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de ésteres grasos de glicerilo y ésteres grasos de sorbitano;

40 el componente de disolvente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de alquilenglicoles y polialquilenglicoles; y

el componente de agente estabilizante comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de polisacáridos.

En algunas realizaciones:

45 el componente de aceite comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de vaselina filante, alcohol cetílico, alcohol estearílico, aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media y dimeticona;

el componente de emulsionante comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de estearato de glicerilo y polisorbato 20;

50 el componente de disolvente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de propilenglicol y polietilenglicol; y

el componente de agente estabilizante comprende goma xantana.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende:

55 de aproximadamente el 35 % a aproximadamente el 65 % de agua en peso de la formulación;  
de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 15 % de un componente de agente oclusivo en peso de la formulación;

60 de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 8 % de un componente de agente de rigidización en peso de la formulación;

de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % de un componente de emoliente en peso de la formulación;

de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 9 % de un componente de emulsionante en peso de la formulación;

65 de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 5 % de un componente de agente estabilizante en peso de la formulación;

de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 35 % de un componente de disolvente en peso de la formulación; y  
de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 2,0 % de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en peso de la formulación basado en base libre.

5 En algunas realizaciones:  
el componente de agente oclusivo comprende un petrolato;  
el componente de agente de rigidización comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas  
10 de uno o más alcoholes grasos;  
el componente de emoliente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de aceites minerales y triglicéridos;  
el componente de emulsionante comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de ésteres grasos de glicerilo y ésteres grasos de sorbitano;  
15 el componente de agente estabilizante comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de polisacáridos; y  
el componente de disolvente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de alquilenglicoles y polialquilenglicoles.

20 En algunas realizaciones:  
el componente de agente oclusivo comprende vaselina filante;  
el componente de agente de rigidización comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de alcohol cetílico y alcohol estearílico;  
25 el componente de emoliente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media y dimeticona;  
el componente de emulsionante comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de estearato de glicerilo y polisorbato 20;  
el componente de agente estabilizante comprende goma xantana; y  
30 el componente de disolvente comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de propilenglicol y polietilenglicol.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende además un componente de conservante antimicrobiano.

35 En algunas realizaciones, el componente de conservante antimicrobiano está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 3 % en peso de la formulación.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "componente de conservante antimicrobiano" es una sustancia o mezclas de sustancias que inhibe el crecimiento microbiano en la formulación.

En algunas realizaciones, el componente de conservante antimicrobiano comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de alquilparabenos y fenoxietanol.

45 En algunas realizaciones, el componente de conservante antimicrobiano comprende una o más sustancias independientemente seleccionadas de metilparabeno, propilparabeno y fenoxietanol.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende además un componente de agente quelante.

50 Como se usa en el presente documento, la expresión "componente de agente quelante" se refiere a un compuesto o mezclas de compuestos que tienen la capacidad de unirse fuertemente a iones metálicos.

En algunas realizaciones, el componente de agente quelante comprende edetato disódico.

55 Como se usa en el presente documento, "% en peso de la formulación" significa que el porcentaje de concentración del componente en la formulación es en base peso/peso. Por ejemplo, 1 % en peso/peso del componente A =  $[(\text{masa de componente A}) / (\text{masa total de la formulación})] \times 100$ .

60 Como se usa en el presente documento, "% en peso de la formulación basado en base libre" de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" significa que el % en peso/peso se calcula basado en el peso de la base libre del compuesto de la invención en la formulación total.

65 En algunas realizaciones, los componentes están presentes en exactamente los intervalos especificados (por ejemplo, el término "aproximadamente" no está presente). En algunas realizaciones, "aproximadamente" significa más o menos el 10 % del valor.

5 Como se apreciará, algunos componentes de las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden poseer múltiples funciones. Por ejemplo, una sustancia dada puede actuar tanto de componente de agente emulsionante como de agente estabilizante. En algunos de tales casos, la función de un componente dado puede considerarse singular, aún cuando sus propiedades puedan permitir funcionalidad múltiple. En algunas realizaciones, cada componente de formulación comprende una sustancia diferente o mezcla de sustancias.

Como se usa en el presente documento, el término "componente" puede significar una sustancia o una mezcla de sustancias.

10 Como se usa en el presente documento, el término "ácido graso" se refiere a un ácido alifático que está saturado o insaturado. En algunas realizaciones, el ácido graso es una mezcla de diferentes ácidos grasos. En algunas realizaciones, el ácido graso tiene entre aproximadamente ocho y aproximadamente treinta carbonos en promedio. En algunas realizaciones, el ácido graso tiene aproximadamente 12 a 20, 14-20 ó 16-18 carbonos en promedio. Ácidos grasos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido cetílico, ácido esteárico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido erúcico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido cáprico, ácido caprílico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido hidroxisteárico, ácido 12-hidroxisteárico, ácido cetoesteárico, ácido isoesteárico, ácido sesquioleico, ácido sesqui-9-octadecanoico, ácido sesquiisooctadecanoico, ácido behénico, ácido isobehénico y ácido araquidónico, o mezclas de los mismos.

20 Como se usa en el presente documento, el término "alcohol graso" se refiere a un alcohol alifático que está saturado o insaturado. En algunas realizaciones, el alcohol graso es una mezcla de diferentes alcoholes grasos. En algunas realizaciones, el alcohol graso tiene entre aproximadamente 12 y aproximadamente 20, aproximadamente 14 y aproximadamente 20, o aproximadamente 16 y aproximadamente 18 carbonos en promedio. Alcoholes grasos adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcohol estearílico, alcohol láurico, alcohol palmitílico, alcohol cetílico, alcohol cáprico, alcohol caprílico, alcohol oleico, alcohol linolénico, alcohol araquidónico, alcohol behénico, alcohol isobehénico, alcohol seláquico, alcohol chimílico y alcohol linoleico, o mezclas de los mismos.

30 Como se usa en el presente documento, el término "polialquilenglicol", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un polímero que contiene unidades de monómero de oxialquileno, o copolímero de diferentes unidades de monómero de oxialquileno, en el que el grupo alquileno tiene 2 a 6, 2 a 4, o 2 a 3 átomos de carbono. Como se usa en el presente documento, el término "oxialquileno", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquileno-. En algunas realizaciones, el polialquilenglicol es polietilenglicol.

35 Como se usa en el presente documento, el término "éster graso de sorbitano" incluye productos derivados de sorbitano o sorbitol y ácidos grasos y, opcionalmente, unidades de poli(etilenglicol), que incluyen ésteres de sorbitano y ésteres de sorbitano polietoxilados. En algunas realizaciones, el éster graso de sorbitano es un éster de sorbitano polietoxilado.

40 Como se usa en el presente documento, el término "éster de sorbitano" se refiere a un compuesto, o mezcla de compuestos, derivado de la esterificación de sorbitol y al menos un ácido graso. Ácidos grasos útiles para derivar los ésteres de sorbitano incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en el presente documento. Ésteres de sorbitano adecuados incluyen, pero no se limitan a, las series Span™ (disponibles de Uniqema), que incluyen Span 20 (monolaurato de sorbitano), 40 (monopalmitato de sorbitano), 60 (monoestearato de sorbitano), 65 (triestearato de sorbitano), 80 (monooleato de sorbitano) y 85 (trioleato de sorbitano). Otros ésteres de sorbitano adecuados incluyen aquellos enumerados en R. C. Rowe y P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5ª ed.

50 Como se usa en el presente documento, el término "éster de sorbitano polietoxilado" se refiere a un compuesto, o mezcla del mismo, derivado de la etoxilación de un éster de sorbitano. La porción de polioxietileno del compuesto puede estar entre el éster graso y el resto de sorbitano. Como se usa en el presente documento, el término "éster de sorbitano" se refiere a un compuesto, o mezcla de compuestos, derivado de la esterificación de sorbitol y al menos un ácido graso. Ácidos grasos útiles para derivar los ésteres de sorbitano polietoxilados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, la porción de polioxietileno del compuesto o mezcla tiene aproximadamente 2 a aproximadamente 200 unidades de oxietileno. En algunas realizaciones, la porción de polioxietileno del compuesto o mezcla tiene aproximadamente 2 a aproximadamente 100 unidades de oxietileno. En algunas realizaciones, la porción de polioxietileno del compuesto o mezcla tiene aproximadamente 4 a aproximadamente 80 unidades de oxietileno. En algunas realizaciones, la porción de polioxietileno del compuesto o mezcla tiene aproximadamente 4 a aproximadamente 40 unidades de oxietileno. En algunas realizaciones, la porción de polioxietileno del compuesto o mezcla tiene aproximadamente 4 a aproximadamente 20 unidades de oxietileno. Ésteres de sorbitano polietoxilados adecuados incluyen, pero no se limitan a, las series Tween™ (disponibles de Uniqema), que incluyen Tween 20 (monolaurato de sorbitano-POE(20)), 21 (monolaurato de sorbitano-POE(4)), 40 (monopalmitato de sorbitano-POE(20)), 60 (monoestearato de sorbitano-POE(20)), 60K (monoestearato de sorbitano-POE(20)), 61 (monoestearato de sorbitano-POE(4)), 65 (triestearato de sorbitano-POE(20)), 80 (monooleato de sorbitano-POE(20)), 80K (monooleato de sorbitano-POE(20)), 81 (monooleato de sorbitano-POE(5)) y 85 (trioleato de sorbitano-POE(20)). Como se usa en el presente documento, la abreviatura "POE" se refiere a polioxietileno. El número siguiente a la abreviatura POE se refiere al número de unidades de

repetición de oxietileno en el compuesto. Otros ésteres de sorbitano polietoxilados adecuados incluyen los ésteres de ácidos grasos de polioxietileno-sorbitano enumerados en R. C. Rowe y P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5ª ed. En algunas realizaciones, el éster de sorbitano polietoxilado es un polisorbato. En algunas realizaciones, el éster de sorbitano polietoxilado es polisorbato 20.

Como se usa en el presente documento, el término "ésteres grasos de glicerilo" se refiere a mono-, di- o triglicéridos de ácidos grasos. Los ésteres grasos de glicerilo pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos ácido sulfónico, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Ácidos grasos adecuados para derivar glicéridos de ácidos grasos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el éster graso de glicerilo es un mono-glicérido de un ácido graso que tiene 12 a 18 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el éster graso de glicerilo es estearato de glicerilo.

Como se usa en el presente documento, el término "triglicéridos" se refiere a un triglicérido de un ácido graso. En algunas realizaciones, el triglicérido es triglicéridos de cadena media.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilenglicol" se refiere a un grupo de fórmula -O-alkileno- en la que el grupo alqueno tiene 2 a 6, 2 a 4, o 2 a 3 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el alquilenglicol es propilenglicol (1,2-propanodiol).

Como se usa en el presente documento, el término "polietilenglicol" se refiere a un polímero que contiene unidades de monómero de etilenglicol de fórmula -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-. Polietilenglicoles adecuados pueden tener un grupo hidroxilo libre en cada extremo de la molécula de polímero, o pueden tener uno o más grupos hidroxilo eterificados con un grupo alquilo inferior, por ejemplo, un metilo. También son adecuados derivados de polietilenglicoles que tienen grupos carboxi esterificables. Polietilenglicoles útiles en la presente invención pueden ser polímeros de cualquier longitud de cadena o peso molecular, y pueden incluir ramificación. En algunas realizaciones, el peso molecular promedio del polietilenglicol es de aproximadamente 200 a aproximadamente 9000. En algunas realizaciones, el peso molecular promedio del polietilenglicol es de aproximadamente 200 a aproximadamente 5000. En algunas realizaciones, el peso molecular promedio del polietilenglicol es de aproximadamente 200 a aproximadamente 900. En algunas realizaciones, el peso molecular promedio del polietilenglicol es aproximadamente 400. Polietilenglicoles adecuados incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicol-200, polietilenglicol-300, polietilenglicol-400, polietilenglicol-600 y polietilenglicol-900. El número siguiente al guión en el nombre se refiere al peso molecular promedio del polímero.

Las formulaciones en crema de aceite en agua pueden sintetizarse según el uso de una mezcladora superior con paletas de mezcla de alto y bajo cizallamiento. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la formulación puede sintetizarse por el siguiente procedimiento.

1. Puede prepararse una fase de conservante antimicrobiano mezclando al menos una porción del componente de conservante antimicrobiano con una porción de un componente de disolvente.
2. A continuación se prepara una fase de agente estabilizante mezclando un componente de agente estabilizante con una porción del componente de disolvente.
3. Entonces se prepara una fase de aceite mezclando un componente de emoliente, un componente de emulsionante, un componente de agente oclusivo y un componente de agente de rigidización. La fase aceitosa se calienta a 70-80 °C para fundir y formar una mezcla uniforme.
4. A continuación se prepara una fase acuosa mezclando agua purificada, el resto del componente de disolvente y un componente de agente quelante. La fase se calienta a 70-80 °C.
5. La fase acuosa de la Etapa 4, fase de conservante antimicrobiano de la etapa 1 y el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combinan para formar una mezcla.
6. Entonces se añadió la fase de agente estabilizante 2 a la mezcla de la etapa 5.
7. Entonces se combina la fase aceitosa de la etapa 3 bajo mezcla a alto cizallamiento con la mezcla de la etapa 6 para formar una emulsión.
8. Finalmente, componente de conservante antimicrobiano adicional puede entonces añadirse a la emulsión de la etapa 7. La mezcla continua, y entonces el producto se enfría bajo mezcla de bajo cizallamiento.

### Síntesis

Los compuestos de la invención, que incluyen sales y N-óxidos de los mismos, pueden prepararse usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse según cualquiera de numerosas posibles rutas de síntesis.

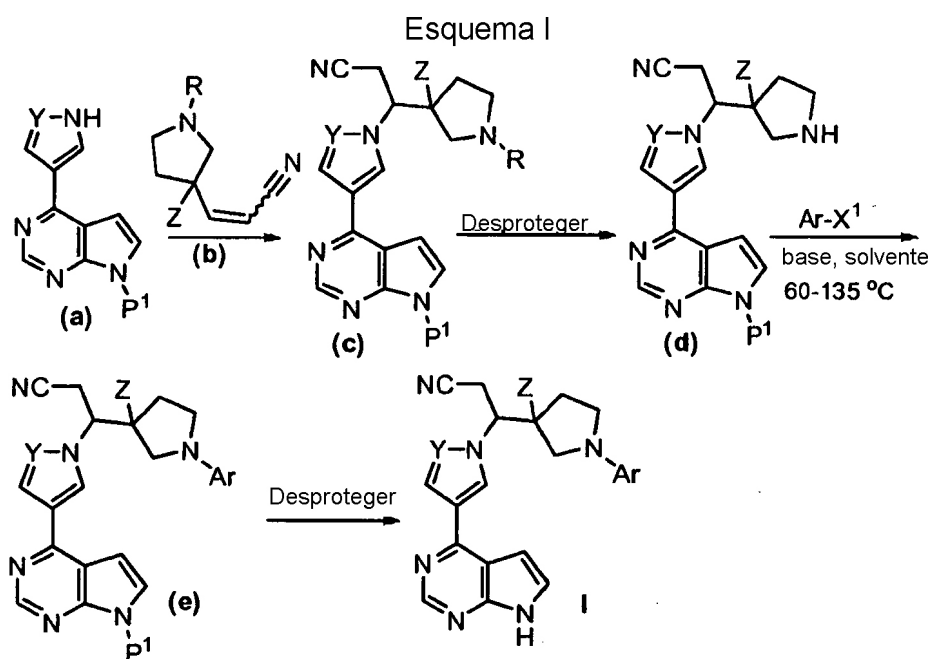
Las reacciones para preparar compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la materia de la síntesis orgánica. Disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactantes), los productos intermedios o productos a las temperaturas a las que las reacciones se llevan a cabo, por ejemplo, temperaturas que pueden oscilar de la temperatura de congelación del disolvente a la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, disolventes adecuados para una etapa de reacción particular pueden seleccionarse por el

experto.

La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados, puede determinarse fácilmente por un experto en la materia. La química de grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en Wuts y Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª ed., John Wiley & Sons: New Jersey, (2007).

Las reacciones pueden monitorizarse según cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de productos puede monitorizarse por medios espectroscópicos tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo,  $^1\text{H}$  o  $^{13}\text{C}$ ), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masas o por procedimientos cromatográficos tales como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o cromatografía en capa fina (CCF).

Los compuestos de fórmula I, en la que X es ciano, pueden prepararse mediante procedimientos análogos a los representados en el Esquema I. Por consiguiente, una pirazol-4-il-pirrol[2,3-d]pirimidina o pirrol-3-il-pirrol[2,3-d]pirimidina protegida de fórmula (a) se hace reaccionar con un alqueno protegido de fórmula (b) en una adición de Michael en presencia de un agente de acoplamiento. Los grupos protectores,  $\text{P}^1$  y R, pueden ser cualquier grupo protector apropiado, que incluye, pero no se limita a, los grupos protectores para aminas delineadas en Wuts y Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª ed., John Wiley & Sons: New Jersey, páginas 696-887 (y, en particular, páginas 872-887) (2007). En algunas realizaciones,  $\text{P}^1$  es 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM). En algunas realizaciones, el grupo protector R es uno que puede eliminarse selectivamente en presencia del grupo protector  $\text{P}^1$ . En algunas realizaciones, el grupo protector R es t-butoxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (Cbz). El agente de acoplamiento puede ser cualquier agente de acoplamiento apropiado útil para la adición de Michael, que incluye, pero no se limita a, un haluro de tetraalquilamonio, hidróxido de tetraalquilamonio, guanidina, amidina, hidróxido, alcóxido, silicato, fosfato de metal alcalino, óxido, amina terciaria, carbonato de metal alcalino, bicarbonato de metal alcalino, hidrogenofosfato de metal alcalino, fosfina o sal de metal alcalino de un ácido carboxílico. En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento es tetrametilguanidina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno, 1,4-diazabicyclo(2.2.2)octano, hidróxido de *tert*-butilamonio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido de sodio, etóxido de sodio, trifosfato de potasio, silicato de sodio, óxido de calcio, trietilamina, carbonato sódico, carbonato de potasio, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidrogenofosfato de potasio, trifenilfosfina, trietilfosfina, acetato de potasio o acrilato de potasio. En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento es 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). La adición de Michael de los compuestos de fórmulas (a) y (b) puede realizarse en un disolvente apropiado (por ejemplo, acetonitrilo).



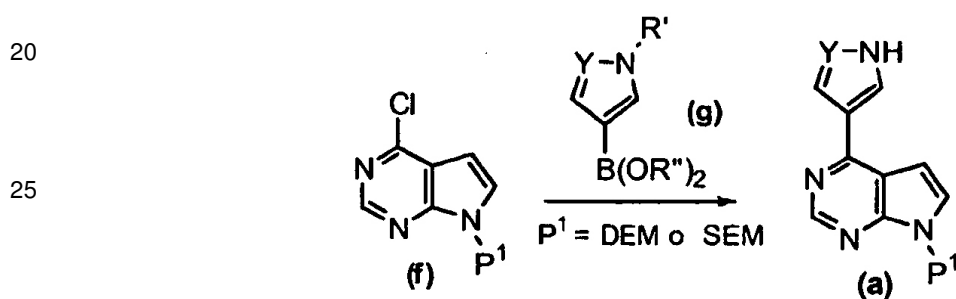
El producto de la adición de Michael (c) puede entonces desprotegerse para eliminar el grupo protector R para formar la base de pirrolidina (d). Por ejemplo, si R es BOC, el grupo protector puede eliminarse mediante tratamiento con HCl en dioxano, mientras que si R es Cbz, el grupo protector puede eliminarse bajo condiciones de hidrogenación (por ejemplo, gas hidrógeno en presencia de 10 % de paladio sobre carbono). La base de pirrolidina (d) puede entonces hacerse reaccionar con un resto aromático de fórmula  $\text{Ar-X}^1$  para formar la aril-pirrolidina de fórmula (e). Grupos salientes apropiados para  $\text{X}^1$  incluyen, pero no se limitan a, cloro, bromo, flúor,  $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$  y tio (SH). La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base (tal como una amina terciaria, por ejemplo,



diisopropiletilamina) en un disolvente tal como N-metilpirrolidona (NMP), dioxano o etanol (EtOH) a una temperatura elevada (por ejemplo, 60 a 135 °C). El compuesto de fórmula (e) puede entonces desprotegerse dando el compuesto de fórmula I.

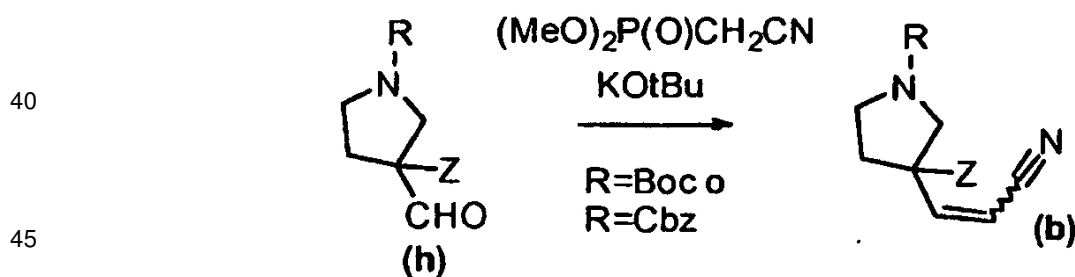
5 Los compuestos de fórmula (a) pueden formarse mediante procedimientos análogos a los representados en el Esquema II. Por consiguiente, el acoplamiento de Suzuki de una 4-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidina protegida de fórmula (f) (en la que R'' es hidrógeno, alquilo o dos R'' se unen junto con los átomos de oxígeno y boro para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido tal como un anillo de pinacol) con un ácido o éster pirrol-3-il- o pirazol-4-ilborónico protegido o sin desproteger de fórmula (g) (por ejemplo, en la que R' es H o un grupo protector) en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) o tetraquis(tri(o-tolilfosfina))paladio (0)) y una base (por ejemplo, carbonato de potasio) da el material de partida deseado de fórmula (a) (véase, por ejemplo, el Ejemplo 65 del documento US 20070135461, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad). El éster o ácido pirrol-3-il- o pirazol-4-ilborónico puede protegerse con cualquier grupo protector apropiado. Similarmente, el grupo protector P<sup>1</sup> puede ser cualquier grupo protector apropiado (por ejemplo, dietoximetilo (DEM) o 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM)).

Esquema II



El alqueno de fórmula (b) puede formarse haciendo reaccionar el aldehído de pirrolidina de fórmula (h) con un reactivo de Horner-Wadsworth-Emmons como se muestra en el Esquema III. El grupo protector R puede ser cualquiera de los grupos protectores resumidos anteriormente (por ejemplo, BOC o Cbz).

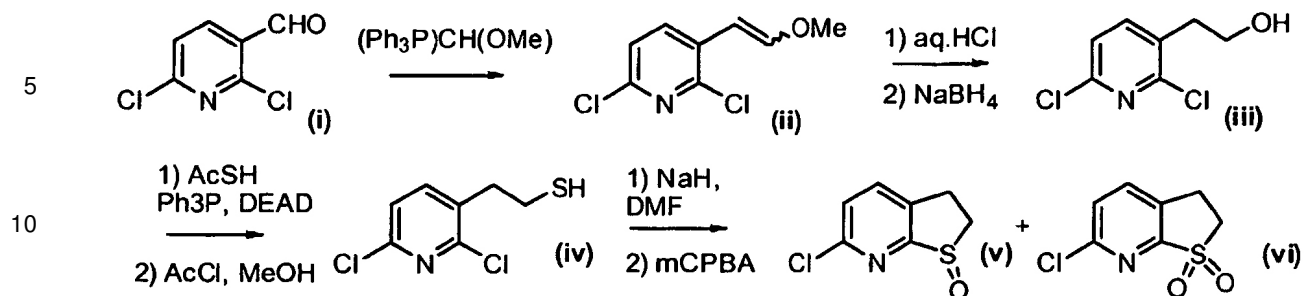
Esquema III



50 Los compuestos Ar-X<sup>1</sup> pueden formarse mediante procedimientos conocidos en la técnica. Compuestos en los que Ar es un grupo heterocicloalquil(hetero)arilo condensado con un resto S-oxo- o S,S-dioxo-tioéter (v) o (vi) pueden formarse mediante procedimientos análogos a aquellos mostrados en el Esquema IV. Por consiguiente, un resto di-cloro(hetero)arilaldehído apropiado (por ejemplo, un compuesto de fórmula (i)) se hace reaccionar con un reactivo de Wittig dando un resto de β-metoxialqueno (por ejemplo, un compuesto de fórmula (ii)), que luego puede hidrolizarse y reducirse dando un resto de β-hidroxietano (por ejemplo, un compuesto de fórmula (iii)). El grupo hidroxilo sobre el resto β-hidroxietano puede entonces convertirse en un grupo tio (por ejemplo, un compuesto de fórmula (iv) y ciclarse para formar un tioéter. El tioéter pueden entonces oxidarse usando un agente de oxidación apropiado (por ejemplo, ácido m-cloroperbenzoico, mCPBA) dando el S-oxotioéter (por ejemplo, un compuesto de fórmula (v)) y el S,S-dioxotioéter (por ejemplo, un compuesto de fórmula (vi)).

65

Esquema IV

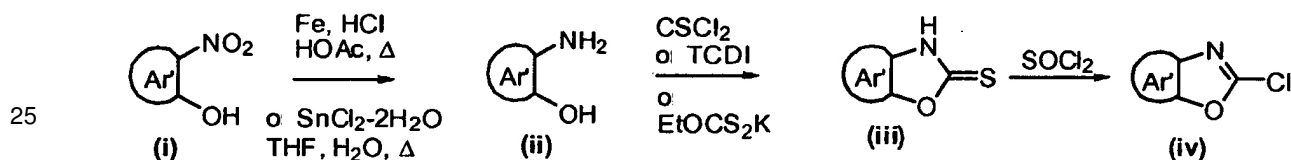


15

Ciertos compuestos de fórmula  $\text{Ar-X}^1$  en la que  $\text{Ar}$  es un compuesto de heteroarilo o ariloxazol condensado pueden formarse mediante procedimientos análogos a los mostrados en el Esquema V. Por consiguiente, un resto 1-nitro-2-hidroxilarilo o heteroarilo de fórmula (i) se reduce dando un resto 1-amino-2-hidroxilarilo o heteroarilo de fórmula (ii), que puede ciclarse para dar el compuesto de benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona de fórmula (iii). Ciertos compuestos de fórmula (iii) pueden entonces hacerse reaccionar para dar el compuesto 2-clorooxazol condensado de fórmula (iv).

20

Esquema V

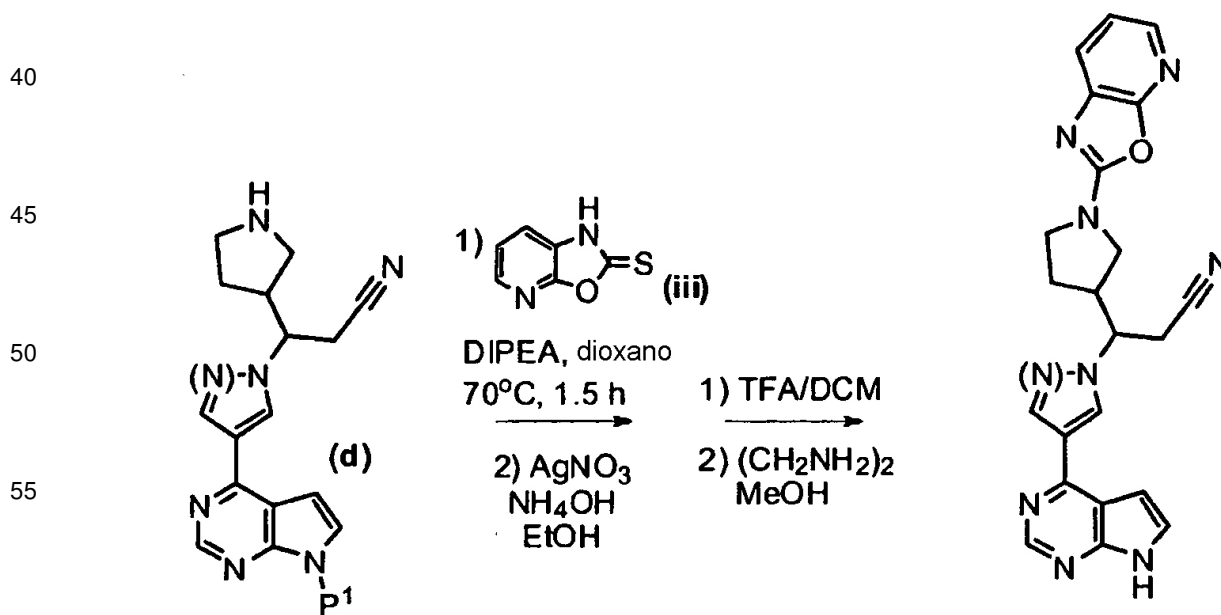


30

En algunos casos, el compuesto de fórmula (iii) puede hacerse reaccionar directamente con el compuesto de fórmula (d) del Esquema I mediante procedimientos análogos a aquellos representados en el Esquema VI. Por consiguiente, el compuesto de fórmula (d) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (iii) en presencia de una base tal como una amina terciaria (por ejemplo, diisopropiltilamina) y un disolvente (por ejemplo, dioxano) a una temperatura elevada (por ejemplo, 70 °C), seguido de tratamiento con nitrato de plata en presencia de hidróxido de amonio y etanol y desprotección para formar el compuesto deseado.

35

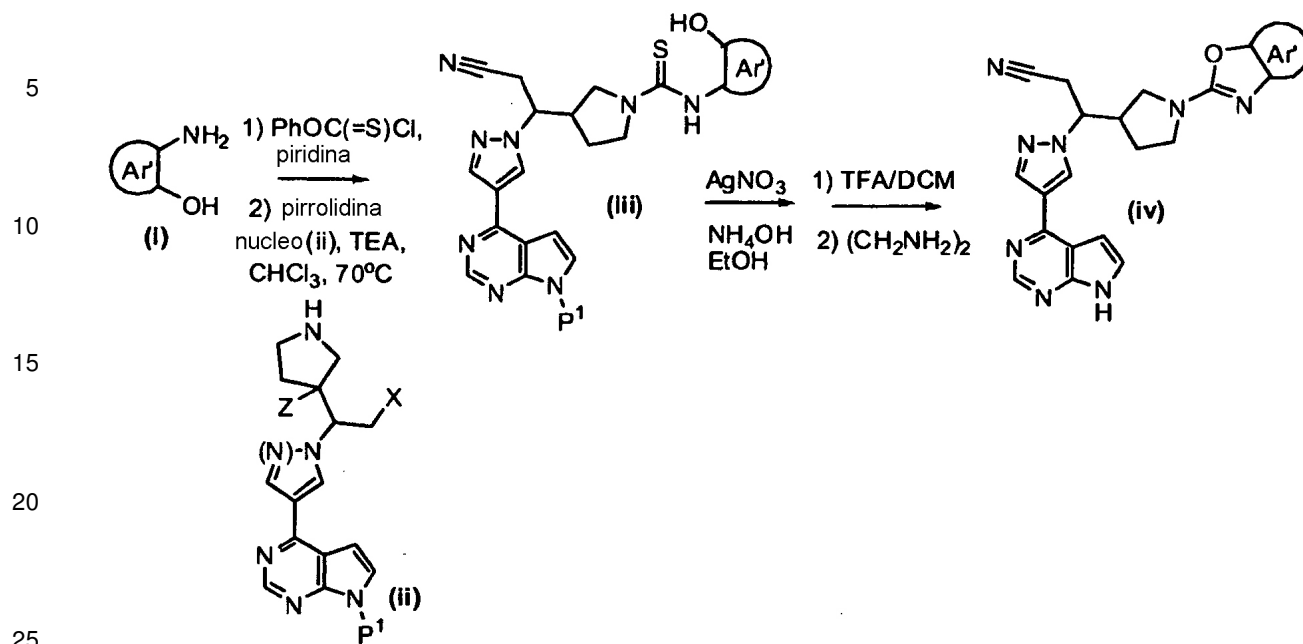
Esquema VI



65

Alternativamente, los compuestos de fórmula  $\text{Ar-X}^1$  en la que  $\text{Ar}$  es un compuesto de heteroaril- o aril-oxazol condensado pueden formarse mediante procedimientos análogos a los mostrados en el Esquema VII. Por consiguiente, el compuesto de fórmula (i) se hace reaccionar con clorotiocarbonato de fenilo y piridina, seguido de reacción con la estructura de núcleo de pirrolidina de fórmula (ii) para dar el compuesto de fórmula (iii). El compuesto de fórmula (iii) puede entonces ciclarse y desprotegerse para dar el compuesto deseado de fórmula (iv).

Esquema VII



El compuesto de fórmula I, en la que X es flúor, puede prepararse mediante los procedimientos mostrados en el Esquema VIII. Por consiguiente, una 3-carboxipirrolidina protegida (R es un grupo protector) de fórmula 1 se reduce dando un derivado de metilol de fórmula 2. El derivado de metilol puede entonces oxidarse mediante un procedimiento de oxidación de Swern para dar el aldehído de fórmula 3. El aldehído puede entonces hacerse reaccionar con fluometilfenilsulfona en presencia de diisopropilamida de litio (LDA) dando el compuesto de fórmula 4. El compuesto de fórmula 4 puede entonces hacerse reaccionar para eliminar el grupo -SO<sub>2</sub>Ph dando el compuesto de hidroxilo de fórmula 5. El grupo hidroxilo del compuesto de fórmula 5 puede convertirse en un grupo mesilato (compuesto de fórmula 6), que pueden entonces hacerse reaccionar con el compuesto de pirrolo[2,3-d]pirimidina protegido para dar el compuesto de fórmula 7. El compuesto de fórmula 7 puede entonces desprotegerse para dar una base de pirrolidina de fórmula 8. El compuesto de fórmula 8 pueden entonces sustituirse con el compuesto de fórmula (d) en el Esquema I, el compuesto de fórmula (d) en el Esquema VI o el compuesto de fórmula (ii) en el Esquema VII dando el compuesto deseado de fórmula I. Alternativamente, el compuesto de hidroxilo de fórmula 5 del Esquema VIII puede formarse mediante el procedimiento mostrado en el Esquema IX.

40

45

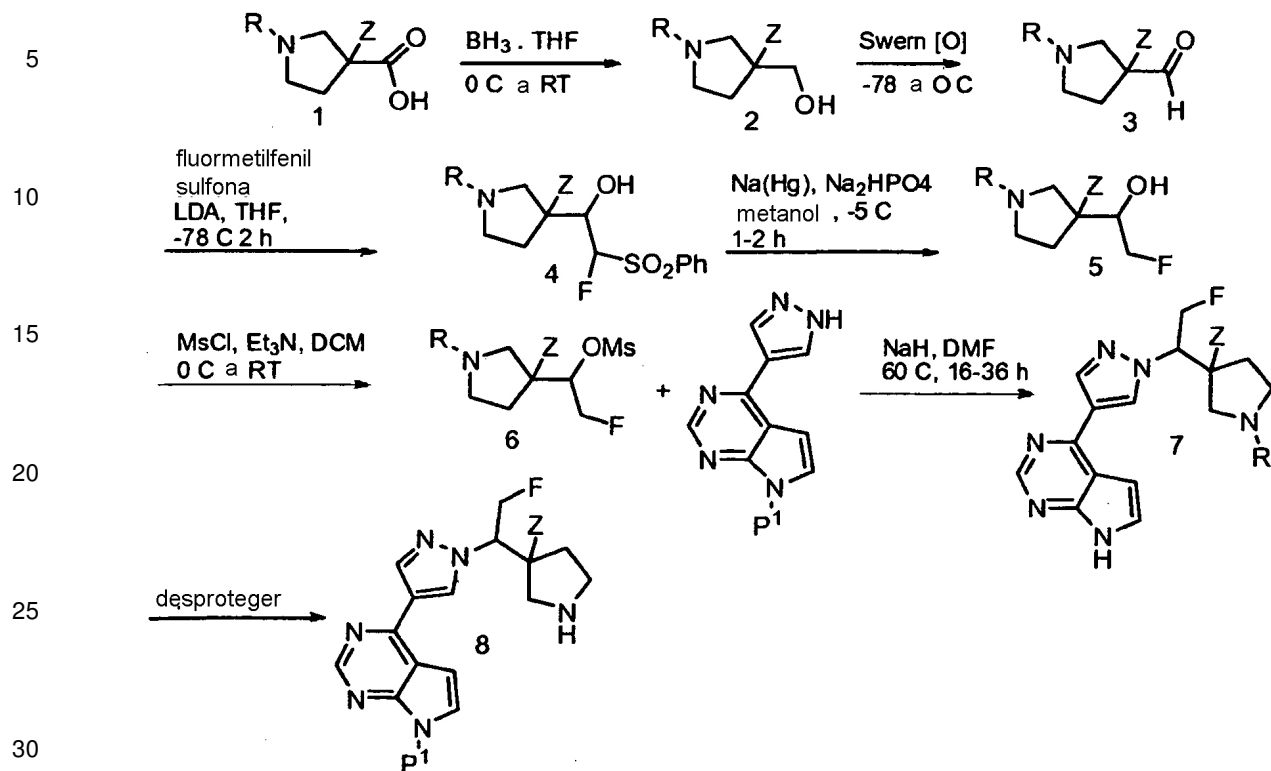
50

55

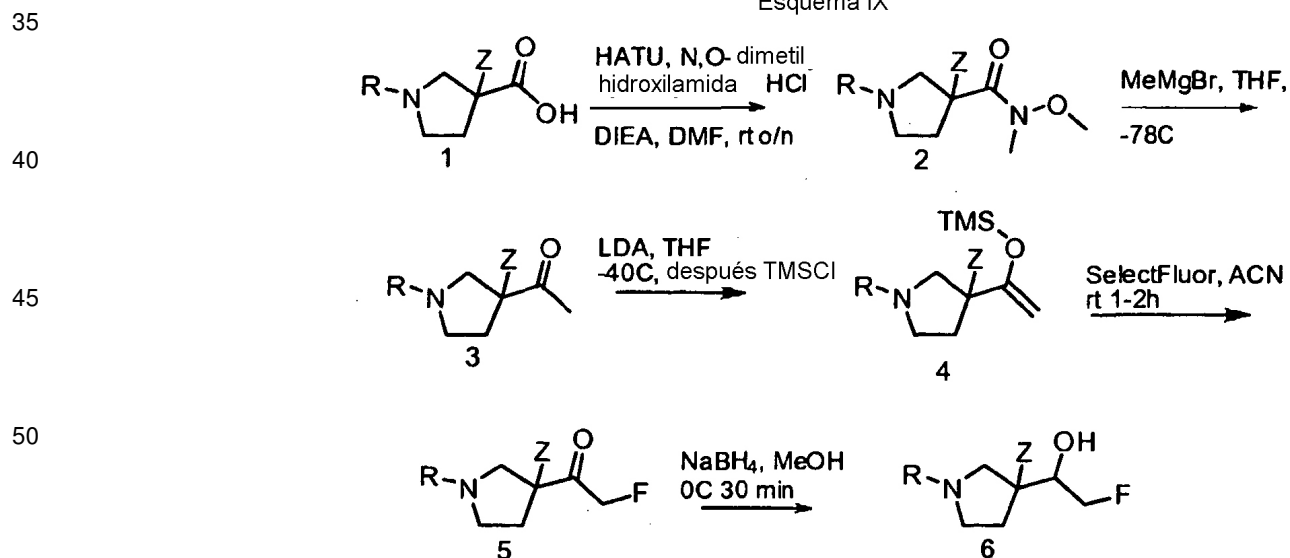
60

65

Esquema VIII



Esquema IX



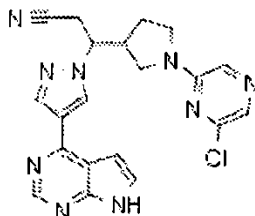
Otras rutas en los compuestos de fórmula I se exponen en los ejemplos. Está previsto que los ejemplos describan la invención en mayor detalle. Los ejemplos se ofrecen para fines ilustrativos y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Aquellos expertos en la materia reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para dar esencialmente los mismos resultados.

### EJEMPLOS

Las siguientes abreviaturas se usan durante todo el texto: NMP (N-metilpirrolidona), EtOH (etanol), HOAc (ácido acético), TFA (ácido trifluoroacético), DCM (cloruro de metileno o diclorometano), MeOH (metanol), EDA (etilendiamina), DIPEA (N,N-diisopropiletilamina), LDA (diisopropilamida de litio), MsCl (cloruro de mesilo), DMF (N,N-dimetilformamida), HATU (3-óxido-hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-

b]piridinio), THF (tetrahidrofurano), CL-EM (cromatografía de líquidos-espectrometría de masas), EM (espectrometría de masas), HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), CL (cromatografía de líquidos), TEM (trimetilsililo), MeCN o ACN (acetonitrilo), IPA (isopropanol), EtOAc (acetato de etilo), DMSO (sulfóxido de dimetilo), tBu (*terc*-butilo), SEM (2-(trimetilsilil)etoximetilo), h (hora o horas) y min (minuto o minutos).

**Ejemplo 1. 3-[1-(6-Cloropirazin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (racemato de un único diastereómero)**



**Etapas 1. 3-[2-Ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-carboxilato de bencilo**

Se disolvió 3-[2-cianovinil]pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (4,3 g, 0,017 moles, mezcla de isómeros *E* y *Z* preparada como se describe en el documento WO 2007/070514 Ej. 742) en acetonitrilo (270 ml). Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (5,02 ml, 0,0336 moles), seguido de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (5,6 g, 0,017 moles, preparada como se describe en el documento WO 2007/070514, Ej. 65). La mezcla se agitó a TA durante la noche. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria, y el residuo se redisolvió en acetato de etilo. La disolución se lavó sucesivamente con HCl 1 N, agua, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el diastereómero 1 (primero en eluir) (3,5 g, 36 %) y el diastereómero 2 (segundo en eluir) (2,5 g, 25 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 572,2.

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

Se disolvió 3-[2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (3,5 g, 6,1 mmoles) (diastereómero 1 del Ejemplo 1, Etapa 1) en 100 ml de metanol, y se añadió una cantidad catalítica de 10 % de Pd-C. La mezcla se agitó bajo 50 psi de hidrógeno durante 24 h. Entonces, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El producto se usó sin más purificación. CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 438,2.

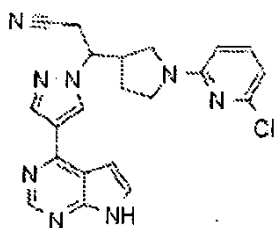
**Etapas 3. 3-[1-(6-Cloropirazin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo**

Una mezcla de 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (150 mg, 0,27 mmoles) y 2,6-dicloropirazina (49,0 mg, 0,329 mmoles) en etanol (1,2 ml) y N,N-diisopropiletilamina (96 µl, 0,55 mmoles) se calentó en un vial cerrado en un baño de aceite mantenido a 85 °C durante una h. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, proporcionó el producto (49 mg, 27 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 550,0.

**Etapas 4. 3-[1-(6-Cloropirazin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo**

Se disolvió 3-[1-(6-cloropirazin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (15 mg, 0,027 mmoles) en DCM (1 ml), y se añadieron 0,2 ml de TFA. La mezcla se agitó durante 2 h, luego se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadieron 0,2 ml de EDA. La purificación por HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) proporcionó el producto (7 mg, 61 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,66 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,85-4,76 (m, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,61-3,54 (m, 1H), 3,43-3,16 (m, 4H), 3,11-2,99 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 420,0.

**Ejemplo 2. 3-[1-(6-Cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (se aislaron dos enantiómeros diferentes)**



**Etapa 1.** 3-[1-(6-Cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

Una mezcla de 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (150 mg, 0,27 mmoles, del Ejemplo 1, Etapa 2) y 2,6-dicloropiridina (48,7 mg, 0,329 mmoles) en NMP (1,6 ml) y N,N-diisopropiletilamina (96 microL, 0,55 mmoles) se calentó a 135 °C durante 20 min en el microondas. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-80 % de acetato de etilo en hexanos, proporcionó el producto del título (28 mg, 18 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,85 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,45 (dt, 1H), 3,91 (dd, 1H), 3,57-3,46 (m, 3H), 3,39-3,29 (m, 2H), 3,24 (dd, 1H), 3,13-3,01 (m, 1H), 3,01 (dd, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,82-1,69 (m, 1H), 0,95-0,88 (m, 2H), -0,06 (s, 9H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 549,1.

Este producto racémico se separó en sus enantiómeros por HPLC quiral (Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 5μ, 30 x 250 mm, 45 % de EtOH/hexanos, 20 ml/min) proporcionando el enantiómero 1 (primero en eluir, tiempo de retención 40,7 min) y el enantiómero 2 (segundo en eluir, tiempo de retención 51,6 min), que se desprotegeron por separado en la Etapa 2.

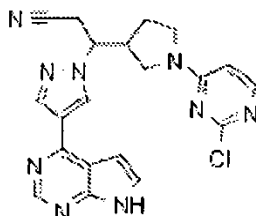
**Etapa 2a.** 3-[1-(6-Cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (enantiómero 1)

Se agitó 3-[1-(6-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (enantiómero 1 de la Etapa 1) en disolución que contenía 1:1 de TFA/DCM (2 ml) durante 2 h, y luego se concentró. El residuo se disolvió en 1 ml de MeOH y se añadieron 0,2 ml de EDA. La purificación mediante HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) proporcionó el producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,44 (s a, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,37 (s, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,46 (dt, 1H), 3,92 (dd, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,39-3,31 (m, 2H), 3,25 (dd, 1H), 3,13-3,02 (m, 1H), 3,02 (dd, 1H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,84-1,71 (m, 1H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 419,1.

**Etapa 2b.** 3-[1-(6-Cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (enantiómero 2)

Se realizó como en la Etapa 2a, usando el enantiómero 2 de la Etapa 1: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,59 (s a, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,37 (s, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,46 (dt, 1H), 3,92 (dd, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,39-3,31 (m, 2H), 3,25 (dd, 1H), 3,14-3,02 (m, 1H), 3,02 (dd, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 1H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 419,1.

**Ejemplo 3.** 3-[1-(2-Cloropirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (se aislaron dos enantiómeros diferentes)



**Etapa 1.** 3-[1-(2-Cloropirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo y 3-(1-(4-cloropirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-(4-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

Una mezcla de 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (181 mg, 0,331 mmoles, preparado como en el Ejemplo 1, Etapa 2) y 2,4-dicloropirimidina (59 mg, 0,40 mmoles) en 1,4-dioxano (1,1 ml) y N,N-diisopropiletilamina (115 microL) se calentó a 70 °C durante 110 min. La mezcla se concentró, luego se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 0-5 % de

metanol en DCM para proporcionar los dos productos regioisoméricos. La reacción se repitió a la misma escala, sustituyendo el 1,4-dioxano con etanol (1,1 ml) y se calentó a 80 °C durante 1 h. Los productos de esta serie se purificaron por cromatografía similarmente y se combinaron con los productos de la serie previa.

5 3-[1-(2-Cloropirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 90 °C): δ 8,81 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,85 (dt, 1H), 3,80 (s a, 1H), 3,61-3,57 (m, 2H), 3,53 (s a, 1H), 3,42-3,25 (m, 4H), 3,03-2,90 (m, 1H), 1,83-1,69 (m, 2H), 0,89-0,84 (m, 2H), -0,07 (s, 9H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 550,1.

10 La separación de 3-[1-(2-cloropirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo por HPLC quiral (Chiral Technologies Chiralpak 1A, 5μ, 20 x 250 mm, 40 % de EtOH/hexanos, 10 ml/min) proporcionó el enantiómero 1 (primero en eluir, tiempo de retención 26,5 min), 42 mg, 9 %; y el enantiómero 2 (segundo en eluir, tiempo de retención 32,7 min), 37 mg, 8 %.

15 La separación del isómero [3-(1-(4-cloropirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-(4-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo] por HPLC quiral (Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 5μ, 30 x 250 mm, 45 % de EtOH/hexanos, 22 ml/min) proporcionó el enantiómero 1 (primero en eluir, tiempo de retención 32,6 min), 12 mg, 2,6 %; y el enantiómero 2 (segundo en eluir, tiempo de retención 39,6 min), 12 mg, 2,6 %.

20 *Etapas 2a. 3-[1-(2-Cloropirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (enantiómero 1)*

25 Se disolvió 3-[1-(2-cloropirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (42 mg, 0,076 mmoles), Ejemplo 3, Etapa 1, enantiómero 1) en 3 ml de 20 % de TFA/DCM. La mezcla se agitó durante 2 h, luego se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y se añadieron 0,3 ml de EDA. Tras completarse la reacción de desprotección se usó HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) para purificar el producto (18 mg, 56 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,13 (s a, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,08 (d, 0,5 H), 8,02 (d, 0,5H), 7,61 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,51-6,45 (m, 1H), 4,86-4,78 (m, 1H), 3,90-2,81 (m, 7H), 1,79-1,58 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 420,0.

30 *Etapas 2b. 3-[1-(2-Cloropirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (enantiómero 2)*

35 El enantiómero 2 de 3-[1-(2-cloropirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo del Ejemplo 3, Etapa 1 (37 mg) se desprotegió y se purificó como se describe en la Etapa 2a (17 mg, 60 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,13 (s a, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,08 (d, 0,5 H), 8,02 (d, 0,5H), 7,61 (dd, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 4,87-4,78 (m, 1H), 3,88-2,78 (m, 7H), 1,79-1,56 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 420,0.

40 *Ejemplo 4a. 3-[1-(4-Cloropirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (se aisló un enantiómero)*



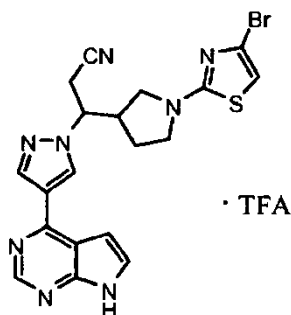
50 Se disolvió 3-[1-(4-cloropirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (12 mg, 0,022 mmoles, enantiómero 1 del Ejemplo 3, Etapa 1) en 20 % de TFA/DCM (2 ml). La mezcla se agitó durante 2 h, luego se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y se añadieron 0,3 ml de EDA. Tras completarse la reacción se usó HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) para purificar el producto (6 mg, 65 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,03 (s a, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,47 (dt, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,52-3,44 (m, 1H), 3,38 (dd, 1H), 3,26 (dd, 1H), 3,10 (dq, 1H), 3,00 (dd, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 420,0.

55 *Ejemplo 4b. 3-[1-(4-Cloropirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (se aisló un enantiómero)*

65 El enantiómero 2 de 3-[1-(4-cloropirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo del Ejemplo 3, Etapa 1 (12 mg) se desprotegió y se purificó del mismo

modo que se describe para el Ejemplo 4a (8 mg, 87 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,24 (s a, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 6,82-6,78 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,47 (dt, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,82-3,73 (m, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,26 (dd, 1H), 3,16-3,05 (m, 1H), 3,04-2,96 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 420,0.

**Ejemplo 5. Trifluoroacetato de 3-[1-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo**



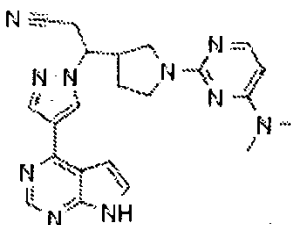
**Etapas 1. 3-[1-(4-Bromo-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo**

Una mezcla de 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (151 mg, 0,345 mmoles, del Ejemplo 1, Etapa 2) y 2,4-dibromo-1,3-tiazol (126 mg, 0,518 mmoles) en NMP (0,50 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,12 ml) se calentó a 135 °C en el microondas durante 50 min. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-60 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto como un sólido blanco (66 mg, 32 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,85 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,47 (dt, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,51-3,33 (m, 1H), 3,22 (dd, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,04-1,77 (m, 2H), 0,95-0,90 (m, 2H), -0,06 (s, 9H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>; 599,0, 601,0.

**Etapas 2. Trifluoroacetato de 3-[1-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo**

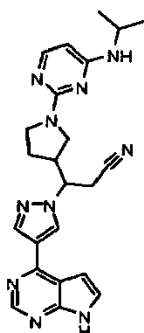
Se disolvió 3-[1-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (10,0 mg, 0,0167 mmoles) en 20 % de TFA/DCM y se agitó durante 2 h. Los disolventes se evaporaron, el residuo se re-disolvió en 1 ml de MeOH y se añadieron 0,2 ml de EDA. Después de determinarse completa la reacción se usó HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,1 % de TFA) para purificar el producto, que se obtuvo como la sal de trifluoroacetato (6 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,63 (s a, 1H), 9,00 (s a, 1H), 8,84 (s a, 1H), 8,55 (s a, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,15 (s a, 1H), 4,96-4,79 (m, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,70-3,64 (m, 1H), 3,54-3,19 (m, 4H), 3,09-2,90 (m, 1H), 1,82-1,61 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 469,0,470,9.

**Ejemplo 6. 3-[1-[4-(Dimetilamino)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo**

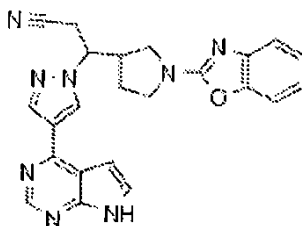


Se mezcló 3-[1-(4-cloropirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (11 mg, 0,020 mmoles, racémica, del Ejemplo 3, Etapa 1) con 2,0 M de dimetilamina en THF (0,10 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 1,5 h y luego se concentró. El producto en bruto se desprotegió agitando en una disolución de 1:1 de TFA/DCM durante 1,5 h. Después de eliminar del disolvente a vacío, el residuo se disolvió en metanol y se añadieron 0,2 ml de EDA. El producto se purificó mediante HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,72 (s a, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 5,82 (d, 1H), 4,44 (dt, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,74 (ddd, 1H), 3,45 (dddd, 1H), 3,39 (dd, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,05 (s, 6H), 2,98 (dd, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 429,1.



**Ejemplo 7. 3-[1-[4-(Isopropilamino)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo**

Se mezcló 3-[1-(4-cloropirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (7 mg, 0,01 mmoles; racémico, del Ejemplo 3, Etapa 1) con 2-propanamina (0,011 ml, 0,127 mmoles) en 0,1 ml THF. La mezcla se calentó a 70 °C durante cuatro días. Tras la eliminación del disolvente, el producto se desprotegió agitando en una disolución de 1:1 de TFA/DCM durante 1,5 h, seguido de evaporación de disolvente, y posterior agitación con 0,2 ml de EDA en metanol. Se usó HPLC preparativa/CL (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) para purificar el producto (1 mg, 18 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 443,2.

**Ejemplo 9. 3-[1-(1,3-Benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (se aislaron dos enantiómeros diferentes)**

*Etapa 1. Separación de enantiómeros del diastereómero 1 de 3-{2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-carboxilato de bencilo*

Se separó 3-{2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (4,2 g, 7,3 mmoles, del Ejemplo 1, Etapa 1, diastereómero 1) en sus enantiómeros mediante HPLC quirál (Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 5 $\mu$ , 30 x 250 mm, 45 % de EtOH/hexanos, 20 ml/min) proporcionando 1,6 g del enantiómero 1 (primero en eluir, tiempo de retención 46,1 min) y 1,6 g del enantiómero 2 (segundo en eluir, tiempo de retención 57,5 min). Cada uno se desprotegió por separado según el siguiente procedimiento en la Etapa 2.

*Etapa 2a. 3-Pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (enantiómero 1)*

Se disolvió 3-{2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (1,6 g, 2,8 mmoles, enantiómero 1, de la Etapa 1) en metanol (60 ml) y se añadió una cantidad catalítica de 10 % de Pd-C. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (50 psi) durante 3,5 h. La mezcla se filtró y el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria proporcionando el producto (1 g, 80 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 438,2.

*Etapa 2b. 3-Pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (enantiómero 2)*

La desprotección del enantiómero 2 (de la Etapa 1) de 3-{2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (1,6 g, 2,8 mmoles) se realizó como se ha descrito en la Etapa 2a, excepto que la hidrogenación avanzó durante 4 h. CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 438,1.

*Etapa 3a. 3-[1-(1,3-Benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (enantiómero 1)*

Se disolvieron 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-

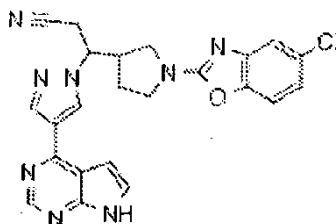
il]propanonitrilo (10,0 mg, 0,0228 mmoles, enantiómero 1, de la Etapa 2a) y 2-clorobenzoxazol (4,2 mg, 0,027 mmoles) en 1,4-dioxano (0,20 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (8,0 microL, 0,046 mmoles). La mezcla se calentó a 70 °C durante 1,5 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se agitó secuencialmente con 50 % de TFA/DCM durante 1,5 h, se concentró y se agitó con 0,3 ml de EDA en metanol durante 30 min. La purificación mediante HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) proporcionó el producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,13 (s a, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,02-6,95 (m, 2H), 4,86 (dt, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,53-3,29 (m, 4H), 3,03-2,91 (m, 1H), 1,78-1,64 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 425,1.

10 **Etapa 3b. 3-[1-(1,3-Benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (enantiómero 2)**

Se disolvieron 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (10,0 mg, 0,0228 mmoles; enantiómero 2, de la Etapa 2b) y 2-clorobenzoxazol (4,2 mg, 0,027 mmoles) en 1,4-dioxano (0,20 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (8,0 microL, 0,046 mmoles). La mezcla se calentó a 70 °C durante 1,5 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se agitó secuencialmente con 50 % de TFA/DCM durante 1,5 h, se concentró y se agitó con 0,3 ml de EDA en metanol durante 30 min. La purificación mediante HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) proporcionó el producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,13 (s a, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,13 (dt, 1H), 7,01-6,96 (m, 2H), 4,86 (dt, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,53-3,28 (m, 4H), 3,03-2,91 (m, 1H), 1,79-1,64 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 425,0.

25 **Ejemplo 10. 3-[1-(5-Cloro-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (se aisló un enantiómero)**

25



30

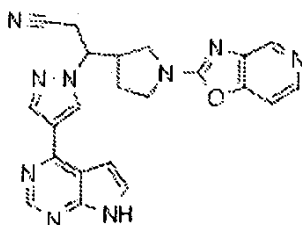
35 A una disolución de 5-cloro-1,3-benzoxazol-2-tiol (0,50 g, 2,7 mmoles, Aldrich) en tolueno (10 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,59 ml, 8,1 mmoles) seguido de una gota de DMF. La reacción se calentó a reflujo durante 30 min y el disolvente se eliminó a vacío. Una porción de este producto en bruto (17 mg) y 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (20,0 mg, 0,0457 mmoles; enantiómero 2 del ejemplo 9, Etapa 2b) se disolvieron en 1,4-dioxano (0,40 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (16 microL, 0,091 mmoles). La mezcla se calentó a 70 °C durante 1,5 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se agitó secuencialmente con 50 % de TFA/DCM durante 1,5 h, se concentró, entonces se agitó con 0,3 ml de EDA en metanol durante 30 min. La purificación mediante HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) proporcionó el producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,13 (s a, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,02-6,97 (m, 2H), 4,86 (dt, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,54-3,28 (m, 4H), 3,03-2,90 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 459,0, 461,0.

40

45

50 **Ejemplo 11. 3-(1-[1,3]Oxazolo[4,5-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (se aisló un enantiómero)**

50



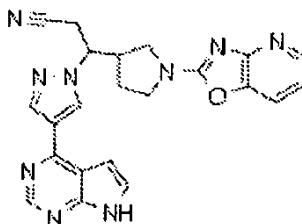
55

60 Una disolución de 3-aminopiridin-4-ol (0,250 g, 2,27 mmoles, Bosche Scientific) y O-etilditiocarbonato de potasio (0,400 g, 2,50 mmoles) en etanol (1 ml) se calentó a reflujo. Cuando la reacción se determinó completa, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre HCl 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. Este producto en bruto se disolvió en tolueno (6 ml) y se añadió cloruro de tionilo (0,365 ml, 5,01 mmoles) seguido de DMF (3 microL). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. Una porción de este producto en bruto (14 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (0,40 ml), junto con 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-

65

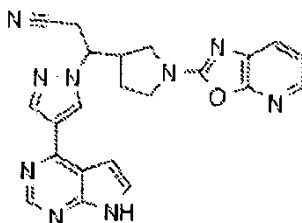
il]propanonitrilo (20,0 mg, 0,0457 mmoles, enantiómero 2 del Ejemplo 9, Etapa 2b) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (16 microL, 0,091 mmoles). La mezcla se calentó a 70 °C durante 1,5 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se agitó secuencialmente con 50 % de TFA/DCM durante 1,5 h, se concentró y se agitó con 0,3 ml de EDA en metanol durante 30 min. La purificación mediante HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) proporcionó el producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 8,89 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 4,88 (dt, 1H), 3,90 (dd, 1H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,58-3,30 (m, 4H), 3,04-2,93 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 426,1.

**Ejemplo 12. 3-(1-[1,3]Oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilpirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (se aisló un enantiómero)**



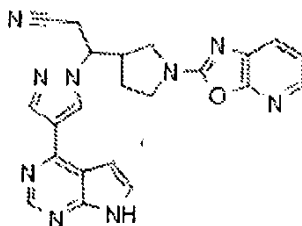
Una disolución de 2-aminopiridin-3-ol (0,250 g, 2,27 mmoles, Aldrich) y O-etilditiocarbonato de potasio (0,400 g, 2,50 mmoles) en etanol (1 ml) se calentó a 120 °C en el microondas durante 10 min. La mezcla de reacción se repartió entre HCl 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. Este producto en bruto se disolvió en tolueno (6 ml) y se añadió cloruro de tionilo (0,365 ml, 5,01 mmoles) seguido de DMF (3 microL). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. Una porción de este producto en bruto (14 mg) y 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (20,0 mg, 0,0457 mmoles; enantiómero 2, del Ejemplo 9, Etapa 2b) se disolvieron en 1,4-dioxano (0,40 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (16 microL, 0,091 mmoles). La mezcla se calentó a 70 °C durante 1,5 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se agitó secuencialmente con 50 % de TFA/DCM durante 1,5 h, se concentró y se agitó con 0,3 ml de EDA en metanol durante 30 min. La purificación mediante HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) proporcionó el producto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,08 (s a, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 4,88 (dt, 1H), 3,90 (dd, 1H), 3,72-3,63 (m, 1H), 3,58-3,31 (m, 4H), 3,04-2,92 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 426,1.

**Ejemplo 13a. 3-(1-[1,3]Oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilpirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (se aisló un enantiómero)**



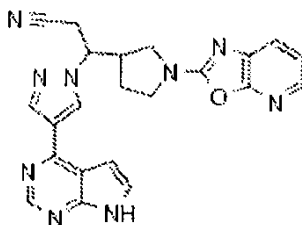
A una disolución de 3-aminopiridin-2-ol (0,500 g, 4,54 mmoles, 3B Scientific) en THF (4 ml) se añadió tiocarbonildiimidazol (1,21 g, 6,81 mmoles). Después de determinarse completa la reacción, el THF se eliminó a vacío. El producto se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 N suficiente para ajustar el pH a 4-5. La porción acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. Una suspensión de oxazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-iona (0,65 g, 4,3 mmoles) preparada de este modo en tolueno (13 ml) se trató con cloruro de tionilo (0,94 ml, 12,9 mmoles) y una gota de DMF. La reacción se calentó a reflujo durante 1 h, y entonces el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. Este producto en bruto (0,018 g) y 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,020 g, 0,046 mmoles, enantiómero 2 del Ejemplo 9, Etapa 2b) en 1,4-dioxano (0,2 ml) que contenía N,N-diisopropiletilamina (32 microL, 0,183 mmoles) se calentó a 70 °C durante 1,5 h. Tras el enfriamiento, el producto se purificó aplicando a un tapón de sílice, eluyendo primero con acetato de etilo, luego con metanol. El eluyente de metanol se concentró proporcionando aproximadamente 30 mg de material en bruto con el deseado como el principal componente. El producto se desprotegió agitando secuencialmente con 20 % de TFA en DCM durante 2 h, evaporación de disolvente, luego agitación con EDA en metanol. La purificación mediante HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) proporcionó el producto (5 mg, 25 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 11,97 (s a, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,12 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,80 (dt, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,63-3,54 (m, 1H), 3,50-3,24 (m, 4H), 2,97-2,85 (m, 1H), 1,73-1,61 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 426,1.

Ejemplo 13b. 3-(1-[1,3]Oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilpirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (se aisló un enantiómero)



A una disolución de 3-aminopiridin-2-ol (0,500 g, 4,54 mmoles, 3B Scientific) en THF (4 ml) se añadió tiocarbonildiimidazol (1,21 g, 6,81 mmoles). Después de determinarse completa la reacción, el THF se eliminó a vacío. El producto se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 N suficiente para ajustar el pH a 4-5. La porción acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. Una suspensión de oxazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-tiona (0,65 g, 4,3 mmoles) preparada de este modo en tolueno (13 ml) se trató con cloruro de tionilo (0,94 ml, 12,9 mmoles) y una gota de DMF. La reacción se calentó a reflujo durante 1 h, y entonces el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. Este producto en bruto (0,018 g) y 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,020 g, 0,046 mmoles, enantiómero 1 del Ejemplo 9, Etapa 2a) en 1,4-dioxano (0,2 ml) que contenía N,N-diisopropiletilamina (32 microL, 0,183 mmoles) se calentó a 70 °C durante 1,5 h y luego se evaporó el disolvente. Se desprotegió agitando con 20 % de TFA/DCM durante 2 h, seguido de evaporación y agitación con EDA (0,3 ml) en metanol durante 1 h. Se purificó por HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) proporcionando el producto (5 mg, 25 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,10 (s a, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 4,87 (dt, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,57-3,30 (m, 4H), 3,03-2,91 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 426,1.

**Ejemplo 13c. 3-(1-[1,3]Oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilpirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (se aisló un enantiómero)**



*Etapa 1. 3-(1-[1,3]Oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilpirrolidin-3-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo*

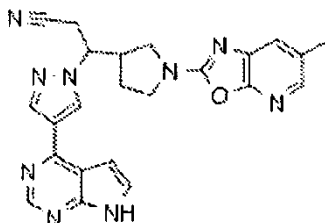
Se calentó oxazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-tiona (1,17 g, 7,68 mmoles, preparada como en el Ejemplo 33, Etapa 4) y 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (2,80 g, 6,40 mmoles del Ejemplo 15, Etapa 3) en 1,4-dioxano (30 ml) a 70 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a vacío. El producto en bruto se reconstituyó en etanol (40 ml) y se trató con nitrato de plata (3 g, 15 mmoles) e hidróxido de amonio acuoso (6 ml) en porciones durante el transcurso de 20 h. A la reacción se añadió agua, NaOH 1 N y salmuera. El material insoluble se eliminó por filtración. Las fases del filtrado se separaron. La porción acuosa se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 10 % de MeOH/DCM para proporcionar el producto como una espuma blanquecina (2,84 g, 80 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,83 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,52 (dt, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,82 (ddd, 1H), 3,67-3,44 (m, 4H), 3,25 (dd, 1H), 3,24-3,09 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,06-1,74 (m, 2H), 0,97-0,88 (m, 2H), -0,06 (s, 9H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 556,1.

*Etapa 2. 3-(1-[1,3]Oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilpirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo*

Se agitó 3-(1-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilpirrolidin-3-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (5,35 g, 9,63 mmoles, preparado mediante el procedimiento de Etapa 1) en una mezcla 2:1 de DCM y TFA (60 ml) durante 6 h. Los disolventes se eliminaron mediante evaporación rotatoria. El residuo en bruto se disolvió en metanol (50 ml) que contenía EDA (5,15 ml, 77,0 mmoles) y se agitó durante la noche. Después de eliminar de disolvente, el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice,

eluyendo con un gradiente de 0-15 % de MeOH/DCM (3,59 g, 88 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,72 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,56 (dt, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,80 (ddd, 1H), 3,60 (ddd, 1H), 3,48 (dd, 1H), 3,26 (dd, 1H), 3,21-3,06 (m, 1H), 3,02 (dd, 1H), 2,03-1,76 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 426,1.

**Ejemplo 14. 3-[1-(6-Metil[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (se aisló un enantiómero)**



*Etapa 1. 6-Metil[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-tiona*

Se disolvió 3-amino-5-metilpiridin-2-ol (0,21 g, 1,7 mmoles) en THF (5 ml) y se añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (0,48 g, 2,7 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 20 min. La reacción se diluyó con agua, se trató con HCl 1 N para ajustar el pH al intervalo de 4-5. Entonces, el producto se extrajo con acetato de etilo, los extractos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron proporcionando el producto, que se usó sin más purificación en la siguiente etapa. CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 167,0.

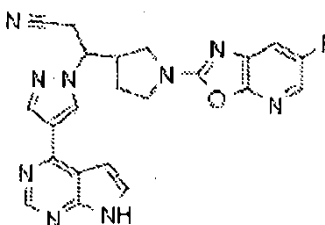
*Etapa 2. 2-Coro-6-metil[1,3]oxazolo[5,4-b]piridina*

A una disolución de 6-metil[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-tiona (0,23 g, 1,4 mmoles) en tolueno (6,0 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,36 ml, 5,0 mmoles), seguido de una gota catalítica de DMF. Entonces, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 168,9, 170,9.

*Etapa 3. 3-[1-(6-Metil[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo*

Se disolvieron 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (20,0 mg, 0,0457 mmoles, enantiómero 2, del Ejemplo 9, Etapa 2b) y 2-cloro-6-metil[1,3]oxazolo[5,4-b]piridina (15,4 mg, 0,0914 mmoles) en 1,4-dioxano (0,40 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (16 microL, 0,091 mmoles). La mezcla se calentó a 70 °C durante 1,5 h. La mezcla se concentró, luego se agitó secuencialmente con 50 % de TFA/DCM durante 1,5 h, se concentró y se agitó con 0,3 ml de EDA en metanol durante 30 min. El producto se purificó mediante HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,11 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,86 (dt, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,55-3,30 (m, 4H), 3,02-2,90 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,77-1,67 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 440,1.

**Ejemplo 15. 3-[1-(6-Fluoro[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (se aisló un enantiómero)**



*Etapa 1. 3-[2-Cianovinil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo*

A una disolución de 1,00 M de *terc*-butóxido de potasio en THF (190 ml, 0,19 moles) a 0 °C se añadió una disolución de cianometilfosfonato de dietilo (30,0 ml, 0,185 moles) en THF (400 ml) gota a gota. El baño se retiró y la reacción se calentó a TA durante el transcurso de aproximadamente dos h. La mezcla se volvió a enfriar a 0 °C y se añadió una disolución de 3-formilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (35,00 g, 0,1757 moles, Adesis) en THF (300 ml) gota a gota. El baño se retiró y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Entonces, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua, la disolución acuosa se extrajo con dos porciones más de acetato de etilo, los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto se usó sin más purificación en la siguiente etapa (39 g, 100 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz,

CDCl<sub>3</sub>): δ 6,65 (dd, 1H, trans), 6,38 (t, 1H, cis), 5,41 (dd, 1H, trans), 5,37 (dd, 1H, cis), 4,30-2,68 (m, 10H), 2,21-2,00 (m, 2H), 1,84-1,65 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,45 (s, 9H),

5 *Etapa 2. 3-{2-Ciano-1-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo*

A una disolución de 3-[2-cianovinil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (39 g, 180 mmoles) y 4-(1H-pirazol-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (55 g, 180 mmoles, preparada como se describe en el documento WO 2007/070514, Ej. 65) en acetonitrilo (500 ml) se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (26 ml) y la reacción se agitó durante tres días. La mayoría del disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria antes del reparto de la mezcla de reacción entre disolución saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. El producto se extrajo con otras dos porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (sobre 2,5 kg de gel de sílice) usando 7,5 % de isopropanol/25 % de acetato de etilo/67,5 % de hexanos como eluyente proporcionó 27,73 g del diastereómero 1 puro (primero en eluir). Mezclar en columna de fracciones mixtas, eluyendo con un gradiente de 5 % de isopropanol/5 % de acetato de etilo/90 % de hexanos al 10 % de isopropanol/50 % de acetato de etilo /40 % de hexanos proporcionó 9,84 g de producto adicional (diastereómero 1). Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral (Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 5μ, 30x 250 mm, 20 % de EtOH/hexanos, 22 ml/min). Se recogió el enantiómero 2 deseado (segundo en eluir, tiempo de retención 22,9 min) (17,3 g, 18 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,84 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,37 (dt, 1H), 3,76-2,80 (m, 9H), 1,85-1,52 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,95-0,87 (m, 2H), -0,07 (s, 9H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 538,1.

*Etapa 3. 3-Pirrolidin-3-il-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo*

A una disolución de 3-{2-ciano-1-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,9 g, 16 mmoles) (de la Etapa 2, diastereómero 1, enantiómero 2) en 1,4-dioxano (200 ml) se añadió 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (32 ml, 130 mmoles) y la reacción se agitó durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre 500 ml de NaOH 1 N y acetato de etilo. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron proporcionando el producto como un sólido amarillo (7,12 g, 98 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,84 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,38 (dt, 1H), 3,57-3,49 (m, 2H), 3,26 (dd, 1H), 3,13 (dd, 1H), 2,98-2,77 (m, 4H), 2,73 (dd, 1H), 1,83-1,70 (m, 1H), 1,55-1,38 (m, 1H), 0,95-0,87 (m, 2H), -0,07 (s, 9H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 438,1.

35 *Etapa 4. 3-Amino-5-fluoropiridin-2-ol*

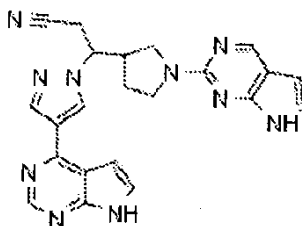
Una mezcla de 5-fluoro-3-nitropiridin-2-ol (73 mg, 0,46 mmoles; preparado según procedimiento informado en el documento WO 2006/114706) y hierro (130 mg, 2,3 mmoles), en etanol (1,0 ml), ácido acético (0,76 ml), agua (0,38 ml) y HCl c. (1 gota) se calentó a 100 °C durante 20 min. Después de enfriarse a TA, la disolución se diluyó con agua (10 ml), se filtró y el filtrado se concentró. Entonces, el residuo se trató con disolución saturada de bicarbonato sódico a pH próximo a 7, y el producto se extrajo con 6 x 40 ml de 20 % de isopropanol/DCM. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron y el producto se usó sin más purificación en la siguiente etapa. CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 129,0.

45 *Etapa 5. 3-[1-(6-Fluoro[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo*

Se disolvió 3-amino-5-fluoropiridin-2-ol (24 mg, 0,19 mmoles) en THF (0,66 ml) y se añadió gota a gota dicloruro carbonotioico (21 microL, 0,28 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante dos h, luego se eliminó el disolvente a vacío dando un aceite marrón oscuro. Se añadió 1,4-dioxano (0,50 ml) y N,N-diisopropiletilamina (98 microL, 0,56 mmoles), seguido de 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (41 mg, 0,094 mmoles, enantiómero individual, de la Etapa 3). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h para producir el piridiloxazol deseado, además de tiourea. El disolvente se eliminó a vacío y la mezcla se desprotegió agitando secuencialmente en una disolución de 1:1 de TFA/DCM durante 1,5 h, evaporación de disolvente y agitación en una disolución de 0,4 ml de EDA en 1,5 ml de metanol durante 30 min. El producto se purificó por HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,11 (s a, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,61-7,57 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 4,87 (dt, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,67-3,29 (m, 5H), 3,03-2,91 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 444,0.

60 **Ejemplo 16. 3-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)]pirrolidin-3-il]propanonitrilo (se aisló un enantiómero)**

65



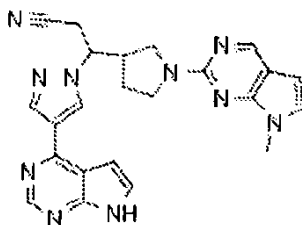
5

10 Se disolvieron 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (21 mg, 0,048 mmoles del Ejemplo 15, Etapa 3) y 2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (16 mg, 0,058 mmoles, preparada como se informa en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 16(22), 5778-5783; 2006) en NMP (0,1 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (41 microL, 0,23 mmoles). La mezcla se calentó a 135 °C durante 40 min en el microondas. La mezcla se concentró, se trató con 1:1 de TFA/DCM durante 2 h, se concentró de nuevo y se agitó en una disolución de metanol (1 ml) que contenía 0,2 ml de EDA durante 30 min. El producto se purificó mediante HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,12 (s a, 1H), 11,32 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 4,84 (dt, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,46-3,22 (m, 4H), 2,97-2,84 (m, 1H), 1,77-1,58 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 425,1.

20

**Ejemplo 17. 3-[1-(7-Metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-il]propanonitrilo (se aisló un enantiómero)**

25



30

*Etapa 1. 2-Cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina*

35 A una disolución de 2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (27 mg, 0,16 mmoles, preparada como se informa en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 16(22), 5778-5783 (2006)) en DMF (0,15 ml) se añadió carbonato de potasio (67 mg, 0,48 mmoles), seguido de yoduro de metilo (10 microL, 0,16 mmoles). La mezcla se agitó en un vial cerrado a TA durante 3 h. La reacción se diluyó con DCM y acetonitrilo, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 0-50 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto como un sólido blanco (13 mg, 47 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 167,9, 169,9.

40

*Etapa 2. 3-[1-(7-Metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo*

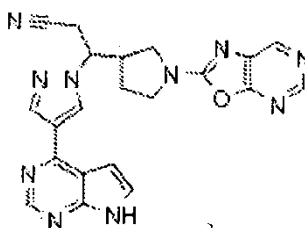
45 Se disolvieron 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (26 mg, 0,060 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) y 2-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (12,0 mg, 0,0716 mmoles) en NMP (0,050 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (42 microL, 0,24 mmoles). La mezcla se calentó a 135 °C durante 60 min en el microondas. Después de eliminar de disolvente, el residuo se agitó secuencialmente en 1:1 de TFA/DCM durante 1,5 h, se concentró, luego en una disolución en 1,0 ml de metanol que contenía 0,2 ml de EDA durante 30 min. El producto se purificó mediante HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,13 (s a, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 4,84 (dt, 1H), 3,91 (dd, 1H), 3,67 (dd, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,46-3,27 (m, 4H), 2,96-2,84 (m, 1H), 1,77-1,59 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 439,1.

55

**Ejemplo 18. 3-(1-[1,3]Oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (se aisló un enantiómero)**

60

65



5

### 10 **Etapa 1. 5-Aminopirimidin-4-ol**

A una mezcla desgasificada de 5-amino-6-cloropirimidin-4-ol (227 mg, 1,56 mmoles, Matrix) y trietilamina (1,09 ml, 7,80 mmoles) en etanol (15,0 ml) se añadió 10 % de paladio sobre carbono (51 mg) y la mezcla se agitó bajo 50 psi de hidrógeno durante dos h. La mezcla se filtró y se concentró dando el producto. CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 112,1.

15

*Etapa 2. 3-{2-Ciano-1-[4-(7-[[2-(trimethylsilyl)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-(4-hidroxipirimidin-5-il)pirrolidin-1-carbotioamida*

20

Se disolvió 5-aminopirimidin-4-ol (52,4 mg, 0,203 mmoles) en piridina (0,55 ml) y se añadió clorotiocarbonato de fenilo (33 microL, 0,24 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante una h. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se disolvió en cloroformo (1,7 ml) y se añadieron trietilamina (141 microL, 1,01 mmoles) y 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimethylsilyl)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (75 mg, 0,17 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3). La mezcla se agitó durante 30 min a 70 °C. Los disolventes se eliminaron a vacío y el producto se purificó por HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) (15 mg, 15 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 591,1.

25

*Etapa 3. 3-(1-[1,3]Oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo*

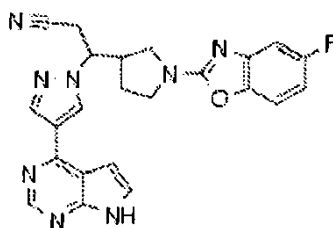
30

Una disolución de 3-{2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimethylsilyl)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-(4-hidroxipirimidin-5-il)pirrolidin-1-carbotioamida (15 mg, 0,025 mmoles) en etanol (0,50 ml) se trató con nitrato de plata (17,2 mg, 0,10 mmoles) y disolución de hidróxido de amonio (24 microL). Entonces, la mezcla se calentó a 60 °C durante una h. Tras completarse la reacción la mezcla se diluyó con acetonitrilo, se filtró y se concentró. El residuo se agitó secuencialmente con 1:1 de TFA/DCM durante 1,5 h, se concentró, luego con 1,0 ml de MeOH que contenía 0,2 ml de EDA durante 30 min. El producto se purificó mediante HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 427,0.

35

**Ejemplo 19. 3-[1-(5-Fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (se aisló un enantiómero)**

40



45

50

Se disolvió 2-amino-4-fluorofenol (24 mg, 0,19 mmoles, Matrix) en THF (0,67 ml) y se añadió dicloruro carbonotioico (21 microL, 0,28 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante dos h, luego se concentró dando un aceite marrón oscuro. El residuo se redisolvió en 1,4-dioxano (0,50 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (98 microL, 0,56 mmoles), seguido de 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimethylsilyl)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (41,0 mg, 0,0937 mmoles, del Ejemplo 15, Etapa 3). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1,5 h, entonces a 80 °C durante 2,5 h. La mezcla se concentró. El producto en bruto se desprotegió agitando secuencialmente en una mezcla de 1:1 de TFA/DCM durante 1,5 h, luego se concentró y se agitó con 0,3 ml de EDA en 1,5 ml de metanol durante 30 min. El producto se purificó mediante HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,12 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,78 (ddd, 1H), 4,86 (dt, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,67-3,59 (m, 1H), 3,53-3,28 (m, 4H), 3,02-2,90 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 443,0.

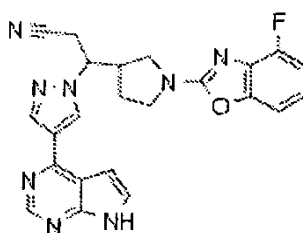
55

60

**Ejemplo 20. 3-[1-(4-Fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (se aisló un enantiómero)**

65





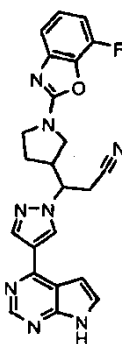
Etapa 1. 2-Amino-3-fluorofenol

Se añadió cloruro estannoso dihidratado (0,724 g, 3,18 mmoles) a una disolución de 3-fluoro-2-nitrofenol (0,100 g, 0,636 mmoles, SynQuest) en THF (5,0 ml) y agua (5,0 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 40 min. Tras enfriarse a TA, la reacción se diluyó con acetato de etilo y disolución saturada de bicarbonato sódico. Entonces, la mezcla se filtró para eliminar el material insoluble y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron proporcionando el producto que se usó sin más purificación (65 mg, 80 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 128,0.

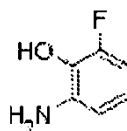
Etapa 2. 3-[1-(4-Fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

Una disolución de 2-amino-3-fluorofenol (24 mg, 0,19 mmoles) en THF (0,67 ml) se trató con dicloruro carbonotioico (21 microL, 0,28 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante dos h y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (0,50 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (98 microL, 0,56 mmoles), seguido de 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (41,0 mg, 0,0937 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3). La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche y luego se concentró. El producto en bruto se agitó secuencialmente en una disolución de 1:1 de TFA/DCM durante 1,5 h, se concentró y en una disolución de 0,3 ml de EDA en 1,5 ml de metanol durante 30 min. El producto se purificó mediante HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % NaOH). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,13 (s a, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,06-6,95 (m, 3H), 4,86 (dt, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,56-3,31 (m, 4H), 3,03-2,91 (m, 1H), 1,79-1,66 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 443,1.

Ejemplo 21. 3-[1-(7-Fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (se aisló un enantiómero)



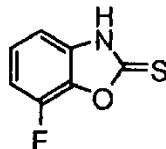
Etapa 1. 2-Amino-6-fluorofenol



A 2-fluoro-6-nitrofenol (SynQuest) (2,4 g, 15 mmoles) en THF (70 ml) y agua (70 ml) se añadió tricloruro de estaño (14,6 g, 76,4 mmoles). Entonces, la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. El THF se eliminó a vacío. Se añadió una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturado, seguido de EtOAc. El material insoluble se eliminó por filtración. Las fases del filtrado se separaron y la porción acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron a través de un tapón de gel de sílice y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0-60 % de acetato de etilo en hexanos (230 mg, 12 %).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  6,56 (ddd, 1H), 6,51 (ddd, 1H), 6,41 (ddd, 1H); RMN  $^{19}\text{F}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  -141,27 (dd, 1F); CL-EM (M+H) $^+$ : 128,1.

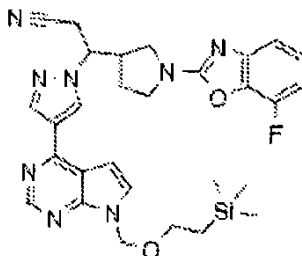
Etapa 2. 7-Fluorobenzoxazol-2(3H)-tiona



A una disolución de 2-amino-6-fluorofenol (8,2 g, 64 mmoles) en THF (100 ml) a 0 °C se añadió dicloruro carbonotioico (6,15 ml, 80,6 mmoles) gota a gota. La reacción se calentó a TA y se agitó durante 16 h. El THF se evaporó a vacío y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. El producto se usó sin más purificación.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  14,1 (s a, 1H), 7,28 (ddd, 1H), 7,17 (ddd, 1H), 7,06 (dd, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (500 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  180,12 (s), 144,43 (d), 134,88 (d), 134,17 (d), 126,15 (d), 110,80 (d), 106,85 (d); CL-EM (M+H) $^+$ : 169,9.

Etapa 3. 3-[1-(7-Fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo



Se añadió 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (1,0 g, 2,3 mmoles, preparado como en el Ejemplo 15, Etapa 3) a una mezcla de 7-fluorobenzoxazol-2(3H)-tiona (0,773 g, 4,57 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (1,59 ml, 9,14 mmoles) en 1,4-dioxano (12 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 16 h, luego a 80 °C durante 1,5 h. El dioxano se eliminó a vacío y se sustituyó con etanol (12 ml). Se añadieron nitrato de plata (0,776 g, 4,57 mmoles) y disolución de hidróxido de amonio (29 % en agua, 1,35 ml) y la mezcla se agitó durante 16 h. La reacción se diluyó con agua y acetato de etilo y se filtró para eliminar el material insoluble. Las fases se separaron y la orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo primero con 0-100 % de acetato de etilo/hexanos seguido de un gradiente de 0-5 % de metanol en acetato de etilo (1,0 g, 76 %).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,85 (s, 1H), 8,37 (s, 2H), 7,4 (d, 1H), 7,16-7,05 (m, 2H), 6,84-6,76 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,51 (dt, 1H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,87-3,78 (m, 1H), 3,68-3,45 (m, 4H), 3,32-3,10 (m, 2H), 2,99 (dd, 1H), 2,07-1,80 (m, 2H), 0,97-0,88 (m, 2H), -0,06 (s, 9H); CL-EM (M+H) $^+$ : 573,1.

Etapa 4. 3-[1-(7-Fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

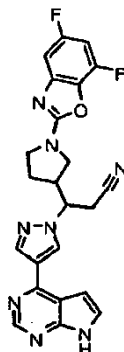
Se disolvió 3-[1-(7-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (1,0 g, 1,7 mmoles) en DCM (33 ml) y se añadió TFA (8,3 ml). La mezcla se agitó a TA durante 5 h y los disolventes se eliminaron a vacío. El residuo se disolvió en metanol (33 ml) y se añadió EDA (2,2 ml, 0,033 moles). Después de agitar durante 1 h, la mezcla se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 0-5 % de metanol en acetato de etilo (500 mg, 65 %).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  12,13 (s a, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,91 (ddd, 1H), 4,86 (dt, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,57-3,30 (m, 4H), 3,03-2,91 (m, 1H), 1,79-1,66 (m, 2H); CL-EM (M+H) $^+$ : 443,1.

Si se desea, el producto final puede purificarse adicionalmente por HPLC/EM (C18 eluyendo con un gradiente de  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$  que contiene 0,15 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), congelarse y liofilizarse proporcionando el compuesto parental. Además, el compuesto puede convertirse en la sal de ácido fosfórico por el siguiente procedimiento: la base libre se disolvió en 3:1 de  $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a reflujo a una concentración de aproximadamente 27 mg/ml. Se añadió un equivalente de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  disuelto en una pequeña cantidad de IPA. El calentamiento se interrumpió y la mezcla se enfrió a TA, luego el volumen de disolvente se redujo mediante evaporación rotatoria hasta que la mezcla se volvió turbia. Entonces, la mezcla se agitó a TA durante 3 días. El sólido se aisló por filtración y luego se secó a vacío a 50-60 °C durante la

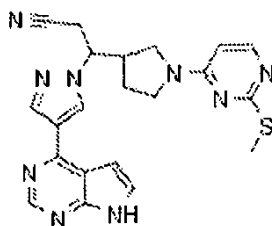
noche.

**Ejemplo 22.** 3-[1-(5,7-Difluoro-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-2-il]propanonitrilo (se aisló un enantiómero)



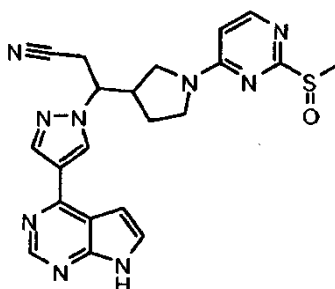
Se preparó según el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 2, a partir de 2-amino-4,6-difluorofenol (Apollo Scientific), con la excepción de que la sustitución se llevó a cabo a 60 °C durante la noche, luego a 80 °C durante 3 h: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 8,88 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,93 (dt, 1H), 4,86 (dt, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,58-3,30 (m, 4H), 3,03-2,90 (m, 1H), 1,80-1,67 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 461,0.

**Ejemplo 23.** 3-[1-[2-(Metiltio)pirimidin-4-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (se aisló un enantiómero)



Una disolución de 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (51 mg, 0,12 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) y 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina (22,5 mg, 0,140 mmoles, Aldrich) en 1,4-dioxano (0,20 ml), y que contenía N,N-diisopropiletilamina (40 microL, 0,233 mmoles) se calentó a 70 °C durante una h. La mezcla se concentró y se desprotegió agitando secuencialmente en 1:1 de TFA/DCM durante 1,5 h, se concentró, luego con 0,3 ml de EDA en 1,5 ml de metanol durante 30 min. El producto se purificó mediante HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,12 (s a, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,19 (s a, 1H), 4,81 (dt, 1H), 3,94-2,32 (10H), 1,74-1,57 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 432,0.

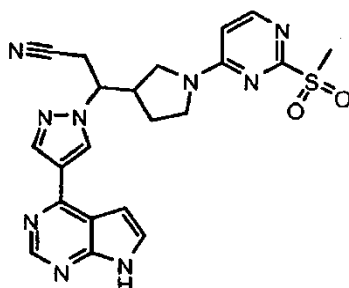
**Ejemplo 24.** 3-[1-[2-(Metilsulfinil)pirimidin-4-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (se aisló un enantiómero)



Se disolvió 3-[1-[2-(metiltio)pirimidin-4-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (6,1 mg, 0,014 mmoles, del Ejemplo 23) en DCM (1,0 ml) y se enfrió a -10 °C. Se añadió ácido m-cloroperbenzoico (3,2 mg, 0,014 mmoles) en DCM gota a gota. La mezcla se calentó lentamente a TA durante 3 h. El producto se purificó mediante HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,13 (s a, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,43 (s,

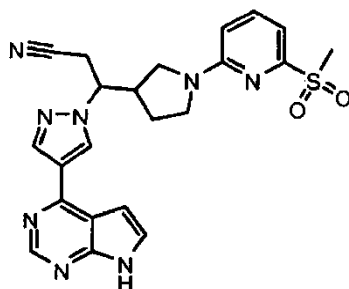
1H), 8,30 (d, 0,5H), 8,24 (dd, 0,5H), 7,61 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,54 (t a, 1H), 4,88-4,80 (m, 1H), 3,96-2,82 (m, 7H), 2,80 (s, 1,5H), 2,73 (d, 1,5H), 1,81-1,58 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 448,0.

**Ejemplo 25.** 3-{1-[2-(Metilsulfonil)pirimidin-4-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (se aisló un enantiómero)



A una disolución de ácido m-cloroperbenzoico (8,2 mg, 0,036 mmoles) en DCM (1,2 ml) a -5 °C se añadió 3-{1-[2-(metiltio)pirimidin-4-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (7,5 mg, 0,017 mmoles, del Ejemplo 23) en DCM (0,6 ml), gota a gota. La mezcla se dejó calentar lentamente a 0 °C, entonces el baño se retiró y la mezcla se agitó a TA durante 50 min. El producto se purificó mediante HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,14 (s a, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,34 (d, 0,5H), 8,28 (d, 0,5H), 7,63-7,59 (m, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,69 (dd, 1H), 4,89-4,80 (m, 1H), 3,96-3,30 (6H), 3,32 (s, 1,5H), 3,25 (s, 1,5H), 3,02-2,84 (m, 1H), 1,82-1,59 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 464,0.

**Ejemplo 26.** 3-{1-[6-(Metilsulfonil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (se aisló un enantiómero)



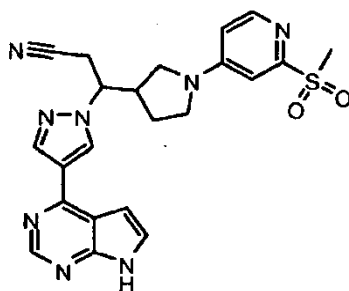
*Etapa 1. 2-Cloro-6-(metilsulfonil)piridina*

Se enfrió ácido m-cloroperbenzoico (326 mg, 1,46 mmoles) en DCM (35 ml) a -5 °C. Se añadió gota a gota 2-cloro-6-(metiltio)piridina (101 mg, 0,633 mmoles, preparado según el procedimiento informado en J. Org. Chem., 67(1), 234-237; 2002) en DCM (5,0 ml). La mezcla se dejó calentar a 0 °C lentamente, entonces el baño se retiró y la mezcla alcanzó TA y se agitó durante otras 2 h. Entonces, la disolución de reacción se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró proporcionando el producto (120 mg, 99 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,03 (dd, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,59 (dd, 1H), 3,26 (s, 3H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 191,9, 194,0.

*Etapa 2. 3-{1-[6-(Metilsulfonil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo*

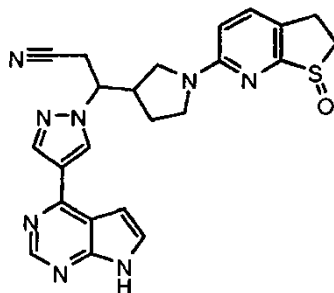
Una disolución de 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (21 mg, 0,048 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) y 2-cloro-6-(metilsulfonil)piridina (10 mg, 0,053 mmoles) en etanol (0,050 ml) y N,N-diisopropiletilamina (17 microL, 0,096 mmoles) se calentó en un vial cerrado por medio de un baño de aceite mantenido a 120 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió y se concentró. El producto en bruto se desprotegió agitando secuencialmente en 1:1 de TFA/DCM durante 1,5 h, luego se concentró y se agitó con 0,2 ml de EDA en 1,5 ml de metanol durante 30 min. El producto se purificó mediante HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,10 (s a, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,84 (dt, 1H), 3,83-3,71 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 1H), 3,42 (dd, 1H), 3,38-3,24 (m, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,00-2,87 (m, 1H), 1,75-1,61 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 463,0.

**Ejemplo 27.** 3-{1-[2-(Metilsulfonil)piridin-4-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (se aisló un enantiómero)



Se preparó según el procedimiento del Ejemplo 26, usando 4-cloro-2-(metiltio)piridina (preparado según el procedimiento informado en Tetrahedron, 62(26), 6166-6171, 2006) como material de partida en la Etapa 1 y la modificación a la Etapa 2 de que la reacción de sustitución se llevó a cabo a 120 °C durante 1 h. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,11 (s a, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,04 (s a, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,70-6,65 (m, 1H), 4,87-4,77 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,50-3,22 (m, 5H), 3,19 (s, 3H), 3,06-2,89 (m, 1H), 1,77-1,64 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 463,1.

**Ejemplo 28. 3-[1-(1-Oxido-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (se aisló un enantiómero)**



*Etapa 1. 2,6-Dicloro-3-[2-metoxivinil]piridina*

A una disolución de cloruro de (metoximetil)(trifenil)fosfonio (9,97 g, 29,1 mmoles) en THF (80 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió 1,0 M de *tert*-butóxido de potasio en THF (29,1 ml, 29,1 mmoles). Después de agitar durante 30 min, una disolución de 2,6-dicloronicotinaldehído (3,01 g, 17,1 mmoles, Aldrich) en THF (22 ml) se añadió gota a gota. La disolución resultante se agitó a 0 °C durante 20 min, luego a TA durante 1 h.

La reacción se inactivó mediante la adición de agua y el producto se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10 % de acetato de etilo en hexanos proporcionando el producto como una mezcla de isómeros de olefina (3,1 g, 80 %). RMN <sup>1</sup>H, una mezcla 1:1 de isómeros de olefina (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,34 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 5,94 (d, 1H), 5,53 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (s, 3H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 204,0.

*Etapa 2. 2-(2,6-Dicloropiridin-3-il)etanol*

Se disolvió 2,6-dicloro-3-[2-metoxivinil]piridina (3,1 g, 14 mmoles) en THF (41 ml) y se añadió 4,0 M de cloruro de hidrógeno en agua (12 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La reacción se enfrió a TA y los disolventes se eliminaron a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró proporcionando un aceite amarillo claro. El producto en bruto se disolvió en metanol (51 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (0,517 g, 13,7 mmoles) y la reacción se agitó durante 30 min a esta temperatura. La mezcla se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado, el metanol se eliminó mediante evaporación rotatoria, luego la disolución acuosa restante se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo en hexanos proporcionando un aceite incoloro (1,47 g, 56 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,62 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 3,92 (q, 2H), 2,97 (t, 2H), 1,55 (t, 1H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 192,0.

*Etapa 3. 2-(2,6-Dicloropiridin-3-il)etanotiol*

A una disolución de 2-(2,6-dicloropiridin-3-il)etanol (0,500 g, 2,60 mmoles) y trifenilfosfina (1,02 g, 3,90 mmoles) en THF (20 ml) a 0 °C se añadió azodicarboxilato de dietilo (615 microL, 3,90 mmoles). Después de 10 min se añadió

ácido tioacético (279 microl, 3,90 mmoles). La mezcla se agitó durante dos h a TA. La reacción se diluyó con hexanos y el precipitado blanco se separó por filtración. El filtrado se concentró y el tioacetato en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10 % de acetato de etilo en hexanos. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,96 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 3,13 (dd, 2H), 2,98 (dd, 2H), 2,34 (s, 3H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 250,0.

El tioacetato se agitó durante la noche en una disolución de cloruro de acetilo (4 eq.) en metanol (20 ml). El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto como un aceite viscoso (320 mg, 59 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,57 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 3,01 (t, 2H), 2,82 (q, 2H), 1,39 (t, 1H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 208,0.

*Etapa 4. 1-Óxido de 6-cloro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina y 1,1-dióxido de 6-cloro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina*

Se disolvió 2-(2,6-dicloropiridin-3-il)etanotiol (0,25 g, 0,85 mmoles) en DMF (8,7 ml). La disolución se desgasificó pasando una corriente de nitrógeno a través de la disolución durante 15 min. Entonces, la disolución se enfrió a 0 °C y se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 68 mg, 1,7 mmoles) y la reacción se agitó a esta temperatura durante 1,5 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (80 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3x), salmuera (1x), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-30 % de acetato de etilo en hexanos proporcionando el producto como un aceite amarillo claro (150 mg, 92 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 172,0.

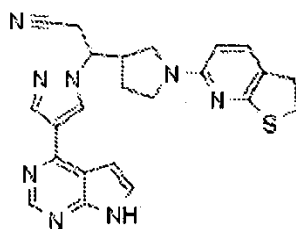
Se añadió ácido m-cloroperbenzoico (110 mg, 0,49 mmoles) en DCM (5,0 ml) a una disolución de 6-cloro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina (71 mg, 0,38 mmoles) en DCM (21 ml) a 0 °C. Se dejó que la disolución transparente alcanzara TA y se agitó durante una h. La mezcla se inactivó con disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, seguido de disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar la sulfona (17 mg, rendimiento del 22 %), seguido de un cambio en eluyente al 5 % de metanol en acetato de etilo proporcionando el sulfóxido (29 mg, rendimiento del 41 %). 1-óxido de 6-cloro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,80 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 3,91-3,76 (m, 1H), 3,46-3,28 (m, 3H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 188,1.

1,1-dióxido de 6-cloro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,75 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 3,56 (t, 2H), 3,36 (t, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 204,0.

*Etapa 5. 3-[1-(1-Oxido-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo*

Se disolvieron 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (21 mg, 0,048 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) y 1-óxido de 6-cloro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina (10,0 mg, 0,0533 mmoles) en etanol (0,050 ml) y N,N-diisopropiletilamina (17 microl, 0,1 mmoles). La mezcla se calentó en un vial cerrado por medio de un baño de aceite mantenido a 120 °C durante 5,5 h. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de 1:1 de TFA/DCM, se agitó durante 1,5 h, luego se concentró de nuevo. El residuo se disolvió en 1,5 ml de metanol que contenía 0,2 ml de EDA y se agitó durante 30 min. El producto se purificó mediante HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,04 (s a, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 4,81-4,76 (m, 1H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,49-2,78 (10H), 1,72-1,55 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 459,1.

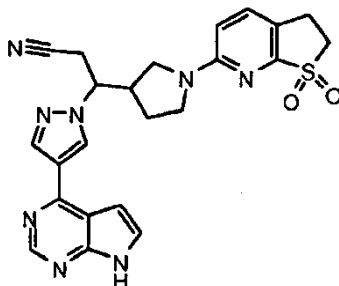
**Ejemplo 29. 3-[1-(2,3-Dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (se aisló un enantiómero)**



A una disolución de 3-[1-(1-oxido-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (36 mg, 0,061 mmoles, preparado como en el Ejemplo 28) en alcohol isopropílico (1,0 ml) se añadió indio (21 mg, 0,18 mmoles) y cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (45 microl, 0,37 mmoles). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. La reacción se diluyó con disolución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se extrajo tres veces con DCM y los extractos combinados se concentraron a sequedad. El residuo se disolvió en una mezcla de 1:1 de TFA/DCM y se agitó durante 1,5 h, y luego los disolventes se eliminaron a vacío. El residuo se

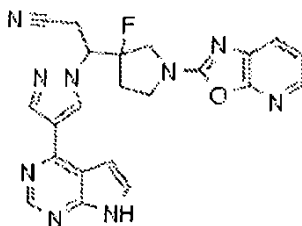
agitó en una mezcla de 1,5 ml de metanol y 0,2 ml de EDA durante 30 min. El producto se purificó mediante HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,11 (s a, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,04 (d, 1H), 4,79 (dt, 1H), 3,67 (dd, 1H), 3,44-3,25 (m, 5H), 3,23-3,14 (m, 2H), 3,13-3,06 (dd, 2H), 2,92-2,80 (m, 1H), 1,75-1,56 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 443,2.

**Ejemplo 30. 3-[1-(1,1-Dioxido-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (se aisló un enantiómero)**



Se preparó como en el Ejemplo 28, Etapa 5, usando 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (21 mg, 0,048 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) y 1,1-dióxido de 6-cloro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina (10,7 mg, 0,0528 mmoles, del Ejemplo 28, Etapa 4) en etanol (0,050 ml) y N,N-diisopropiletilamina (17 microL, 0,1 mmoles), con la excepción de que el tiempo de reacción de sustitución fue 2,5 h. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,88 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,84 (dt, 1H), 3,78 (dd, 1H), 3,58-3,22 (m, 7H), 3,11 (dd, 2H), 2,98-2,86 (m, 1H), 1,78-1,61 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 475,0.

**Ejemplo 31. 3-(3-Fluoro-1-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilpirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (se aislaron cuatro estereoisómeros)**



**Etapa 1. 3-[2-Cianovinil]-3-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una disolución de 1,00 M de *terc*-butóxido de potasio en THF (6,4 ml, 6,4 mmoles) a 0 °C se añadió una disolución de cianometilfosfonato de dietilo (1,01 ml, 6,27 mmoles) en THF (10 ml) gota a gota. El baño se retiró y la reacción se calentó a TA y se agitó durante 30 min. La mezcla se volvió a enfriar a 0 °C y una disolución de 3-fluoro-3-formilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,29 g, 5,94 mmoles, preparado como se describe en el documento US2007/0037853) en THF (10 ml) se añadió gota a gota. La reacción se agitó durante la noche con calentamiento a TA. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, la disolución acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-60 % de acetato de etilo en hexanos, proporcionó *cis*- y *trans*-olefinas, se combinaron y se usaron en la etapa posterior (950 mg, 66 %).

RMN <sup>1</sup>H *trans*-olefina (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,66 (dd, 1H), 5,78 (d, 1H), 3,81-3,30 (m, 4H), 2,27-1,94 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

RMN <sup>19</sup>F *trans*-olefina (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -158,3 (m, 1F).

RMN <sup>1</sup>H *cis*-olefina (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,45 (ddd, 1H), 5,56 (dd, 1H), 3,92-3,34 (m, 4H), 2,44-2,02 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

RMN <sup>19</sup>F *cis*-olefina (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -151,9 (m, 1F).

**Etapa 2. 3-[2-Ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]-3-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Se trataron 3-[2-cianovinil]-3-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,95 g, 4,0 mmoles) (como una mezcla de isómeros de olefina) y 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,2 g, 4,0 mmoles, preparada como se describe en el documento WO 2007/070514, Ej. 65, o el documento US2007/135461) en acetonitrilo (10 ml) con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,59 ml, 4,0 mmoles) y se agitó a TA durante 30 min. El

disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5 % de IPA/5 % de acetato de etilo/90 % de hexanos al 10 % IPA/50 % de acetato de etilo/40 % de hexanos. Diastereómero 1 (primero en eluir) (0,92 g, 42 %) y diastereómero 2 (segundo en eluir) (0,91 g, 41 %).  
 5 RMN <sup>1</sup>H diastereómero 1 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,86 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,81-6,78 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,93-4,81 (m, 1H), 3,84-3,34 (m, 7H), 3,08 (dt, 1H), 2,37-2,13 (m, 1H), 1,93 (dt, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,95-0,89 (m, 2H), -0,06 (s, 9H); RMN <sup>19</sup>F diastereómero 1 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -158,8 (m, 1F); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 556,2.  
 10 RMN <sup>1</sup>H diastereómero 2 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,86 (s, 0,5H), 8,85 (s, 0,5H), 8,39 (s, 0,5H), 8,37 (s, 0,5H), 8,35 (s, 0,5H), 8,30 (s, 0,5H), 7,44-7,40 (m, 1H), 6,81-6,77 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,87 (ddd, 1H), 3,83-3,38 (m, 6H), 3,34 (dd, 1H), 3,17 (dd, 1H), 2,34-2,18 (m, 1H), 2,07-1,79 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 0,96-0,88 (m, 2H), -0,06 (s, 9H); RMN <sup>19</sup>F diastereómero 2 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -157,6 (m, 1F); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 556,2.

*Etapa 3a. 3-(3-Fluoropirrolidin-3-il)-3-[4-(7-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo*

15 A una disolución de 3-{2-ciano-1-[4-(7-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-3-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,200 g, 0,360 mmoles) (diastereómero 1 de la Etapa 2) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,70 ml, 2,8 mmoles) y se agitó a TA hasta que la reacción se completó. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre NaOH 1 N y acetato de etilo, las fases se separaron y la porción acuosa se extrajo con tres porciones adicionales de acetato de etilo. Los extractos  
 20 combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El producto se usó sin más purificación. CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 456,0.

*Etapa 3b. 3-(3-Fluoropirimidin-3-il)-3-[4-(7-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo*

25 Se siguió el procedimiento descrito para la Etapa 3a usando 3-{2-ciano-1-[4-(7-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-3-fluoropirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,480 g, 0,864 mmoles) (diastereómero 2 de la Etapa 2). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 456,0.

30 *Etapa 4a. 3-(3-Fluoro-1-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo*

Una disolución de oxazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-tione (0,042 g, 0,27 mmoles, del Ejemplo 33, Etapa 4) y 3-(3-fluoropirrolidin-3-il)-3-[4-(7-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo  
 35 (0,100 g, 0,219 mmoles, de la Etapa 3a) en 1,4-dioxano (2 ml) que contenía N,N-diisopropiletilamina (153 microL, 0,878 mmoles) se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró a vacío. El residuo se reconstituyó en etanol (2 ml) y la suspensión resultante se trató con nitrato de plata (0,149 g, 0,878 mmoles) e hidróxido de amonio acuoso (0,5 ml) y se agitó a TA durante la noche. Se añadieron agua y NaOH 1 N en la reacción que luego se agitó durante 15 min y posteriormente se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo tres  
 40 veces y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto se desprotegió agitando con 25 % de TFA/DCM durante 3 h, seguido de evaporación de los disolventes y agitación del residuo con EDA en exceso en metanol. Cuando se completó la etapa de desprotección, el producto se purificó mediante HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) proporcionando el racemato purificado (20 mg, 20 %), una porción del  
 45 cual se separó en sus enantiómeros por HPLC quiral (columna Lux-cellulose de Phenomenex, 5µ, 20 x 250 mm, 70 % de EtOH/hexanos, 8 ml/min) proporcionando el enantiómero 1 (primero en eluir, tiempo de retención 26,9 min) y enantiómero 2 (segundo en eluir, tiempo de retención 31,7 min). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,11 (s a, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 5,43 (ddd, 1H), 4,14-3,55 (m, 5H), 3,50 (dd, 1H), 2,50-2,25 (m, 1H), 1,88-1,73 (m, 1H); RMN <sup>19</sup>F (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ -159,6; CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 444,0.  
 50

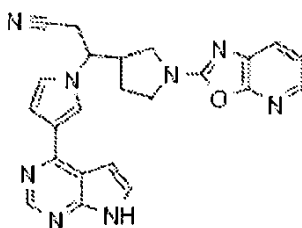
*Etapa 4b. 3-(3-Fluoro-1-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo*

55 Se siguió el procedimiento descrito para la Etapa 4a, usando el producto de la Etapa 3b. El producto se sometió a HPLC quiral para separar los enantiómeros (columna Lux-cellulose-1 de Phenomenex, 5µ, 20 x 250 mm, 60 % de EtOH/hexanos, 10 ml/min) proporcionando el enantiómero 1 (primero en eluir, tiempo de retención 18,0 min) y enantiómero 2 (segundo en eluir, tiempo de retención 25,7 min). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,12 (s a, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,44  
 60 (ddd, 1H), 4,12-3,30 (m, 6H), 2,54-2,26 (m, 2H); RMN <sup>19</sup>F (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ -160,2; CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 444,0.

**Ejemplo 32. 3-(1-[1,3]Oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo (se aislaron dos enantiómeros y un diastereómero)**

65





5

10 *Etapa 1. 3-(2-Ciano-1-{3-[7-(diétoximetil)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il}-1H-pirrol-1-il)etil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo*

15 Una disolución de 3-[2-cianovinil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,480 g, 2,16 mmoles, se preparó como en el Ejemplo 15, Etapa 1) y 7-(diétoximetil)-4-(1H-pirrol-3-il)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidina (0,72 g, 2,2 mmoles, preparada como en el documento WO 2007/070514, Ej. 500) en acetonitrilo (5 ml) se trató con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,323 ml, 2,16 mmoles) y se agitó durante 5 días. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 50-90 % de acetato de etilo en hexanos proporcionando los diastereómeros separados. Diastereómero 1 (primero en eluir): 279 mg, 25 %. Diastereómero 2 (segundo en eluir): 352 mg, 32 %.

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) diastereómero 1: δ 8,78 (s, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,12-4,03 (m, 1H), 3,80-3,63 (m, 3H), 3,60-3,38 (m, 3H), 3,34-3,20 (m, 1H), 3,17-3,05 (m, 1H), 2,89 (d, 2H), 2,91-2,78 (m, 1H), 1,89-1,76 (m, 1H), 1,68-1,52 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,23 (t, 6H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 509,1.

25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) diastereómero 2: δ 8,78 (s, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,53 (d a, 1H), 7,00-6,79 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 4,17-4,05 (m, 1H), 3,79-3,28 (m, 7H), 3,09-2,80 (m, 4H), 2,27-2,13 (m, 1H), 1,79-1,60 (m, 1H), 1,44-1,34 (m, 9H), 1,23 (t, 6H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 509,1.

30 *Etapa 2a. 3-(1-[1,3]Oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-[3-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo*

35 A una disolución de 3-(2-ciano-1-{3-[7-(diétoximetil)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il}-1H-pirrol-1-il)etil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,060 g, 0,12 mmoles, diastereómero 1 de la Etapa 1) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió 4,00 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,24 ml, 0,94 mmoles). La reacción se agitó durante 16 h. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y el producto globalmente desprotegido, 3-pirrolidin-3-il-3-[3-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo, se usó sin más purificación. CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 307,1.

40 A una disolución de 3-aminopiridin-2-ol (2,00 g, 18,2 mmoles, 3B Scientific) en THF (40 ml) se añadió tiosfogeno (1,52 ml, 20 mmoles). Se añadió agua y el pH se ajustó a 4-5. El producto se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El material sólido se trituró con éter durante la noche, y el producto se separó por filtración y se secó al aire. (6,25 g, 41,1 mmoles) de oxazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-iona preparada de este modo se mezcló con tolueno (100 ml) y se trató con cloruro de tionilo (9,0 ml, 120 mmoles) y algunas gotas de DMF. La reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Tras enfriarse a TA y reposo durante la noche se formó un precipitado que se aisló por filtración y se secó al aire. Este producto en bruto (23 mg) y 3-pirrolidin-3-il-3-[3-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo (0,036 g) en 1,4-dioxano (0,6 ml) que contenía N,N-diisopropiletilamina (82 microL, 0,47 mmoles) se calentó a 70 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se reconstituyó en etanol (0,8 ml) y la suspensión resultante se trató con nitrato de plata (0,040 g, 0,23 mmoles) y disolución de hidróxido de amonio (36 microL). Después de agitar durante 16 h, la reacción se procesó por reparto entre agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la porción acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH). Una porción de este producto se purificó por HPLC quiral (Chiral Technologies Chiralpak IA, 5μ, 20 x 250 mm, eluida con 45 % de EtOH/hexanos) proporcionando el enantiómero 1 (primero en eluir, tiempo de retención 47,0 min) y el enantiómero 2 (segundo en eluir, tiempo de retención 53,4 min).

55 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) enantiómero 1: δ 11,97 (s a, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,96-6,90 (m, 2H), 4,57 (dt, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,71-3,60 (m, 1H), 3,53-3,23 (m, 4H), 2,99-2,83 (m, 1H), 1,76-1,56 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 425,1.

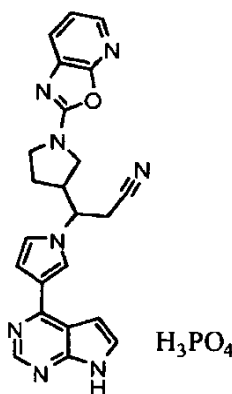
60 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) enantiómero 2: δ 11,97 (s a, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,97-6,93 (m, 2H), 4,59 (dt, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,73-3,62 (m, 1H), 3,56-3,24 (m, 4H), 3,01-2,85 (m, 1H), 1,75-1,61 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 425,1.

*Etapa 2b. 3-(1-[1,3]Oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-[3-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo*

65 Se siguió el procedimiento para la Etapa 2a usando el diastereómero 2 de la Etapa 1 como material de partida

proporcionando el producto como racemato. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 11,97 (s a, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 6,96 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 4,60 (dt, 1H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,65-3,56 (m, 1H), 3,47 (dd, 1H), 3,39-3,23 (m, 3H), 3,05-2,94 (m, 1H), 2,31-2,20 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 425,0.

**Ejemplo 33. Fosfato de 3-(1-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilpirrolidin-3-il)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo (un enantiómero se convirtió en la forma de sal)**



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

Una mezcla de 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (12,9 g, 45,4 mmoles) (preparada como en el documento WO 2007/070514, Ejemplo 65) y ácido [1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol-3-il]borónico (Frontier Scientific) (10,4 g, 38,9 mmoles) y carbonato sódico (4,36 g, 41,2 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (100 ml) y agua (35 ml) se desgasificó purgando con una corriente de nitrógeno durante 20 min. Entonces se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,25 g, 1,94 mmoles) y la reacción se calentó a reflujo durante 9 h. A medida que avanzó la reacción de acoplamiento el grupo protector TIPS también se eliminó lentamente. En el momento en el que se detuvo la reacción los materiales de partida casi se habían consumido, sin embargo la desprotección de TIPS no estaba completa. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 10-50 % de acetato de etilo en hexanos. El material protegido con TIPS también se recogió (3,8 g, 21 %), además de la 4-(1H-pirrol-3-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina deseada (7 g, 57 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,93 (s a, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), -0,06 (s, 9H). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 315,2.

*Etapa 2. 3-[2-Ciano-1-[3-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo*

A una mezcla de 4-(1H-pirrol-3-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (7,69 g, 24,4 mmoles) y 3-[2-cianovinil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como una mezcla de isómeros de olefina (5,70 g, 25,7 mmoles, se preparó como en el Ejemplo 15, Etapa 1) en acetonitrilo (70 ml) se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (3,66 ml, 24,4 mmoles) y la reacción se agitó durante la noche. Entonces, el volumen se redujo a la mitad a vacío y la reacción se calentó a 60 °C durante 4,5 h. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente inicialmente del 0-65 % de B en A, (A: 5 % de isopropanol/5 % de acetato de etilo/90 % de hexanos, B: 10 % de isopropanol/50 % de acetato de etilo/40 % de hexanos), hasta que el segundo diastereómero empezó a eluir, entonces se subió rápidamente al 90 % de B en A. Se recogió el primer diastereómero en eluir (diastereómero 1) (4,45 g, 34 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) diastereómero 1: δ 8,82 (s, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,13-4,04 (m, 1H), 3,80-3,65 (m, 1H), 3,57-3,38 (m, 3H), 3,33-3,20 (m, 1H), 3,16-3,05 (m, 1H), 2,93-2,80 (m, 3H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,92 (m, 2H), -0,06 (s, 9H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 537,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 90 °C) diastereómero 2: δ 8,69 (s, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,47 (dt, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,43 (ddd, 1H), 3,30 (dd, 1H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,19 (dd, 1H), 3,11 (dd, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,87-2,77 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,73 (dq, 1H), 1,34 (s, 9H), 0,86 (m, 2H), -0,07 (s, 9H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 537,3.

*Etapa 3. 3-Pirrolidin-3-il-3-[3-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo*

A una disolución de 3-[2-ciano-1-[3-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,45 g, 8,29 mmoles) (diastereómero 1 de la Etapa 2) en 1,4-dioxano (50 ml) se añadió 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (31 ml). La reacción se agitó durante 16 h. El producto se separó por filtración y se aclaró con una pequeña cantidad de dioxano. El sólido húmedo se disolvió en y se repartió entre NaOH 1 N y acetato de etilo. La porción acuosa se extrajo dos veces adicionales con acetato de etilo. Los

extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron (3,6 g, 99 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,81 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,15-4,03 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,28 (dd, 1H), 2,95 (t, 2H), 2,86 (d, 2H), 2,82-2,61 (m, 2H), 1,89-1,73 (m, 1H), 1,50-1,35 (m, 1H), 0,91 (m, 2H), -0,06 (s, 9H); (M+H)<sup>+</sup>: 437,3.

#### 5 Etapa 4. Oxazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-iona

Preparación similar a la referenciada en J. Org. Chem. 1995, 60(17), 5721-5725. A una mezcla de 3-aminopiridin-2-ol (3B Scientific Corporation) (10,12 g, 91,9 mmoles) en THF (200 ml) a 0 °C en un baño de hielo se añadió dicloruro carbonotioico (7,71 ml, 101 mmoles) gota a gota. La reacción se agitó a TA durante 3 h. Se añadió agua y el pH se ajustó al intervalo de 4-5. El producto se obtuvo por extracción con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto se usó sin más purificación. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 14,08 (s a, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H); (M+H)<sup>+</sup>: 152,9.

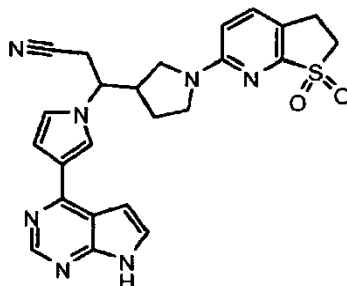
#### 15 Etapa 5. 3-(1-[1,3]Oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilpirrolidin-3-il)-3-[3-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo

Una mezcla de 3-pirrolidin-3-il-3-[3-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo (1,2 g, 2,7 mmoles, de la Etapa 3) y oxazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-iona (0,50 g, 3,3 mmoles) en 1,4-dioxano (20 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,96 ml, 5,5 mmoles) se calentó a 70 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó y se sustituyó con etanol (20 ml) y se añadieron nitrato de plata (1,4 g, 8,2 mmoles) y disolución de hidróxido de amonio (3,8 ml). La reacción se agitó durante 16 h. Se añadieron agua, NaOH 1 N y acetato de etilo en la reacción y los sólidos se separaron por filtración, aclarando con acetato de etilo, y las fases del filtrado se separaron. La fase acuosa se extrajo con tres porciones más de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10 % de acetato de etilo en hexanos (930 mg, 61 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,83 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,27-4,17 (m, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,91-3,81 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,52-3,45 (m, 1H), 3,17-3,04 (m, 1H), 2,98 (d, 2H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,91-1,74 (m, 1H), 0,92 (m, 2H), -0,06 (s, 9H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 555,2.

#### Etapa 6. Fosfato de 3-(1-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilpirrolidin-3-il)-3-[3-(7H pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo

Una disolución de 3-(1-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilpirrolidin-3-il)-3-[3-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo racémico (0,93 g, 1,7 mmoles, producida en la Etapa 5) en DCM (30 ml) y TFA (10 ml) se agitó durante 2,5 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se agitó con disolución de hidróxido de amonio en metanol durante 16 h. El disolvente se evaporó de nuevo. El residuo se repartió entre agua y 10 % de IPA en CHCl<sub>3</sub>. Las fases se separaron y la porción acuosa se extrajo dos veces más con 10 % de IPA en CHCl<sub>3</sub>. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral (Lux-cellulose-1 de Phenomenex, 5μ, 20 x 250 mm, 80 % de etanol/hexanos, 10 ml/min), proporcionando el enantiómero 1 (primero en eluir, tiempo de retención 19,3 min) y el enantiómero 2 (segundo en eluir, tiempo de retención 24,1 min). El enantiómero 1 se obtuvo por eliminación de disolvente a vacío, en la cantidad de 314 mg. Este producto se disolvió en isopropanol caliente y se añadió un equivalente de ácido fosfórico. Hubo formación inmediata de un precipitado y la mezcla se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente, con agitación. El producto se aisló por filtración y se secó al aire, luego se secó adicionalmente a 60 °C a vacío (289 mg, 33 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 11,97 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,97-6,92 (m, 2H), 4,59 (dt, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,72-3,62 (m, 1H), 3,56-3,40 (m, 3H), 3,30 (dd, 1H), 3,00-2,85 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 425,1.

#### 50 Ejemplo 34. 3-[1-(1,1-Dioxido-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo (se aislaron dos enantiómeros)

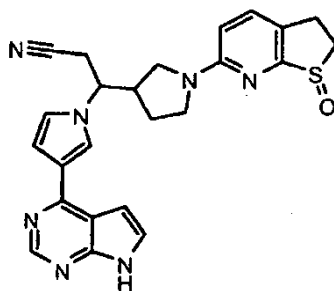


Se disolvieron 3-pirrolidin-3-il-3-[3-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo (80 mg, 0,18 mmoles, del Ejemplo 33, Etapa 3) y 1,1-dióxido de 6-cloro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina (37 mg, 0,18 mmoles, preparada como se describe en Ejemplo 28, Etapa 4) en etanol (190 microL) y N,N-diisopropiletilamina (64 microL, 0,37 mmoles). En un vial cerrado, la mezcla se calentó en un baño de aceite mantenido a 120 °C durante 3 h. Entonces, la mezcla se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-5 % de metanol en acetato de etilo proporcionando el producto racémico. Este material se separó por HPLC quiral (Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 5 $\mu$ , 20 x 250 mm, eluyendo con 80 % de EtOH/hexanos, 8 ml/min) proporcionando el enantiómero 1 (primero en eluir, tiempo de retención 35,0 min) y enantiómero 2 (segundo en eluir, tiempo de retención 55,6 min).

Después de eliminar de disolvente a vacío, cada enantiómero se desprotegió por separado agitando secuencialmente en una mezcla de 1:1 de TFA/DCM durante 1 h, eliminación de disolvente, luego agitación en metanol (1,5 ml) que contenía EDA (0,2 ml) durante 30 min. Se usó HPLC preparativa/CL (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) para purificar los productos. Enantiómero 1: (6 mg, 6 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  11,96 (s a, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,96-6,93 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 4,56 (dt, 1H), 3,76 (dd, 1H), 3,57-3,22 (m, 7H), 3,15-3,08 (m, 2H), 2,94-2,81 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 474,1.

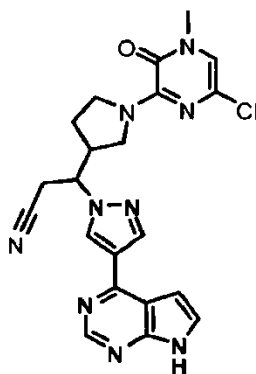
Enantiómero 2: (4 mg, 4 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  11,96 (s a, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,96-6,93 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 4,56 (dt, 1H), 3,76 (dd, 1H), 3,57-3,22 (m, 7H), 3,15-3,08 (m, 2H), 2,94-2,81 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 474,1.

**Ejemplo 35. 3-[1-(1-Oxido-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo**



Una mezcla de 3-pirrolidin-3-il-3-[3-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo (26 mg, 0,053 mmoles, del Ejemplo 33, Etapa 3) y 1-óxido de 6-cloro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina (10,0 mg, 0,0533 mmoles, preparada como se describe en Ejemplo 28, Etapa 4) en etanol (56 microL) y N,N-diisopropiletilamina (19 microL) se calentó a 120 °C durante 1,5 h en el microondas. La mezcla se concentró a vacío. La mezcla en bruto se disolvió en 1:1 de TFA/DCM, se agitó durante 1,5 h y luego se concentró de nuevo. Entonces, el residuo se disolvió en metanol (1,5 ml) y se añadió EDA (0,2 ml). Después de agitar durante 30 min se usó HPLC preparativa/EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) para purificar el producto (3 mg, 12 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  11,96 (s a, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,02-8,00 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,96-6,92 (m, 2H), 6,64 (d, 1H), 4,56 (tt, 1H), 3,75 (dd, 1H), 3,56-2,98 (m, 9H), 2,94-2,82 (m, 1H), 1,73-1,61 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 458,1.

**Ejemplo 36. Trifluoroacetato de  $\pm$ 3-[1-(6-cloro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo**



*Etapa 1. 3,5-Dicloro-1-metilpirazin-2(1H)-ona*

Se disolvió clorhidrato de (metilamino)acetoneitrilo (2,55 g, 23,9 mmoles) en cloroformo en un matraz redondo de 1

boca (38,93 ml, 486,5 mmoles) y se añadió cloruro de oxalilo (6,07 ml, 71,8 mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante la noche y se transfirió a un matriz diferente, y el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. La reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 1:1 de EtOAc/hexanos dando el producto. Espec de masas: [M+1]: 179. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,25 (s, 1H), 3,60 (s, 3H).

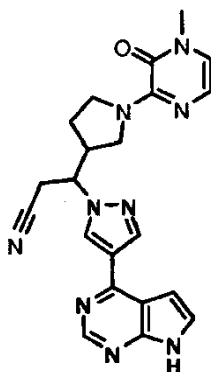
**Etapa 2.**  $\pm 3$ -[1-(6-Cloro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

3-Pirrolidin-3-il-3-[4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (50,00 mg, 0,1142 mmoles, preparado como en el Ejemplo 15, Etapas 1-3, omitiendo la separación quiral realizada en la Etapa 2) se mezcló con 3,5-dicloro-1-metilpirazin-2(1H)-ona (32,00 mg, 0,1788 mmoles) y se disolvió en 1,4-dioxano (0,5 ml). La reacción se calentó a 100 °C durante 2 h, momento en el que el análisis de CL-EM mostró principalmente el producto. Los residuos se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc y 5 % de MeOH/EtOAc dando el producto. Espec de masas: [M+1]: 580.

**Etapa 3.** Trifluoroacetato de  $\pm 3$ -[1-(6-cloro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

El producto de la Etapa 2 se disolvió en DCM (0,50 ml) en un matraz redondo de 1 boca y se añadió TFA (0,30 ml, 3,9 mmoles). La reacción se agitó a 25 °C durante 1 h y el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en metanol (2,00 ml) y se añadió 16 M de amoniaco en agua (0,30 ml, 4,9 mmoles). La mezcla se agitó durante 1 h y el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. El producto se aisló por HPLC preparativa-EM usando un instrumento Fraction-Lynx de Waters y una columna Sunfire C18 de 19 mm x 100 mm; eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA), 30 ml/min; espec de masas: [M+1]: 450. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,95 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,60-4,2 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 1,76 (m, 2H).

**Ejemplo 37.** Trifluoroacetato de  $\pm 3$ -[1-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo



**Etapa 1.**  $\pm 3$ -[1-(4-Metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

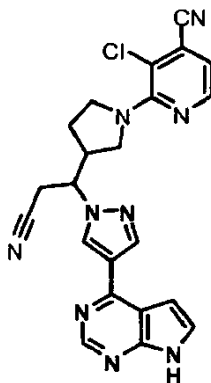
Se disolvió 3-[1-(6-cloro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (del Ejemplo 36, 27 mg, 0,046 mmoles) en alcohol isopropílico (1,00 ml) y metanol (1,00 ml) con bicarbonato sódico (12 mg, 0,14 mmoles) en un matraz redondo de 1 boca. Se añadió 10 % de paladio sobre carbono (10:90, paladio:negro de carbón, 15,0 mg, 0,0141 mmoles). La reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche, momento en el que el análisis de CL-EM mostró una mezcla 1:1 de material de partida y producto. A la reacción se añadió 10 % de paladio sobre carbono adicional (10:90, paladio:negro de carbón, 15,0 mg, 0,0141 mmoles) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 48 h, momento en el que el análisis de CL-EM no mostró material de partida presente. La reacción se filtró, y el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. El residuo se usó en la siguiente reacción sin purificación. Espec de masas: [M+1]: 546

**Etapa 2.** Trifluoroacetato de  $\pm 3$ -[1-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

El producto de la etapa 1 se disolvió en DCM (0,50 ml) en un matraz redondo de 1 boca y se añadió TFA (0,30 ml, 3,9 mmoles) La reacción se agitó a 25 °C durante 2 h y el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en metanol (2,00 ml) y se añadió 16 M de amoniaco en agua (0,30 ml, 4,9 mmoles) y se agitó durante 2 h. Entonces el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. El producto se aisló por HPLC

preparativa-EM usando un instrumento Fraction-Lynx de Waters y una columna Sunfire C18 de 19 mm x 100 mm; eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA), 30 ml/min; detector fijado a m/z 415; dando el producto como la sal de TFA. Espec de masas: [M+1]: 416; RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,94 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,70-4,5 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 1,88 (m, 2H).

**Ejemplo 38. Trifluoroacetato de ±-cloro-2-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)isonicotinonitrilo**



*Etapas 1. 2,3-Dicloroisonicotinaldehído*

Se disolvió N,N-diisopropilamina (1,14 ml, 8,11 mmoles) en THF en un matraz redondo de 1 boca (15,00 ml, 184,9 mmoles). Entonces, la disolución se enfrió a -78 °C y se añadió 1,60 M de n-butil-litio en hexano (4,64 ml, 7,43 mmoles). La reacción se dejó calentar a 0 °C y se volvió a enfriar a -78 °C. A la reacción se añadió 2,3-dicloropiridina (1,00 g, 6,76 mmoles) en THF (5,00 ml, 61,6 mmoles). Entonces, la reacción se agitó a -78 °C durante 2 h y se añadió DMF (1,046 ml, 13,51 mmoles) y se agitó a -78 °C durante 30 min y se dejó calentar a 0 °C. El análisis por CCF (20 % de EtOAc/hexanos) no mostró material de partida presente. El análisis de CL-EM mostró pico de M+1+CH<sub>3</sub>OH. El análisis de RMN mostró un protón de aldehído, aunque la mayoría del producto había solidificado y la RMN es más indicativa de la composición del material no cristalizado. La reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 25 % de EtOAc/hexanos dando el producto. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,49 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,67 (d, 1H).

*Etapas 2. 2,3-Dicloroisonicotininaldehído-oxima*

Se disolvió 2,3-dicloroisonicotinaldehído (0,50 g, 2,8 mmoles) en metanol (10,0 ml, 247 mmoles) con bicarbonato potásico (0,35 g, 3,5 mmoles) en un matraz redondo de 1 boca y se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,22 g, 3,2 mmoles). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 días. El análisis de CL-EM no mostró material de partida y los dos isómeros de oxima principalmente. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua y el extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se arrastró a vacío. El producto se usó en la siguiente reacción sin más purificación. Espec de masas: [M+1]: 191;

*Etapas 3. 2,3-Dicloroisonicotinonitrilo*

Se disolvió 2,3-dicloroisonicotininaldehído-oxima (0,617 g, 0,00323 moles) en piridina (6,0 ml, 0,074 moles) en un matraz redondo de 1 boca. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,0 ml, 0,013 moles) y la reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. Después de enfriarse, la reacción se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con agua, HCl 0,5 N, disolución saturada de NaCl, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se arrastraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 20 % de EtOAc/hexanos dando el producto. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,48 (d, 1H), 7,53 (d, 1H).

*Etapas 4. ±3-Cloro-2-(3-{2-ciano-1-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)isonicotinonitrilo*

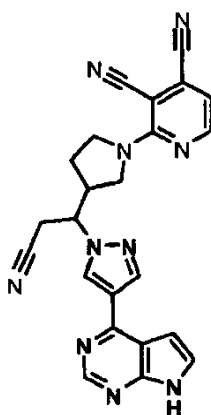
Se mezcló 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (100,00 mg, 0,22851 mmoles, preparado como en el Ejemplo 15, Etapas 1-3, omitiendo la separación quiral realizada en la Etapa 2) con 2,3-dicloroisonicotinonitrilo (57,99 mg, 0,3352 mmoles) y luego se disolvió en NMP (0,60 ml, 6,2 mmoles). La reacción se calentó a 130 °C durante 2 h, momento en el que el análisis de CL-EM mostró principalmente el producto. Los residuos se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc y 5 % de MeOH/EtOAc dando el producto. Espec de masas: [M+1]: 574.

*Etapas 5. Trifluoroacetato de ±3-cloro-2-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)isonicotinonitrilo*

*il)isonicotinonitrilo*

Se disolvió 3-cloro-2-(3-{2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)isonicotinonitrilo (25,00 g, 43,54 mmoles) en DCM (0,50 ml, 7,8 mmoles) en un matraz redondo de 1 boca y se añadió TFA (0,30 ml, 3,9 mmoles). La reacción se agitó a 25 °C durante 1 h, y el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en metanol (2,00 ml, 49,4 mmoles) y se añadió 16 M de amoníaco en agua (0,30 ml, 4,9 mmoles). La mezcla se agitó durante 1 h y el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. El producto se aisló por HPLC preparativa-EM usando un instrumento Fraction-Lynx de Waters y una columna Sunfire C18 de 19 mm x 100 mm; eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA), 30 ml/min; detector fijado a m/z 443 dando el producto como la sal de TFA. Espec de masas: [M+1]: 444; RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,96 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,70-4,00 (m, 4H), 3,40 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 1,80 (m, 2H).

**Ejemplo 39. Trifluoroacetato de ±2-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)piridin-3,4-dicarbonitrilo**



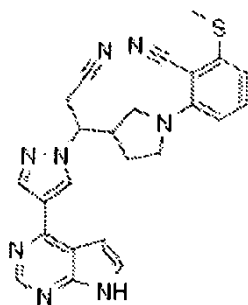
*Etapas 1. ±2-(3-{2-Ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)piridin-3,4-dicarbonitrilo*

Se disolvió 3-cloro-2-(3-{2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)isonicotinonitrilo (65,0 mg, 0,113 mmoles, del Ejemplo 38, Etapa 4) en NMP (0,8 ml, 8 mmoles) en un matraz redondo de 1 boca y se añadió cianuro de cinc (39,9 mg, 0,340 mmoles) y cinc (22,2 mg, 0,340 mmoles). La reacción se desgasificó y se añadió bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (28,9 mg, 0,0566 mmoles) y la reacción se calentó a 130 °C durante 100 min, momento en el que el análisis de CL-EM mostró que era principalmente una mezcla 1:1 de producto y material de partida de cloruro. La reacción se filtró y el producto se aisló por HPLC preparativa-EM usando un instrumento Fraction-Lynx de Waters y una columna Sunfire C18 de 19 mm x 100 mm; eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA), 30 ml/min; detector fijado a m/z 564; Espec de masas: [M+1] m/z: 565.

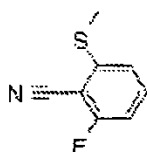
*Etapas 2. Trifluoroacetato de ±2-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)piridin-3,4-dicarbonitrilo*

El producto de la Etapa 1 se disolvió en DCM (0,50 ml, 7,8 mmoles) en un matraz redondo de 1 boca y se añadió TFA (0,30 ml, 3,9 mmoles). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 h y el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en metanol (2,00 ml, 49,4 mmoles) y se añadió 16 M de amoníaco en agua (0,30 ml, 4,9 mmoles). Entonces, la mezcla se agitó durante 2 h y el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó por prep. El producto se aisló por HPLC preparativa-EM usando un instrumento Fraction-Lynx de Waters y una columna Sunfire C18 de 19 mm x 100 mm; eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA), 30 ml/min; detector fijado a m/z 434; dando el producto como la sal de TFA. Espec de masas: [M+1]: 435; RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 9,00 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 1,89 (m, 2H).

**Ejemplo 40. ±2-(3-{2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-dipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-(metiltio)benzonitrilo**



*Etapas 1. 2-Fluoro-6-(metiltio)benzonitrilo*



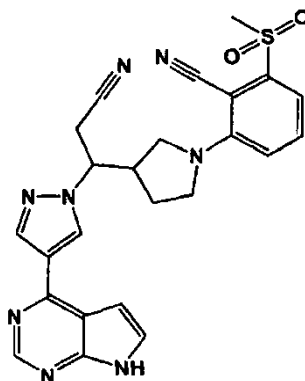
A una disolución a 0 °C de 2,6-difluorobenzonitrilo (0,20 g, 1,4 mmoles) en DMF (2 ml, 20 mmoles) se añadió metilmercaptida de sodio (0,13 g, 1,7 mmoles). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche. Entonces se filtró y se purificó por CL-EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH a 5 ml/min) dando 41 mg de sólido amarillo pálido (rendimiento del 17 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,55 (1H, m); 7,07 (1H, m); 6,96 (1H, t); 2,59 (3H, s). CL-EM (M+1): 168.

*Etapas 2. 2-(3-{2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-(metiltio)benzonitrilo*

Una disolución de 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,075 g, 0,17 mmoles, preparado como en el Ejemplo 15, Etapas 1-3, omitiendo la separación quiral realizada en la Etapa 2), 2-fluoro-6-(metiltio)benzonitrilo (0,040 g, 0,24 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (60 microL, 0,3 mmoles) en fluoruro/trifluoroborano de 1-butil-3-metil-1H-imidazol-3-io (1:1) (0,15 g, 0,66 mmoles) se calentó a 120 °C durante 3,2 h, luego a 150 °C durante 2 h. Se purificó por CL-EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH a 5 ml/min) dando 30 mg de 2-(3-{2-ciano-1-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-(metiltio)benzonitrilo (**A**, rendimiento del 30 %). CL-EM (M+1): 585.

Se agitaron 5 mg de **A** en 1 ml de DCE y 1 ml de TFA durante 1 h. Se concentró y el residuo se agitó en 50 ul de EDA y 1 ml de MeOH durante 1 h. La reacción se purificó por CL-EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH a 5 ml/min), dio 3,5 mg de sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 12,1 (1H, a); 8,85 (1H, s); 8,65 (1H, s); 8,0 (1H, s); 7,6 (1H, m); 7,18 (1H, m); 6,98 (1H, m); 6,6 (2H, m); 4,81 (1H, m); 3,68 (1H, m); 3,6-3,2 (5H, m); 2,9 (1H, m); 2,5 (3H, s); 1,62 (2H, a). CL-EM (M+1): 455.

**Ejemplo 41. ±2-(3-{2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-(metilsulfonil)benzonitrilo**

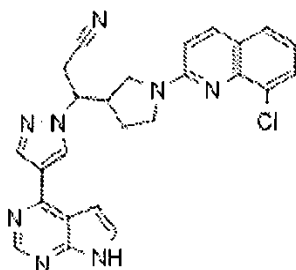


Una disolución de 15 mg de **A** (del Ejemplo 40, Etapa 2, 26 mmoles) y ácido m-cloroperbenzoico (0,018 g, 0,080 mmoles) en DCM (1 ml, 20 mmoles) se agitó durante 1,5 h. Se añadieron MeOH y DMF. La mezcla se purificó por CL-EM dando 5 mg de sólido blanco. Entonces, el compuesto se desprotegió para eliminar el grupo SEM. Se agitó en 1 ml de DCE y 1 ml de TFA durante 1 h. Se concentró y el residuo se agitó en 50 ul de EDA y 1 ml de MeOH durante 1h. La reacción se purificó por CL-EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH a 5 ml/min) y dio 4,1 mg de sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 12,13 (1H, s); 8,88 (1H,



s); 8,68 (1H, s); 8,41 (1H, s); 7,61(1H, m); 7,6 (1H, m); 7,35 (1H, m); 7,19 (1H, m); 6,98 (1H, m); 4,82 (1H, m); 3,67 (1H, m); 3,6-3,2 (5H, m); 2,92 (1H, m); 2,5 (3H, s); 1,63 (2H, m). CL-EM (M+1): 487.

**Ejemplo 42.**  $\pm$ 3-[1-(8-Cloroquinolin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo(2,3-d)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo



Una disolución de 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,020 g, 0,000046 moles, se preparó como en el Ejemplo 15, Etapas 1-3, omitiendo la separación quiral realizada en la Etapa 2) y 2,8-dicloroquinolina (0,020 g, 0.00010 moles) en etanol (0,020 ml, 0.00034 moles) y N,N-diisopropiletilamina (20,0 microL, 0.000115 moles) se calentó a 120 °C durante 1,3 h. El bruto se purificó por CL-EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH a 5 ml/min) dando 16 mg. CL-EM (M+1): 599.

Entonces, el compuesto se desprotegió para eliminar el grupo SEM. Se agitó en 1 ml de DCE y 1 ml de TFA durante 1 h. Se concentró y el residuo se agitó en 50 µl de EDA y 1 ml de MeOH durante 1 h. La reacción se purificó por CL-EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH a 5 ml/min) dando 9,7 mg (rendimiento del 45 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 12,1 (1H, a); 8,9 (1H, s); 8,68 (1H, s); 8,42 (1H, s); 8,15 (1H, d); 7,65 (2H, m); 7,6 (1H, m); 7,15 (1H, t); 7,0 (1H, m); 6,95 (1H, d); 4,85 (1H, m); 3,85 (1H, a); 3,75 (1H, a); 3,45 (2H, m); 3,40-3,26 (2H, m); 2,98 (1H, m); 1,7 (2H, a). CL-EM (M+1): 469.

Los Ejemplos 43-46 en la siguiente tabla se prepararon por el procedimiento general del Ejemplo 42, con la excepción de que para el Ejemplo 45 el material de partida usado fue un único enantiómero de 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, preparado mediante el procedimiento del Ejemplo 15, Etapas 1-3. Adicionalmente, para los Ejemplos 43 y 44, el producto final se purificó por CL-EM (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,1 % de TFA) proporcionando la sal de trifluoroacetato del compuesto parental.

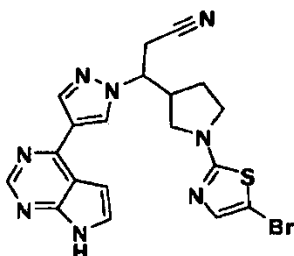
Ex.	Estructura	Nombre	Forma de sal	MS (M+H)
5 10 15 43		3-[1-(3-hydroxyquinoxalin-2-yl)pyrrolidin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile trifluoroacetate salt	2TFA	452
20 25 30 44		3-[1-(8-chloroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile trifluoroacetate salt	2TFA	470
35 40 45 45		3-[1-(6-chloro-1-oxidopyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile	-	435
50 55 46		3-[1-(8-fluoroquinazolin-2-yl)pyrrolidin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile	-	454

Ex. No.	<sup>1</sup> H NMR
60 43	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.9 (1H, s); 8.68 (1H, s); 8.60 (1H, s); 7.95 (1H, m); 7.6 (1H, m); 7.29 (1H, br); 7.06 (1H, m); 7.00 (1H, m); 7.0 (2H, br); 4.80 (1H, m); 3.4-2.8 (7H, br); 1.6 (2H, br)

(continuada)

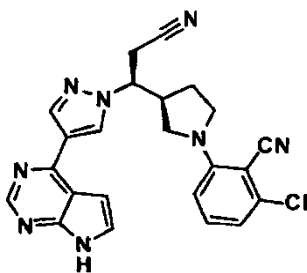
Ex. No.	<sup>1</sup> H NMR
44	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.2 (1H, br); 9.23 (1H, m); 9.01 (1H, s); 8.82 (1H, s); 8.55 (1H, s); 7.87 (1H, m); 7.79 (2H, m); 7.20 (H, m); 7.19 (1H, m); 4.95 (1H, m); 4.0 (1H, m); 3.79 (1H, m); 3.6-3.3 (4H, br); 2.97 (1H, m); 1.75 (2H, br)
45	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.1 (1H, br); 8.90 (1H, s); 8.68 (1H, s); 8.41 (1H, s); 7.60 (1H, m); 7.18 (2H, m); 7.0 (1H, m); 6.81 (1H, m); 4.79 (1H, m); 3.7 (2H, m); 3.50 (2H, m); 3.25 (2H, m); 2.81 (1H, m); 1.6 (2H, br)
46	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.1 (1H, br); 9.23 (1H, br); 8.89 (1H, s); 8.65 (1H, s); 8.41 (1H, s); 7.64 (1H, m); 7.58 (2H, m); 7.18 (1H, m); 6.99 (1H, m); 4.87 (1H, m); 4.0 (1H, m); 3.77 (1H, m); 3.5-3.3 (4H, br); 2.95 (1H, m); 1.7 (2H, br)

**Ejemplo 47. Trifluoroacetato de (3S)-3-[(3S)-1-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo**



Se mezclaron (3S)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (175 mg, 0,400 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) (base libre) y 2,5-dibromo-1,3-tiazol (290 mg, 1,2 mmoles) en alcohol isopropílico (2,2 ml, 29 mmoles). Entonces se añadió 4-metilmorfolina (130 microL, 1,2 mmoles). La mezcla se calentó a 80 °C. Después de 16 h la CL-EM mostró reacción, M+H 599/601. El producto intermedio se aisló por HPLC prep-EM usando un instrumento Fraction-Lynx de Waters y una columna Sunfire C18 de 30 mm x 100 mm; 37 % de CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA), 0,5 min, 6 min de gradiente al 54 %; 60 ml/min; tiempo de retención 5,6 min. Entonces, el compuesto se liofilizó dando 101 mg. Entonces, el compuesto se desprotegió usando TFA seguido de NH<sub>4</sub>OH. La desprotección generalmente implicó lo siguiente: El compuesto se disolvió en DCM (1 ml) a 21 °C y se añadió TFA (1 ml). Entonces, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La disolución se concentró para eliminar TFA. El residuo se disolvió en acetonitrilo o metanol (1 ml) y se añadió 15,0 M de hidróxido de amonio en agua (0,25 ml). La disolución se agitó a 21 °C durante 2-18 h. Después de que la CL-EM mostrara que la desprotección estaba completa, la disolución se concentró mediante evaporación rotatoria. El producto se aisló por HPLC prep-EM usando un instrumento Fraction-Lynx de Waters y una columna Sunfire C18 de 19 mm x 100 mm; 30 ml/min; 12 % de CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA), 0,5 min, gradiente al 30 % a 6 min; detector fijado a m/z 471; tiempo de retención, 5,5 min (3 series). Entonces, el compuesto se liofilizó dando la sal de TFA (47 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,8 (s, 1H); 9,03 (s, 1H); 8,87 (s, 1H); 8,56 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,17 (s, 1H); 4,88 (m, 1H); 3,64 (m, 1H); 3,22-3,42 (m, 5H); 2,96 (m, 1H); 1,71 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 469.

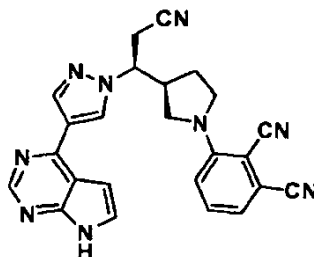
**Ejemplo 48. Trifluoroacetato de 2-cloro-6-((3S)-3-[(1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)benzonitrilo**



Una disolución de (3S)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (92 mg, 0,21 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3), NMP (1,5 ml, 16 mmoles), 4-metilmorfolina (69 microL, 0,63 mmoles) y 2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (65 mg, 0,42 mmoles) se calentó a 90 °C durante 50 min en un reactor de microondas. La CL-EM mostró aproximadamente el 80 % de reacción completa, y mostró lo esperado, [M+H]<sup>+</sup> 573. El producto intermedio se aisló por HPLC preparativa-EM usando un instrumento Fraction-Lynx de

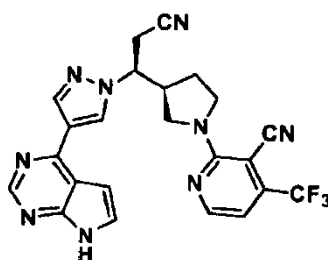
Waters y una columna Sunfire C18 de 30 mm x 100 mm; 49 % de CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA), 0,5 min, al 67 % a 6 min; 60 ml/min; tiempo de retención 5,3 min. Entonces, el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. Entonces, el compuesto se desprotegió usando TFA seguido de NH<sub>4</sub>OH (véase el procedimiento general para el Ejemplo 47). El producto se aisló por CL prep-EM usando un instrumento Fraction-Lynx de Waters y una columna Sunfire C18 de 19 mm x 100 mm; 30 ml/min; 29 % de CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA), 0,5 min, gradiente al 47 % a 6 min; tiempo de retención 5,1 min. El compuesto se liofilizó dando la sal de TFA, 24 mg, un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,8 (s, 1H); 8,99 (s, 1H); 8,82 (s, 1H); 8,53 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,37 (t, 1H); 7,12 (s, 1H); 6,86 (d, 1H); 6,74 (d, 1H); 4,87 (m, 1H); 3,21-3,74 (m, 6H); 2,91 (m, 1H); 1,66 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 443.

**Ejemplo 49. Trifluoroacetato de 3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)ftalonnitrilo**



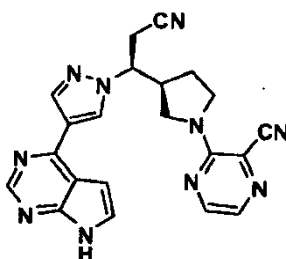
Se agitó 2-bromo-6-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)benzonitrilo (20,0 mg, 0,0324 mmoles, preparado de un modo similar al descrito en el Ejemplo 48) en NMP (0,75 ml, 7,8 mmoles). Entonces se añadió cianuro de cinc (57,0 mg, 0,486 mmoles). A continuación se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (37,4 mg, 0,0324 mmoles) y la disolución se lavó con nitrógeno (subsufrencia). Entonces, el vial se cerró y se calentó a 150 °C durante 20 min en un reactor de microondas. La reacción se procesó con 5 % de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc y se filtró. El producto intermedio se aisló por CL preparativa-EM usando un instrumento Fraction-Lynx de Waters y una columna Sunfire C18 de 30 mm x 100 mm; 46 % de CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA), 0,5 min, al 64 % a 6 min; 60 ml/min; detector fijado a m/z 564; tiempo de retención 5,3 min. Entonces, el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. Entonces, el compuesto se desprotegió usando TFA seguido de NH<sub>4</sub>OH (véase el procedimiento general para el Ejemplo 47). El producto se aisló por CL prep-EM usando un instrumento Fraction-Lynx de Waters y una columna Sunfire C18 de 19 mm x 100 mm; 24 % de CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA), 0,5 min, al 42 % a 6 min; 30 ml/min; tiempo de retención 5,5 min. Se liofilizó dando una sal de TFA sólida blanca. CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 434,1. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,4 (s, 1H); 8,93 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,55 (dd, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,05 (s, 1H); 4,86 (m, 1H); 3,2-3,8 (m, 6H); 2,93 (m, 1H); 1,69 (m, 2H).

**Ejemplo 50. Trifluoroacetato de 2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)4-(trifluorometil)nicotinonitrilo**



Se disolvió 6-cloro-2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)4-(trifluorometil)nicotinonitrilo (7,0 mg, 0,01 mmoles, preparado de un modo similar al descrito en el Ejemplo 51) en metanol (1,0 ml, 25 mmoles) y se añadieron 6 mg de 10 % de Pd/C. Se agitó a 21 °C. Un balón que contenía hidrógeno se unió al matraz durante 0,5 h. La CL-EM mostró el [M+H]<sup>+</sup> 608 deseado, subproducto de amina, [M+H]<sup>+</sup> 612, otros subproductos de reducción en exceso, y una traza de material de partida restante. El producto se aisló por HPLC preparativa-EM usando un instrumento Fraction-Lynx de Waters y una columna Sunfire C18 de 19 mm x 100 mm; 51 % de CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA), al 69 % a 6 min; 30 ml/min; detector fijado a m/z 608; tiempo de retención, 5,0 min. Entonces, el compuesto se desprotegió usando TFA seguido de NH<sub>4</sub>OH (véase el procedimiento general para el Ejemplo 47). El producto se aisló por HPLC preparativa-EM usando un instrumento Fraction-Lynx de Waters y una columna Sunfire C18 de 19 mm x 100 mm; 30 % de CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA), al 48 % a 6 min; 30 ml/min; tiempo de retención, 4,1 min. CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 478.

**Ejemplo 51. Trifluoroacetato de 3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo**



5

10

15

20

25

Se disolvió (3S)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (38 mg, 0,087 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) en NMP (0,7 ml, 7 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (3,0E1 microL, 0,17 mmoles). Se añadió 3-cloropirazin-2-carbonitrilo (18 mg, 0,13 mmoles). La disolución se agitó a 80 °C durante 20 min (o 21 °C durante 16 h). La CL-EM mostró conversión bastante limpia al producto intermedio esperado, y mostró [M+H]<sup>+</sup>: 541. El producto intermedio se aisló por HPLC preparativa-EM usando un instrumento Fraction-Lynx de Waters y una columna Sunfire C18 de 30 mm x 100 mm; 44 % de CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA), 0,5 min; 6 min gradiente al 62 %; 60 ml/min; tiempo de retención, 4,9 min. Entonces, el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. Entonces, el compuesto se desprotegió usando TFA seguido de NH<sub>4</sub>OH (véase el procedimiento general para el Ejemplo 47). El producto se aisló por CL prep-EM usando un instrumento Fraction-Lynx de Waters y una columna Sunfire C18 de 19 mm x 100 mm; 30 ml/min; 20 % de CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA), 0,5 min, gradiente al 38 % a 6 min. Se liofilizó dando una sal de TFA sólida amarilla. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,7 (s, 1H); 9,01 (s, 1H); 8,83 (s, 1H); 8,54 (s, 1H); 8,36 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,14 (s, 1H); 4,89 (m, 1H); 3,92 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,61 (m, 2H); 3,40 (m, 1H); 3,29 (m, 1H); 2,91 (m, 1H); 1,71 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 411.

#### Ejemplos 52-69.

Los ejemplos en la siguiente tabla se prepararon mediante procedimientos análogos a aquellos para producir los Ejemplos 47-51.

30

35

40

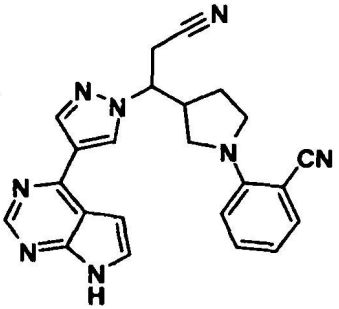
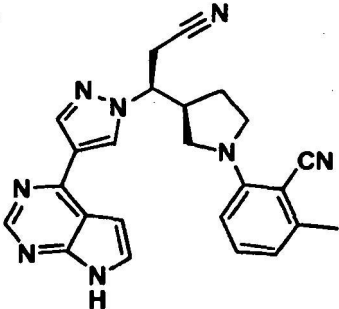
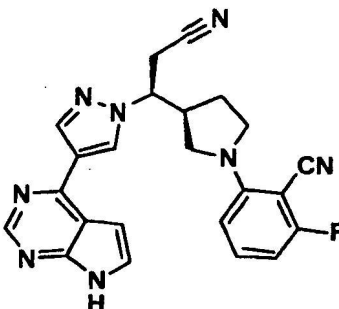
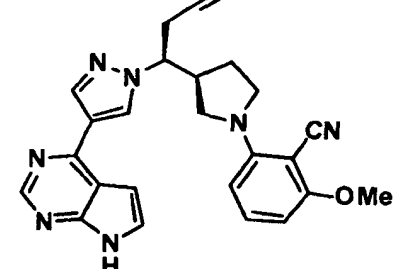
45

50

55

60

65

Ex.	Estructura	Nombre	M+H
52		2-(3-{2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl}pyrrolidin-1-yl)benzotrile trifluoroacetate salt	409
53		2-((3S)-3-((1S)-2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)pyrrolidin-1-yl)-6-methylbenzotrile trifluoroacetate salt	423
54		2-((3S)-3-((1S)-2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluorobenzotrile trifluoroacetate salt	427
55		2-((3S)-3-((1S)-2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)pyrrolidin-1-yl)-6-methoxybenzotrile trifluoroacetate salt	439

Ex.	Estructura	Nombre	M+H
56		2-((3S)-3-((1S)-2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)pyrrolidin-1-yl)-6-(trifluoromethyl)benzonitrile trifluoroacetate salt	477
57		2-bromo-6-((3S)-3-((1S)-2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)pyrrolidin-1-yl)benzonitrile trifluoroacetate salt	487
58		2-((3S)-3-((1S)-2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)pyrrolidin-1-yl)-3-fluorobenzonitrile trifluoroacetate salt	427
59		2-((3S)-3-((1S)-2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)pyrrolidin-1-yl)isophthalonitrile trifluoroacetate salt	434
60		6-((3S)-3-((1S)-2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)pyrrolidin-1-yl)-2,3-difluorobenzonitrile trifluoroacetate salt	445

Ex.	Estructura	Nombre	M+H
5 10 15		2-((3S)-3-((1S)-2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)pyrrolidin-1-yl)-3,5,6-trifluorobenzonitrile trifluoroacetate salt	463
20 25		2-((3S)-3-((1S)-2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)pyrrolidin-1-yl)nicotinonitrile trifluoroacetate salt	410
30 35 40		6-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-cyanoethyl)pyrrolidin-1-yl)-2-chloro-5-fluoronicotinonitrile trifluoroacetate salt	462
45 50		3-chloro-5-((3S)-3-((1S)-2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)pyrrolidin-1-yl)isonicotinonitrile trifluoroacetate salt	444
55 60 65		3-((3S)-3-((1S)-2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)pyrrolidin-1-yl)-2,5,6-trifluoroisonicotinonitrile trifluoroacetate salt	464

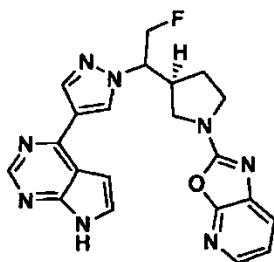


Ex.	Estructura	Nombre	M+H
5 10 15		(3S)-3-((35)-1-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]pyrrolidin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile trifluoroacetate salt	471
20 25		(3S)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-[(3S)-1-(3,5,6-trifluoropyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yl]propanenitrile trifluoroacetate salt	439
30 35 40		3-((3S)-3-((1S)-2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)pyrrolidin-1-yl)pyridine-2-carbonitrile trifluoroacetate salt	410
45 50		2-chloro-6-((3S)-3-((1S)-2-cyano-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]ethyl)pyrrolidin-1-yl)nicotinonitrile trifluoroacetate salt	444

Ex.	<sup>1</sup> H NMR
54	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ): δ 12.6 (s, 1H); 9.00 (s, 1H); 8.83 (s, 1H); 8.54 (s, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.42 (m, 1H); 7.14 (s, 1H); 6.59 (m, 2H); 4.88 (m, 1H); 3.73 (m, 1H); 3.22-3.69 (m, 5H); 2.93 (m, 1H); 1.69 (m, 2H)
56	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ): δ 12.6 (s, 1H); 8.98 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.56 (t, 1H); 7.12 (m, 3H); 4.88 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.59 (m, 3H); 3.39 (m, 1H); 3.29 (m, 1H); 2.92 (m, 1H); 1.68 (m, 2H)
57	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ): δ 12.5 (s, 1H); 8.96 (s, 1H); 8.79 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 7.74 (s, 1H); 7.30 (t, 1H); 7.10 (s, 1H); 7.03 (d, 1H); 6.80 (d, 1H); 4.86 (m, 1H); 3.71 (m, 1H); 3.21-3.64 (m, 5H); 2.91 (m, 1H); 1.67 (m, 2H)

Ex.	<sup>1</sup> H NMR	
5	58	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ 12.5 (s, 1H); 8.97 (s, 1H); 8.79 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.37 (m, 2H); 7.10 (s, 1H); 6.81 (td, 1H); 4.87 (m, 1H); 3.5-4.0 (m, 4H); 3.30 (m, 2H); 2.87 (m, 1H); 1.63 (m, 2H)
	59	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ 12.5 (s, 1H); 8.95 (s, 1H); 8.78 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 7.82 (d, 2H); 7.72 (s, 1H); 7.08 (s, 1H); 6.83 (t, 1H); 4.94 (m, 1H); 4.02 (m, 1H); 3.88 (m, 3H); 3.31 (m, 2H); 2.92 (m, 1H); 1.77 (m, 1H); 1.64 (m, 1H)
10	60	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ 12.7 (s, 1H); 9.01 (s, 1H); 8.84 (s, 1H); 8.54 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.3 (m, 1H); 7.15 (s, 1H); 6.65 (m, 1H); 4.90 (m, 1H); 3.87 (m, 1H); 3.74 (m, 3H); 3.32 (m, 2H); 2.86 (m, 1H); 1.63 (m, 2H)
	61	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ 12.6 (s, 1H); 8.99 (s, 1H); 8.82 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 7.82 (m, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.15 (s, 1H); 4.88 (m, 1H); 3.81 (m, 1H); 3.66 (m, 3H); 3.32 (m, 2H); 2.86 (m, 1H); 1.65 (m, 2H)
15	62	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ 12.7 (s, 1H); 9.03 (s, 1H); 8.86 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.31 (dd, 1H); 7.94 (dd, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.18 (s, 1H); 6.70 (dd, 1H); 4.90 (m, 1H); 3.91 (m, 1H); 3.78 (m, 1H); 3.60 (m, 2H); 3.35 (m, 2H); 2.89 (m, 1H); 1.70 (m, 2H)
20	63	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ 12.5 (s, 1H); 8.97 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.74 (s, 1H); 7.10 (s, 1H); 4.86 (m, 1H); 3.92 (m, 1H); 3.71 (m, 1H); 3.54 (m, 2H); 3.35 (m, 2H); 2.85 (m, 1H); 1.64 (m, 2H)
	64	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 12.6 (s, 1H); 9.00 (s, 1H); 8.84 (s, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.17 (s, 1H); 7.97 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.14 (s, 1H); 4.88 (m, 1H); 3.84 (m, 1H); 3.71 (m, 1H); 3.62 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.29 (m, 1H); 2.94 (m, 1H); 1.75 (m, 1H); 1.63 (m, 1H)
25	67	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 12.6 (s, 1H); 8.98 (s, 1H); 8.81 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 7.97 (m, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.12 (s, 1H); 4.84 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.57 (m, 1H); 3.26-3.45 (m, 4H); 2.83 (m, 1H); 1.61 (m, 2H)
30	68	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ 12.7 (s, 1H); 9.02 (s, 1H); 8.84 (s, 1H); 8.55 (s, 1H); 7.96 (d, 1H); 7.80 (s, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.15 (s, 1H); 4.88 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.45-3.65 (m, 3H); 3.40 (m, 1H); 3.28 (m, 1H); 2.93 (m, 1H); 1.68 (m, 2H)
35	69	<sup>1</sup> H NMR of SEM protected intermediate (500 MHz, DMSO-D6, recorded at 90 °C): δ 8.89 (s, 1H); 8.84 (s, 1H); 8.46 (s, 1H); 7.86 (d, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.12 (d, 1H); 6.51 (d, 1H); 5.67 (s, 2H); 4.87 (m, 1H); 3.82 (m, 1H); 3.59 (t, 2H); 3.55 (br m, 1H); 3.42 (m, 1H); 3.38 (m, 1H); 3.36 (m, 1H); 3.29 (m, 1H); 2.98 (m, 1H); 1.78 (m, 2H); 0.86 (t, 2H); -0.07 (s, 9H) <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ 12.6 (s, 1H); 8.99 (s, 1H); 8.83 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 7.90 (m, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.13 (s, 1H); 6.51 (m, 1H); 4.87 (m, 1H); 3.22-3.94 (m, 6H); 2.91 (m, 1H); 1.69 (m, 2H)
40		

**Ejemplo 70. Sal de ácido fosfórico de 2-((3S)-3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)[1,3]oxazolo[5,4-b]piridina**



**Etapa 1. (3S)-3-(Hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo**

Una disolución de ácido (3S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico (Chem-Impex; 2,5 g, 12 mmoles) en THF (54 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente 1,0 M de BH<sub>3</sub> en THF (14 ml, 14 mmoles). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h, momento en el que el análisis de CL-EM mostró reducción completa al alcohol. La disolución se enfrió a 0 °C y se extinguió por la cuidadosa adición de HCl 1 N. Se añadió EtOAc y las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat, luego NaCl sat, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se redujo a vacío dando el producto en bruto como un aceite incoloro, 2,15 g. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,7-3,2 (m, 5H), 3,1 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,7 (s, 2H), 1,45 (s, 9H). EM (EI): 146,0 (M-tBu + 2H), 128,1 (M-OtBu).

**Etapa 2: (3S)-3-Formilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo**

Se disolvió cloruro de oxalilo (1,4 ml, 16 mmoles) en DCM (28 ml) y esta disolución se enfrió a -78 °C, entonces se añadió DMSO (1,8 ml, 26 mmoles). A ésta se añadió entonces una disolución de (3S)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,15 g, 10,7 mmoles) en DCM (28 ml), seguido en 20 min de la adición de 4-metil morfolina (5,9 ml, 53 mmoles). La reacción se mantuvo a -78 °C durante 20 min, luego se calentó a 0 °C durante 1 h, momento en el que el análisis de CCL mostró oxidación completa al aldehído. La reacción se inactivó mediante la adición de agua y CHCl<sub>3</sub>, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub> adicional. La fase orgánica combinada se lavó con agua, luego HCl 1 N, luego NaHCO<sub>3</sub> sat, NaCl sat, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se redujo a vacío dando el producto en bruto que se usó sin más purificación, 2,1 g. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,68 (s, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,42 (s, 9H). EM (EI): 144,1 (M-tBu + 2H), 126,0 (M-OtBu).

*Etapa 3: (3S)-3-[2-Fluoro-1-hidroxi-2-(fenilsulfonil)etil]pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo*

Se añadió N,N-diisopropilamina (1,62 ml, 11,59 mmoles) a THF (9,89 ml) y esta disolución se enfrió a -78 °C, luego se añadió 1,60 M de n-butil-litio en hexano (6,59 ml, 10,54 mmoles). La reacción se mantuvo a -78 °C durante 5 min, luego se calentó a 0 °C durante 15 min, luego se enfrió de nuevo a -78 °C. A ésta se añadió una disolución de fluorometilfenilsulfona (2,02 g, 11,59 moles) en THF (14 ml), la reacción se mantuvo durante 20 min, luego se añadió una disolución de (3S)-3-formilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,1 g, 10,0 mmoles) en THF (14 ml). La reacción se mantuvo a -78 °C durante 1,5 h, momento en el que el análisis de CL-EM indicó reacción completa. La reacción se inactivó a -78 °C mediante la adición de disolución sat de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo en EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua, luego NaCl sat, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó (cartucho de SiO<sub>2</sub> previamente empacutado de 120 g, 85 ml/min, gradiente de 0-65 % de EtOAc/hexanos durante 25 min) para obtener el producto deseado, 2,96 g. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,91 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 5,06 (m, 0,5H), 4,91 (m, 0,5H), 4,31 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,42 (s, 9H). EM (EI): 318,1 (M-tBu + 2H), 300,0 (M-OtBu), 274,1 (M-BOC + H).

*Etapa 4: (3S)-3-(2-Fluoro-1-hidroxi)etil]pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo*

Se disolvió (3S)-3-[2-fluoro-1-hidroxi-2-(fenilsulfonil)etil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,96 g, 7,93 mmoles) en CH<sub>3</sub>OH (290 ml) y se añadió Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (6,8 g, 48 mmoles), la reacción se enfrió a -5 °C y se añadió amalgama de sodio-mercurio (10 % Na) (11 g, 48 mmoles). La reacción se mantuvo a -5 °C durante 1 a 3 h, momento en el que el análisis de CL-EM indicó reacción completa. La agitación se interrumpió y los sólidos se dejaron sedimentar. La fase metanólica del sobrenadante se decantó y el residuo sólido se aclaró con metanol, la fase de metanol combinada se mantuvo a 0 °C. El pH se ajustó a neutro por la cuidadosa adición de HCl 1 N, luego la disolución se redujo a vacío, manteniendo la temperatura por debajo de 15 °C. El residuo se repartió entre NaCl sat y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. La fase de EtOAc combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se redujo a vacío dando el producto en bruto, 1,8 g, que se llevó adelante sin más purificación. EM (EI): 178,0 (M-tBu + 2H), 160,0 (M-OtBu).

*Etapa 5: (3S)-3-{2-Fluoro-1-[(metilsulfonil)oxi]etil]pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo*

Una disolución de (3S)-3-(2-fluoro-1-hidroxi)etil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,80 g, 7,72 mmoles) en DCM (35 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (657 microL, 8,49 mmoles), seguido de Et<sub>3</sub>N (2,15 ml, 15,4 mmoles), la reacción se mantuvo a 0 °C durante 1h, momento en el que el análisis de CL-EM indicó reacción completa. La mezcla de reacción se repartió entre agua y CHCl<sub>3</sub>, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub> adicional. La fase orgánica combinada se lavó con HCl 1 N, NaHCO<sub>3</sub> sat, agua, luego NaCl sat, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se redujo a vacío dando el producto en bruto, que se purificó (cartucho de SiO<sub>2</sub> previamente empacutado de 120 g, 85 ml/min, hexanos durante 2 min, luego gradiente de 0-70 % de EtOAc/hexanos durante 12 min, mantenimiento al 70 % de EtOAc/hexanos durante 10 min, el producto se visualizó sobre placa de CCF con tinción con KMnO<sub>4</sub>) dando el producto deseado, 1,6 g. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,9-4,4 (m, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,2-1,7 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). RMN <sup>19</sup>F (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -226,39 (td, J = 49,5, 17,4 Hz), -227,34 (td, J = 47,3, 19,0 Hz), -227,59 (td, J = 47,3, 19,5 Hz). EM (EI): 256,0 (M-tBu + 2H), 238,0 (M-OtBu).

*Etapa 6: (3S)-3-{2-Fluoro-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo*

A 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,71 g, 5,41 mmoles), preparada como se describe en el documento WO 2007/070514 se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 60 %, 247 mg, 6,17 mmoles) seguido de DMF (4,1 ml). Después de cesar el desprendimiento de gas se añadió una disolución de (3S)-3-{2-fluoro-1-[(metilsulfonil)oxi]etil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,6 g, 5,1 mmoles) en DMF (17,1 ml) y la reacción se calentó a 60 °C durante 16 a 36 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con agua, luego NaCl sat, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se redujo a vacío dando el producto en bruto. La mezcla se separó (cartucho de SiO<sub>2</sub> previamente empacutado de 120 g, 85 ml/min, disolvente A = 92/5/3 de hexanos/EtOAc/IPA, disolvente B = 49/45/6 de hexanos/EtOAc/IPA. Se eluyó con gradiente de 0-40 % de B durante

20 min, y se mantuvo al 40 % de B durante 10 min. Las fracciones mixtas se recombinaron y se purificaron del mismo modo dando el isómero deseado (primero en eluir), 0,8 g. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,91 (s, 1H), 8,374 (s, 1H), 8,367 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 3,68 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 3,78 Hz), 5,74 (s, 2H), 5,0-4,6 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 1,9-1,6 (m, 1H), 1,52 (s, 9H), 0,97 (m, 2H). RMN <sup>19</sup>F (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -225,12 (td, J = 49,5, 19,0 Hz), -225,52 (td, J = 49,5, 19,8 Hz). EM (EI): 531,2 (M+H).

Etapa 7: 4-(1-{2-Fluoro-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]etil}-1H-pirazol-4-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina

Se disolvió (3S)-3-{2-fluoro-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (800,0 mg, 1,507 mmoles) en THF (12 ml), luego se añadió HCl 12,0 M (1,40 ml, 16,7 mmoles). La reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 16 h, momento en el que el análisis de CL-EM indicó desprotección de BOC completa. La reacción se neutralizó mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> sat, seguido de NaHCO<sub>3</sub> sólido hasta que el pH fue básico. La disolución de reacción se extrajo con EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con agua, luego NaCl sat, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se redujo a vacío dando el producto en bruto. EM (EI): 431,2 (M+H).

Etapa 8: 2-((3S)-3-{2-Fluoro-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)[1,3]oxazolo[5,4-b]piridina

Se mezclaron [1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-tionea (233 mg, 1,53 mmoles, preparado como en el Ejemplo 33, Etapa 4) y 4-(1-{2-fluoro-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]etil}-1H-pirazol-4-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (550 mg, 1,3 mmoles) en 1,4-dioxano (6,0 ml) y la reacción se calentó a 70 °C durante 2 h, momento en el que el análisis de CL-EM indicó reacción completa al producto intermedio hidroxipiridiniltiurea. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío, luego se añadió EtOH (7,4 ml) y la mezcla se agitó bien hasta que la tiurea se suspendió libremente en el disolvente. Esta mezcla se trató entonces con AgNO<sub>3</sub> (434 mg, 2,55 mmoles) y NH<sub>4</sub>OH (790 microL, 11,5 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, momento en el que el análisis de CL-EM indicó conversión completa al producto deseado. La reacción se filtró a través de un tapón de Celite sobre un embudo de vidrio sinterizado y se aclaró con dioxano (20 ml) y EtOAc (20 ml). El filtrado se redujo a vacío y el residuo se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con agua, luego NaCl sat, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se redujo a vacío dando el producto en bruto que se purificó (cartucho de SiO<sub>2</sub> previamente empaquetado de 40 g, 40 ml/min, DCM durante 3 min, luego elución isocrática con 5 % de MeOH/DCM durante 15 min) para recuperar el producto, 592 mg. EM (EI): 549,2 (M+H).

Etapa 9: Trifluoroacetato de 2-((3S)-3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)[1,3]oxazolo[5,4-b]piridina

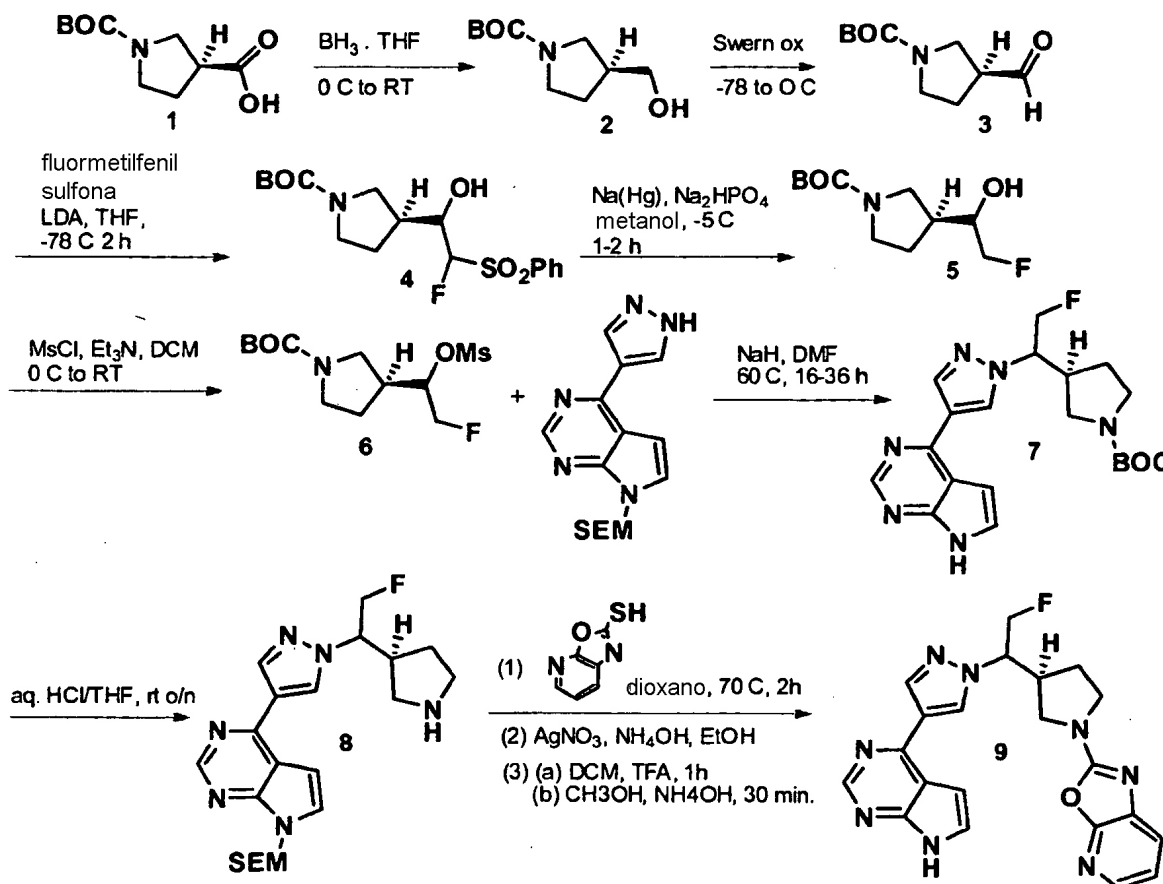
A 2-((3S)-3-{2-fluoro-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)[1,3]oxazolo[5,4-b]piridina (592 mg, 1,07 mmoles) se añadió DCM (5,0 ml) y TFA (5,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h, entonces los disolventes se eliminaron a vacío y se añadieron metanol (5,0 ml) y NH<sub>4</sub>OH (5,0 ml). Después de 30 min el análisis de CL-EM indicó eliminación completa del grupo SEM. Los disolventes se eliminaron a vacío y el material residual se purificó por CL preparativa de fase inversa-EM en un sistema FractionLynx de Waters usando fraccionamiento dirigido a la masa (columna SunFire C18 de Waters, tamaño de partícula de 5 µm, 30 x 100 mm, fase móvil A: agua (0,1 % de TFA), B: acetonitrilo (0,1 % de TFA), gradiente 17-37 % de B durante 5 min, velocidad de flujo 60 ml/min), el producto se aisló como una sal de tris-TFA, 455 mg. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,97 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 3,88 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 5,40, 1,45 Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 7,64, 1,38 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 3,58 Hz), 7,20 (dd, 1H, J = 7,83, 4,90 Hz), 5,09 (m, 1H), 5,0-4,8 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 1,96 (m, 2H). EM (EI): 419,1 (M+H).

Etapa 10: Fosfato de 2-((3S)-3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)[1,3]oxazolo[5,4-b]piridina

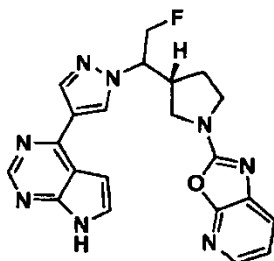
Se repartió tris-trifluoroacetato de 2-((3S)-3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)[1,3]oxazolo[5,4-b]piridina (455 mg, 0,60 mmoles) entre NaHCO<sub>3</sub> sat y 3:1 de CHCl<sub>3</sub>/IPA, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con disolvente adicional. La fase orgánica combinada se lavó con NaCl sat, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se redujo a vacío dando la base libre. A este material se añadió IPA (10 ml) y EtOH (3 ml) y la reacción se calentó a 90 °C bajo un condensador de reflujo hasta que se produjo la disolución completa. Entonces se añadió una disolución de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (61 mg, 0,63 mmoles) en 200 microL de IPA y la reacción se sacó del baño de aceite y se dejó reposar y enfriar. Tras el enfriamiento precipitó un sólido, y éste se recogió por filtración. Los sólidos se secaron a vacío dando el producto como la sal de fosfato, 204 mg. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,1 (s a, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H, J = 5,22, 1,32 Hz), 7,58 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H, J = 7,63, 5,15 Hz), 6,96 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,81 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 1,72 (m,

2H). RMN  $^{19}\text{F}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  -223,176 (td, J = 46,1, 15,9 Hz). EM (EI): 419,1 (M+H).

**Esquema 1.** El ácido carboxílico 1 se redujo al alcohol 2 por la acción de borano, que posteriormente se oxidó mediante una oxidación de Swern al aldehído 3 correspondiente. El anión de fluorometilfenil sulfona se añadió a 3 dando el producto intermedio 4, que se desulfoniló bajo condiciones reductoras usando amalgama de sodio dando el fluoroalcohol 5. Este compuesto se convirtió entonces en el mesilato 6, que se añadió al anión del núcleo de pirazol, los diastereómeros resultantes se separaron por cromatografía en gel de sílice dando el isómero individual deseado del derivado de N-BOC-pirrolidina 7. Éste se desprotegió limpiamente en condiciones ácidas dando el producto intermedio 8 avanzado, que se sometió a reacción con el oxazolopiridin-2-tiol indicado en un procedimiento de dos etapas, seguido de un procedimiento de desprotección de dos etapas dando el producto final 9 con buen rendimiento y alto exceso diastereomérico.

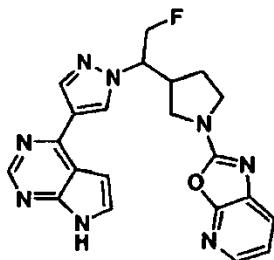


**Ejemplo 71.** Sal de ácido fosfórico 2-((3R)-3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)[1,3]oxazolo[5,4-b]piridina



Este ejemplo puede prepararse siguiendo las Etapas 1-10 para el Ejemplo 70, sustituyendo el (S)-isómero con ácido (3R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico en la Etapa 1. Todas las siguientes etapas se llevan a cabo análogamente. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,1 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H, J = 5,22, 1,32 Hz), 7,58 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H, J = 7,63, 5,15 Hz), 6,96 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,81 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 1,72 (m, 2H). RMN  $^{19}\text{F}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  -223,176 (td, J = 46,1, 15,9 Hz). EM (EI): 419,1 (M+H).

**Ejemplo 72.** Trifluoroacetato de 2-(3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-fluoroetil)pirrolidin-

**1-il)oxazolo[5,4-b]piridina**

El producto racémico anterior puede prepararse siguiendo las Etapas 1-9 para el Ejemplo 70, utilizando ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico racémico en la Etapa 1. Alternativamente, la siguiente secuencia puede usarse para acceder al producto racémico.

*Etapa 1: 3-[[Metoxi(metil)amino]carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo*

A ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico (1,0 g, 4,6 mmoles) se añadió DMF (26 ml) seguido de hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (2,6 g, 7,0 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (3,9 ml, 22 mmoles). Entonces se añadió HCl de N,O-dimetilhidroxilamina (910 mg, 9,3 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, momento en el que la CL-EM y la CCF indicaron conversión completa a la amida de Weinreb. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con agua, luego NaCl sat, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se redujo a vacío dando el producto en bruto, que luego se purificó por cromatografía en columna (cartucho de SiO<sub>2</sub> previamente empaquetado de 40 g, 40 ml/min, gradiente de 0-90 % de EtOAc/hexanos durante 20 min) dando el producto deseado, 1,05 g. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,71 (s, 3H), 3,7-3,3 (m, 5H), 3,20 (s, 3H), 2,1 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). EM (EI): 203,1 (M-tBu + 2H), 185,1 (M-OtBu).

*Etapa 2: 3-Acetilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo*

Una disolución de 3-[[metoxi(metil)amino]carbonil]pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,87 mmoles) en THF (11 ml) se enfrió a -78 °C, luego se añadió CH<sub>3</sub>MgBr 3,0 M en éter (3,87 ml, 11,6 mmoles). La reacción se mantuvo a -78 °C durante 1,5 h, luego se calentó a 0 °C durante 1 h, momento en el que el análisis de cromatografía en capa fina indicó conversión completa a la cetona. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat y se extrajo con EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con NaCl sat, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se redujo a vacío dando el producto en bruto, que se usó directamente en la siguiente reacción. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,6-3,4 (m, 3H), 3,33 (s, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). EM (EI): 158,1 (M-tBu + 2H), 140,1 (M-OtBu).

*Etapa 3: 3-{1-[(Trimetilsilil)oxi]vinil}pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo*

Se añadió N,N-diisopropilamina (631 microL, 4,50 mmoles) a THF (4,2 ml) y esta disolución se enfrió a -78 °C, luego se añadió *n*-butil-litio 1,60 M en hexano (2,81 ml, 4,50 mmoles). La reacción se mantuvo a -78 °C durante 5 min, luego se calentó a 0 °C durante 15 min, luego se enfrió de nuevo a -78 °C. A ésta se añadió una disolución de 3-acetilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (800 mg, 3,75 mmoles) en THF (10 ml). Ésta se mantuvo a -40 °C durante 20 min, luego se añadió TMSCl (714 microL, 5,63 mmoles). La reacción se calentó de -40 °C a -10 °C durante 1,5 h, entonces la reacción se enfrió de nuevo a -40 °C, se extinguió mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> sat y se extrajo en EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con agua, seguido de disolución de HCl 0,1 N hasta que el pH del lavado acuoso fue ácido. Entonces, la fase orgánica se lavó dos veces con agua, luego NaCl sat, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y redujo a vacío dando el producto en bruto, 1,01 g. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,95 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 0,05 (m, 9H). EM (EI): 230,1 (M-tBu + 2H).

*Etapa 4: 3-(Fluoroacetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo*

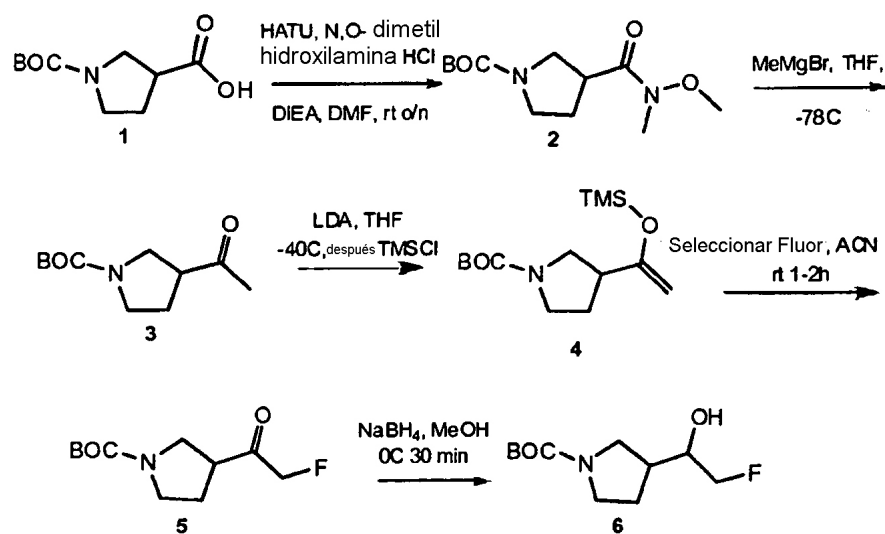
A una disolución de 3-{1-[(trimetilsilil)oxi]vinil}pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (847 mg, 2,97 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (26 ml) se añadió SelectFluor® (1,38 g, 3,88 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, momento en el que el análisis de CL-EM indicó la conversión a fluorometilcetona. La mezcla de reacción se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> sat y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con agua, luego NaCl sat, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se redujo a vacío dando el producto en bruto. El producto se purificó (cartucho de SiO<sub>2</sub> previamente empaquetado de 40 g, 40 ml/min, gradiente de 0-80 % de EtOAc/hexanos durante 20 min) para recuperar la fluorometilcetona, 351 mg. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,89 (d, 2H, J = 47,4 Hz), 3,35-3,15 (m, 5H), 2,10 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). EM (EI): 176,0 (M-tBu + 2H), 158,1 (M-OtBu).

*Etapa 5: 3-(2-Fluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo*

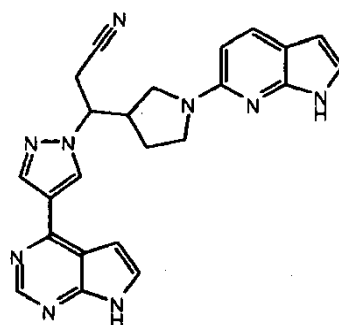
Una disolución de 3-(fluoroacetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (245 mg, 1,06 mmoles) en CH<sub>3</sub>OH (0,61 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió NaBH<sub>4</sub> (28 mg, 0,74 mmoles). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, entonces se sacó una muestra y se extinguió en HCl 0,1 N/EtOAc y el posterior análisis de CCF indicó la completa reducción de cetona. La reacción se inactivó mediante la adición de HCl 0,1 N y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat, luego NaCl sat, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se redujo a vacío dando el producto en bruto, 240 mg, que se llevó adelante sin más purificación. EM (EI): 178,0 (M-tBu + 2H), 160,0 (M-OtBu).

La síntesis se completa siguiendo las etapas restantes mostradas para el Ejemplo 70.

**Esquema 2.** El ácido carboxílico 1 se convirtió en la amida de Weinreb 2, que luego se trató con Grignard de metilo dando un buen rendimiento de metilcetona 3. La cetona se convirtió en el silil enol éter 4, que luego se hizo reaccionar con Selectfluor® dando fluorometilcetona 5. La reducción de 5 con borohidruro de sodio dio el fluoroalcohol 6, que se tomó posteriormente para formar los compuestos de fluorometilpirrolidina racémicos mediante procedimientos ilustrados en el Esquema 1.



**Ejemplo 73.** Trifluoroacetato de 3-(1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il)-3-(4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo



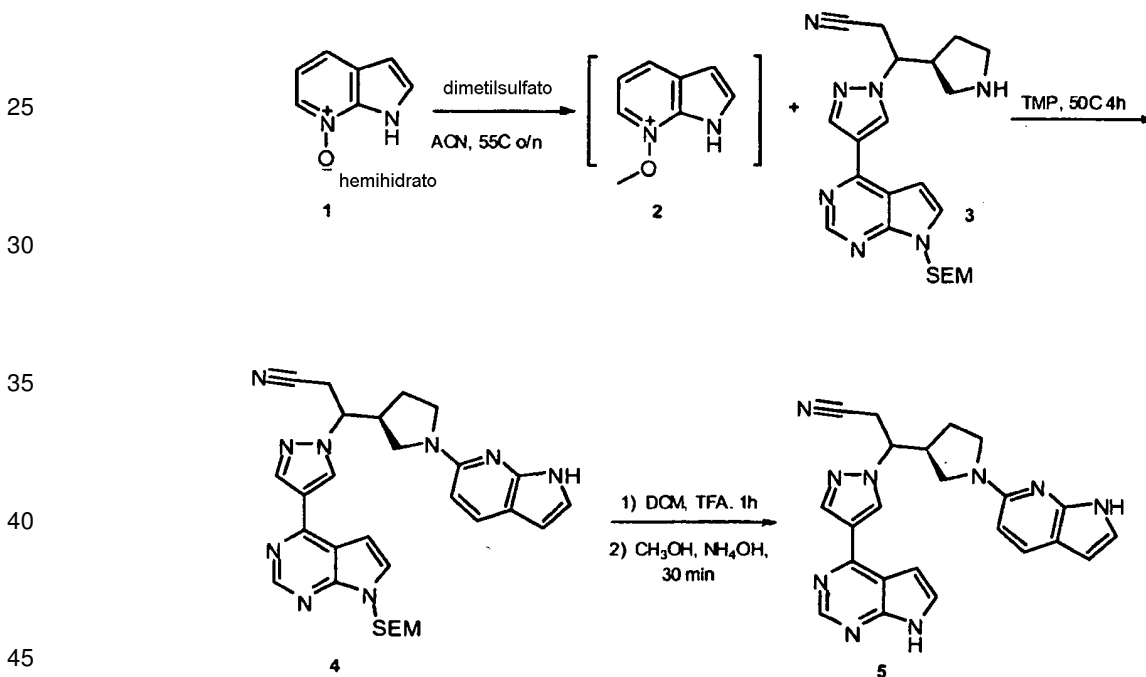
*Etapas 1:* 3-(1-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il)-3-(4-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

Se suspendió 1H-pirrol[2,3-b]piridin-7-óxido hemihidratado (31 mg, 0,22 mmoles, Sigma-Aldrich) en CH<sub>3</sub>CN (0,4 ml) y se añadió sulfato de dimetilo (25 microL, 0,27 mmoles). La reacción se calentó a 55 °C, momento en el que la disolución se volvió homogénea. La reacción se mantuvo a 55 °C durante 16 h. A la disolución se añadió entonces 3-pirrolidin-3-il-3-(4-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo (98 mg, 0,22 mmoles, preparado como en el Ejemplo 15, Etapas 1-3, omitiendo la separación quiral realizada en la Etapa 2) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (75 microL, 0,45 mmoles). Entonces, la reacción se calentó a 50 °C durante 4 h, momento en el que el análisis de CL-EM indicó reacción completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con agua, luego NaCl sat, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se redujo a vacío dando el producto en bruto. Éste se purificó (cartucho de SiO<sub>2</sub> previamente empaquetado de 4 g, 20 ml/min, gradiente de 0-100 % de EtOAc/hexanos durante 16 min) para recuperar el producto, 31 mg. EM (EI): 554,2 (M+H).

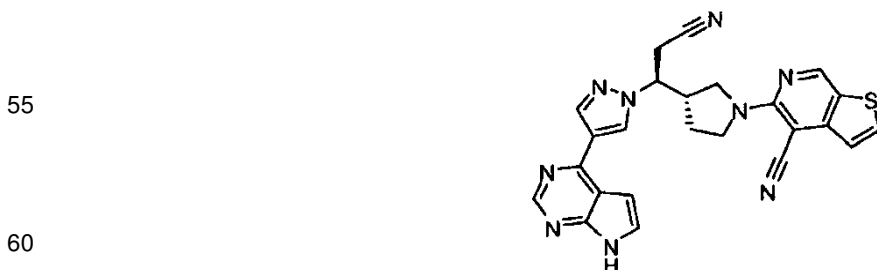
Etapa 2: Trifluoroacetato de 3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

5 A 3-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (31 mg, 0,056 mmoles) se añadió DCM (500 microL) y TFA (500 microL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se eliminaron los disolventes y se añadieron metanol (500 microL) y NH<sub>4</sub>OH (500 microL). Después de 30 min, el análisis de CL-EM indicó eliminación completa del grupo SEM. Los disolventes se eliminaron a vacío y el material residual se purificó por CL preparativa de fase inversa-EM en un sistema FractionLynx de Waters usando fraccionamiento dirigido a la masa (columna SunFire C18 de Waters, tamaño de partícula 5 microM, 19 x 100 mm, fase móvil A: agua (0,1 % de TFA), B: acetonitrilo (0,1 % de TFA), velocidad de flujo 30 ml/min, proporcionando el producto como una sal de TFA. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,61 (s a, 1H), 11,10 (s a, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,73 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,31 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,24 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,4-3,2 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 1,67 (m, 2H). EM (EI): 424,0 (M+H).

Esquema 3. La pirrolopiridina 1 se trató con sulfato de dimetilo para formar el producto intermedio 7-metoxi pirrolopiridina 2, que no se aisló, pero se hizo reaccionar directamente con el núcleo de pirrolidina 3 para dar el producto intermedio avanzado 4. El grupo protector SEM se eliminó en un procedimiento de dos etapas dando el objetivo 5 deseado.



Ejemplo 74. 5-((3S)-3-((1S)-2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-carbonitrilo



Etapa 1. 5-Clorotieno[2,3-c]piridin-4-carbonitrilo

65 A una mezcla de 3-tienilacetnitrilo (1,16 g, 9,42 mmoles), cloruro de fosforilo (10,1 g, 65,9 mmoles) se añadió DMF (2,2 ml, 28 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 2,5 h. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina



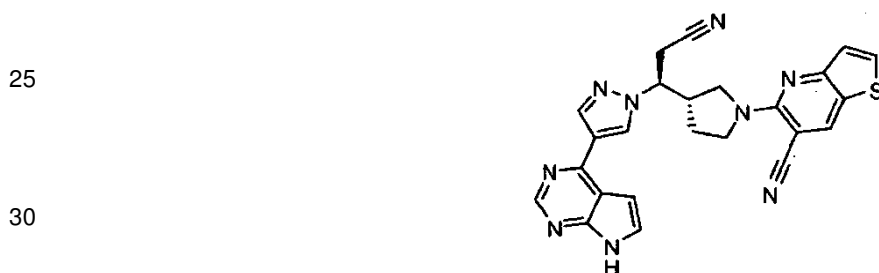
(1,28 g, 18,4 mmoles) en porciones y se agitó durante otros 20 min. La disolución de reacción se enfrió a TA y el precipitado resultante se filtró y se lavó con acetona dando el producto deseado como un sólido blanco (rendimiento del 26 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 194,9.

5 **Etapa 2. 5-((3S)-3-((1S)-2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-carbonitrilo**

10 Una mezcla de (3S)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (del Ejemplo 15, Etapa 3; 18 mg, 0,041 mmoles), 5-clorotieno[2,3-c]piridin-4-carbonitrilo (18 mg, 0,095 mmoles) y DIPEA (20 µl, 0,1 mmoles) en etanol (0,09 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 h. Se purificó por CL-EM (columna Sunfire C18 de 19 x 100 mm), eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de TFA, a velocidad de flujo 30 ml/min) dando 7 mg de sólido amarillo pálido (rendimiento del 30 %). CL-EM (M+1): 596,0.

15 El sólido amarillo pálido anterior (7 mg) se agitó en 0,5 ml de DCM y 0,5 ml de TFA durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se agitó en 50 µl de EDA y 1 ml de MeOH durante 1 h. La disolución de reacción se purificó por CL-EM (columna C18 19 x 100 mm) eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH a 30 ml/min) dando el producto deseado como un sólido blanco (1,6 mg, rendimiento del 8 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 466,1.

20 **Ejemplo 75. 5-((3S)-3-((1S)-2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo**



35 **Etapa 1. 3-Acetiltofeno-oxima**

A una disolución de 1-(3-tienil)etanol (1,49 g, 11,8 mmoles) en etanol (43 ml) y agua (13 ml) se añadieron secuencialmente clorhidrato de N-hidroxiamina (1,96 g, 28,2 mmoles) y acetato sódico (2,32 g, 28,3 mmoles). La disolución resultante se sometió a reflujo durante 1 h, luego se añadieron 100 ml de agua fría y el precipitado resultante se recogió dando el producto deseado como polvo blanco (816 mg, 49 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 142,0.

40 **Etapa 2. 5-Clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo**

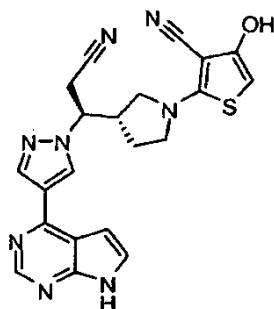
45 A una disolución de 3-acetiltofeno-oxima (0,816 g, 5,78 mmoles) en éter (20 ml) se añadió cloruro de fosforilo (5,2 ml, 56 mmoles) gota a gota a 10 °C durante 20 min. La mezcla resultante se agitó a 10 °C durante 2 h. Entonces se añadió gota a gota DMF (1,1 ml, 14,5 mmoles) y la mezcla se calentó hasta separar por ebullición el éter. El calentamiento continuó hasta que todo el éter se había eliminado y temperatura de la mezcla de reacción alcanzó 110 °C. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 1 h. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,800 g, 11,5 mmoles) en porciones durante 15 min y se agitó durante otros 20 min. La disolución de reacción se enfrió a TA y la mezcla resultante se vertió en una mezcla de 40 g de hielo y 60 g de agua con agitación. El precipitado amarillo que se formó se recogió por filtración y se secó dando el producto deseado (449 mg, 40 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 195,0.

50 **Etapa 3. 5-((3S)-3-((1S)-2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo**

55 Una mezcla de (3S)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (18 mg, 0,041 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3), 5-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (18 mg, 0,095 mmoles) y DIPEA (20 µl, 0,1 mmoles) en etanol (0,1 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 h. Se purificó por CL-EM (columna C18 de Sunfire 19 x 100 mm), eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de TFA, a velocidad de flujo 30 ml/min) dando 7 mg de sólido amarillo (rendimiento del 30 %). CL-EM (M+1): 596,2.

60 El sólido amarillo (7 mg) se agitó en 1 ml de DCM y 1 ml de TFA durante 1 h. Se concentró y el residuo se agitó en 50 µl de EDA y 1 ml de MeOH durante 1 h. La disolución de reacción se purificó por CL-EM (columna C18 19 x 100 mm) eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH a 30 ml/min) dando el producto deseado como un sólido blanco (2,0 mg, rendimiento del 10 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 466,0.

65 **Ejemplo 76. 2-((3S)-3-((1S)-2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-4-**

**hidroxitiofeno-3-carbonitrilo**

5

10

15 *Etapa 1. 2,4-Dibromo-3-metiltiofeno*

Una suspensión de cinc (1,94 g, 29,7 mmoles) en ácido acético (5,20 ml, 91,4 mmoles), agua (14,0 ml) y THF (2,0 ml) se llevó a un reflujo suave y luego el calor se eliminó. Entonces se añadió gota a gota 2,3,5-tribromo-4-metiltiofeno (de TCI; 10,0 g, 29,9 mmoles) en THF (1,0 ml) a una tasa tal que la mezcla de reacción se mantuvo en reflujo. Después de completarse la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante la noche y luego se enfrió a TA y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. La destilación del producto en bruto bajo alto vacío dio el producto deseado como líquido incoloro (4 g, 52 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,22 (s, 1H), 2,20 (s, 3H).

25 *Etapa 2. 2,9-Dibromo-3-(bromometil)tiofeno*

Una suspensión de 2,4-dibromo-3-metiltiofeno (1,89 g, 7,38 mmoles) y N-bromosuccinimida (1,42 g, 7,98 mmoles) y 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (de Aldrich 10,3 mg, 0,0626 mmoles) en tetracloruro de carbono (15,4 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h. La reacción suspensión se enfrió a RT. El precipitado se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de DCM. El filtrado se concentró dando un sólido. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

30

*Etapa 3. Acetato de (2,4-dibromo-3-tienil)metilo*

A una disolución de 2,4-dibromo-3-(bromometil)tiofeno (2,47 g, 7,38 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió acetato sódico (3,02 g, 36,9 mmoles). La mezcla se calentó a 110 °C durante 3 h. La disolución de reacción se enfrió a TA y se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo una vez. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (0 % al 10 % de acetato de etilo/hexanos) dando el producto deseado como un aceite transparente (1,89 g, 81 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,57 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,05 (s, 3H); CL-EM (M+Na)<sup>+</sup>: 336,7.

35

*Etapa 4. (2,4-Dibromo-3-tienil)metanol*

A una disolución de acetato de (2,4-dibromo-3-tienil)metilo (1,89 g, 6,02 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) y agua (10 ml) se añadió 50 % de NaOH en agua (50:50, agua:hidróxido sódico, 0,651 ml, 18,0 mmoles). La disolución resultante se agitó a TA durante la noche. La disolución de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 N y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo una vez. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (0 % al 15 % de acetato de etilo/hexanos) dando el producto deseado como un sólido blanco (1,46 g, 89 %). CL-EM (M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>: 254,9.

40

*Etapa 5. 2,4-Dibromotiofeno-3-carbaldehído*

A una disolución de (2,4-dibromo-3-tienil)metanol (1,46 g, 5,37 mmoles) en DCM (50 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (2,5 g, 5,9 mmoles). La disolución de reacción se agitó a TA durante 2 h. La disolución de reacción se diluyó con éter y NaHCO<sub>3</sub> saturado. Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo una vez. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío dando el producto deseado (1,45 g, 100 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

55

*Etapa 6. Óxido de 2,4-dibromotiofeno-3-carbaldehído*

A una disolución de 2,4-dibromotiofeno-3-carbaldehído (1,45 g, 5,37 mmoles) en etanol (19,5 ml) y agua (5,9 ml) se añadió clorhidrato de N-hidroxiamina (0,410 g, 5,91 mmoles) y acetato sódico (0,617 g, 7,52 mmoles) secuencialmente. La disolución resultante se sometió a reflujo durante 1 h. El disolvente orgánico se eliminó a vacío y la disolución se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió y se secó a vacío dando el producto deseado

60

65

como un sólido blanco (1,38 g, 90 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 285,8.

*Etapa 7. 2,4-Dibromotiofeno-3-carbonitrilo*

5 A una disolución de 2,4-dibromotiofeno-3-carbaldehído-oxima (1,37 g, 4,81 mmoles) en piridina (15 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,5 ml, 19 mmoles). Se calentó a 60 °C durante 2 h. La disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo y disolución saturada de CuSO<sub>4</sub>. La fase orgánica se lavó con CuSO<sub>4</sub> dos veces, seguido de disolución de HCl 1 N y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (0-10 % de acetato de etilo/hexanos) dando el producto deseado como un sólido blanco (1,18 g, 92 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,73 (s, 1H).

*Etapa 8. 4-Bromo-2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[1,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)tiofeno-3-carbonitrilo*

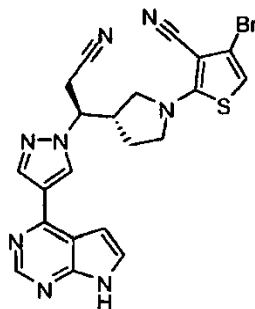
15 Una mezcla de (3S)-3-((3S)-pirrolidin-3-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (122 mg, 0,279 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3), 2,4-dibromotiofeno-3-carbonitrilo (83,0 mg, 0,311 mmoles) y DIPEA (53,4 μl, 0,307 mmoles) en tetrafluoroborato de 1-butil-3-metil-1H-imidazol-3-io (315 mg) se calentó a 120 °C durante 2 h. La disolución de reacción se enfrió a TA y se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con columna de gel de sílice dando el producto deseado como un sólido amarillo (88 mg, 50 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 623,0, 625,1.

*Etapa 9. 2-((3S)-3-((1S)-2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-4-hidroxitiofeno-3-carbonitrilo*

25 A una disolución de 4-bromo-2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)tiofeno-3-carbonitrilo (16,1 mg, 0,0258 mmoles) en DCM (0,50 ml) se añadió TFA (0,50 ml). La disolución de reacción se agitó a TA durante 2 h y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en metanol (1 ml) y se trató con (100 μl, 1,50 mmoles). La disolución de reacción se agitó durante 1 h y se diluyó con EDA-metanol y se purificó por CL-EM (columna C18 19 x 100 mm) eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH a 30 ml/min dando el producto deseado como un sólido blanco (5,7 mg, 51 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 431,1.

**Ejemplo 77. 4-Bromo-2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)tiofeno-3-carbonitrilo**

35



40

45

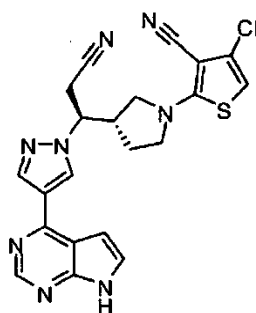
50 A una suspensión con agitación de 4-bromo-2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)tiofeno-3-carbonitrilo (del Ejemplo 76, Etapa 8; 24,2 mg, 0,039 mmoles) en acetonitrilo (0,2 ml) a TA se añadió trifluoruro-eterato de boro (12,3 μl, 0,097 mmoles). La disolución marrón clara resultante se agitó durante 2 h. La disolución de reacción se diluyó con metanol (0,5 ml) y se trató con EDA (50 μl, 0,75 mmoles). La disolución de reacción se agitó durante 1 h y se diluyó con metanol y se purificó con CL preparativa-EM (columna C18 19 x 100 mm) eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH a 30 ml/min dando el producto deseado (5,3 mg, 27 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,1 (s, 1H); 8,86 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 8,42 (s, 1H); 7,59 (d, 1H); 6,97 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 4,84 (m, 1H); 3,72-3,20 (m, 6H); 2,96 (m, 1H); 1,74 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 493,0, 495,0.

55

**Ejemplo 78. 4-Cloro-2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)tiofeno-3-carbonitrilo**

60

65



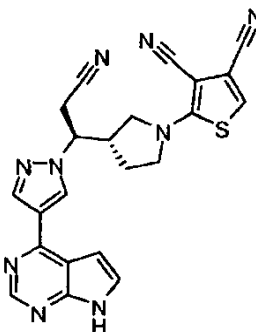
Etapa 1. 4-Cloro-2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)tiofeno-3-carbonitrilo

A una disolución de 4-bromo-2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)tiofeno-3-carbonitrilo (del Ejemplo 76, Etapa 8; 21 mg, 0,034 mmoles) en piridina (100  $\mu$ l) se añadió monoclóruo cuproso (16,7 mg, 0,168 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 120  $^{\circ}$ C durante la noche. La disolución de reacción se diluyó con metanol y se purificó con CL preparativa-EM (columna Sunfire C18 19 x 100 mm eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,1 % de TFA a 30 ml/min) dando el producto deseado (3,2 mg, 16 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 579,2.

Etapa 2. 4-Cloro-2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)tiofeno-3-carbonitrilo

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 77, usando 4-cloro-2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)tiofeno-3-carbonitrilo como material de partida. CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 449,1.

**Ejemplo 79. 2-((3S)-3-((1S)-2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)tiofeno-3,4-dicarbonitrilo**



Etapa 1. 2-((3S)-3-((1S)-2-Ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)tiofeno-3,4-dicarbonitrilo

A una disolución de 4-bromo-2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)tiofeno-3-carbonitrilo (del Ejemplo 76, Etapa 8; 30,0 mg, 0,0481 mmoles) en NMP (0,4 ml) se añadió cianuro de cinc (28,2 mg, 0,240 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (13,9 mg, 0,012 mmoles) y la disolución se lavó con nitrógeno. La disolución se calentó a 150  $^{\circ}$ C durante 15 min en un reactor de microondas. La disolución de reacción se diluyó con metanol y se purificó por CL preparativa-EM (columna C18 de Sunfire 19 x 100 mm eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,1 % de TFA a 30 ml/min) dando el producto deseado (8,3 mg, 30 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 570,2.

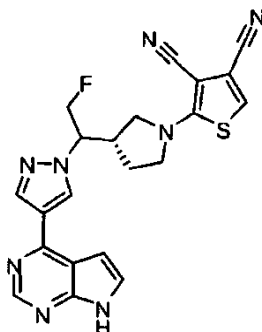
Etapa 2. 2-((3S)-3-((1S)-2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)tiofeno-3,4-dicarbonitrilo

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 77, usando 2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)tiofeno-3,4-dicarbonitrilo como material de partida. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12,06 (s, 1H); 8,81 (s, 1H); 8,62 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,54 (d, 1H); 6,92 (d, 1H); 4,80 (m, 1H); 3,69-3,16 (m, 6H); 2,96 (m, 1H); 1,72 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 440,1.

**Ejemplo 80. 2-((3S)-3-[[2-Fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)tiofeno-3,4-dicarbonitrilo**

5

10



15 **Etapa 1.** 4-Bromo-2-((3S)-3-{2-fluoro-1-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofeno-3-carbonitrilo

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 76, Etapa 8, usando 4-(1-{2-fluoro-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]etil}-1H-pirazol-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (del Ejemplo 70, Etapa 7) y 2,4-dibromotiofeno-3-carbonitrilo como material de partida. CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 616,2, 618,2.

20 **Etapa 2.** 2-((3S)-3-{2-Fluoro-1-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofeno-3,4-dicarbonitrilo

25 Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 79, Etapa 1, usando 4-bromo-2-((3S)-3-{2-fluoro-1-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofeno-3-carbonitrilo como material de partida. CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 563,2.

30 **Etapa 3.** 2-((3S)-3-{2-Fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofeno-3,4-dicarbonitrilo

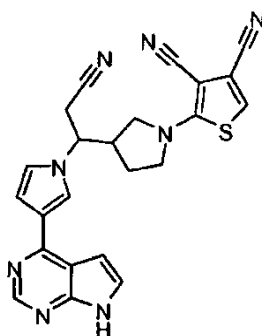
Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 77, usando 2-((3S)-3-{2-fluoro-1-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofeno-3,4-dicarbonitrilo como material de partida. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,73 (s, 1H); 8,61 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,53 (d, 1H); 6,91 (d, 1H); 4,97-4,69 (m, 3H); 3,73 (m, 1H); 3,55 (m, 1H); 3,45 (m, 2H); 2,94 (m, 1H); 1,72 (m, 2H) CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 433,1.

35 **Ejemplo 81.** 2-(3-{2-Ciano-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofeno-3,4-dicarbonitrilo (se aislaron dos enantiómeros)

40

45

50



55 **Etapa 1.** 4-Bromo-2-(3-{2-ciano-1-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofeno-3-carbonitrilo

Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 76, Etapa 8, usando 3-pirrolidin-3-il-3-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo (del Ejemplo 33, Etapa 3) y 2,4-dibromotiofeno-3-carbonitrilo como materiales de partida. CL-EM calculada para C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>BrN<sub>7</sub>OSSi (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 622,1, 624,1.

60 **Etapa 2.** 2-(3-{2-Ciano-1-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofeno-3,4-dicarbonitrilo

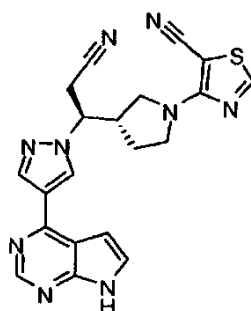
65 Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 79, Etapa 1, usando 4-bromo-2-(3-{2-ciano-1-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofeno-3-carbonitrilo como

material de partida. Este material se separó por HPLC quiral (Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 5 $\mu$ , 20 x 250 mm, eluyendo con 80 % de EtOH/hexanos, 8 ml/min) proporcionando el enantiómero 1 (primero en eluir) y enantiómero 2 (segundo en eluir). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 569,2.

5 *Etapa 3. 2-(3-{2-Ciano-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofeno-3,4-dicarbonitrilo (se aislaron dos enantiómeros)*

10 Cada enantiómero de la última etapa se desprotegió por separado agitando secuencialmente en una mezcla de 1:1 de TFA/DCM durante 1 h, eliminación de disolvente, luego agitación en metanol (1,5 ml) que contenía EDA (0,2 ml) durante 30 min. Se usó HPLC preparativa/CL (columna C18 (19 x 100 mm) eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) para purificar los productos. Enantiómero 1 CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 439,0; enantiómero 2 CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 439,1.

15 **Ejemplo 82. 4-((3S)-3-((1S)-2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo**



30 *Etapa 1. 2,4-Dicloro-1,3-tiazol-5-carbaldehído*

A una suspensión de 2,4-tiazolidindiona (10,0 g, 85,4 mmoles) en cloruro de fosforilo (48,0 ml, 515 mmoles) a 0 °C se añadió DMF (7,3 ml, 94 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Entonces, la mezcla se calentó a 85 °C durante 1 h antes de agitar a 115 °C durante 3,5 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se vertió cuidadosamente sobre hielo con agitación lenta. La fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (0 % al 20 % de acetato de etilo/hexanos) dando el producto deseado como un sólido blanquecino (8,1 g, 52 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9,92 (s, 1H); CL-EM (M+H-CO)<sup>+</sup>: 153,9

40 *Etapa 2. 2,4-Dicloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1,3-tiazol*

45 A una mezcla de 2,4-dicloro-1,3-tiazol-5-carbaldehído (4,0 g, 22 mmoles) y 1,2-etanodiol (3,6 ml, 64 mmoles) en tolueno anhidro (50 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,31 g, 1,6 mmoles). El matraz se ajustó con una trampa de Dean-Stark y la mezcla se calentó a reflujo durante 3,5 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con disolución al 10 % de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (0 % al 30 % de acetato de etilo/hexanos) dando el producto deseado como un aceite amarillo (4,17 g, 84 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,03 (s, 1H); 4,10 (m, 4H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 225,9.

50 *Etapa 3. 4-Cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1,3-tiazol*

55 A una disolución de 2,4-dicloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1,3-tiazol (1,0 g, 4,4 mmoles) en THF (20 ml) a -78 °C se añadió 2,5 M de n-butil-litio en hexano (2,28 ml, 5,69 mmoles) gota a gota. La disolución oscura resultante se agitó a -78 °C durante 75 min. La reacción se inactivó con agua y luego se vertió en salmuera. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (0 % al 30 % de acetato de etilo/hexano) dando el producto deseado como un aceite amarillo (770 mg, 91 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,74 (s, 1H), 6,18 (s, 1H); 4,10 (m, 4H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 191,9.

60 *Etapa 4. 4-Cloro-1,3-tiazol-5-carbaldehído*

65 A una disolución de 4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1,3-tiazol (0,75 g, 3,9 mmoles) en THF (10 ml) se añadió 5,0 M de disolución de HCl en agua (2 ml, 10 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución de reacción se vertió en salmuera y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron

dando el producto deseado como un sólido blanquecino (0,53 g, 92 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,16 (s, 1H), 9,03 (s, 1H).

*Etapa 5. 4-Cloro-1,3-tiazol-5-carbaldehído-oxima*

5 A una disolución con agitación de bicarbonato sódico (0,17 g, 2,0 mmoles) en agua (6,4 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,14 g, 2,0 mmoles) en porciones. A la mezcla se añadió una disolución de 4-cloro-1,3-tiazol-5-carbaldehído (0,30 g, 2,0 mmoles) en etanol (2,0 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La disolución de reacción se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió y se secó a vacío dando el producto deseado como un sólido blanco (0,25 g, 76 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,02 (s, 1H), 7,83 (s, 1H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 162,9.

*Etapa 6. 4-Cloro-1,3-tiazol-5-carbonitrilo*

15 Una mezcla de 4-cloro-1,3-tiazol-5-carbaldehído-oxima (0,24 g, 1,5 mmoles) y anhídrido acético (1,2 ml, 13 mmoles) se calentó a 140 °C durante 3 h. La mezcla se concentró a vacío dando un sólido marrón (65 mg, 30 %). El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

*Etapa 7. 4-(3-{2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (enantiómero individual)*

20 Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 74, Etapa 2, usando (3S)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (del Ejemplo 15, Etapa 3) y 4-cloro-1,3-tiazol-5-carbonitrilo como materiales de partida. CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 416,1.

25 **Ejemplo 83. 5-(3-{2-Fluoro-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo (enantiómero individual)**



*Etapa 1. 3-[(E)-2-Fluoro-2-(fenilsulfonil)vinil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo*

45 A una mezcla de 3-[2-fluoro-1-hidroxi-2-(fenilsulfonil)etil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (sintetizada según el procedimiento del Ejemplo 70 Etapa 3, usando 3-formilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como material de partida, 0,53 g, 1,4 mmoles) y trietilamina (0,80 ml, 5,7 mmoles) en DCM (7,0 ml) a 0 °C se añadió cloruro de metanosulfonilo (132 μl, 1,70 mmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se calentó a temperatura ambiente. Después de 4 h se añadió otra porción de trietilamina (2,0 eq) y se agitó durante la noche. La disolución de reacción se diluyó con salmuera y la fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (0 % al 40 % de acetato de etilo/hexanos) dando el producto deseado (350 mg, 69 %). CL-EM (M+Na)<sup>+</sup>: 378,1.

*Etapa 2. 3-{2-Fluoro-2-(fenilsulfonil)-1-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo*

55 A una mezcla de 4-(1H-pirrol-3-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (del Ejemplo 33, Etapa 1; 0,33 g, 1,0 mmoles) y 3-[(E)-2-fluoro-2-(fenilsulfonil)vinil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,35 g, 0,98 mmoles) en acetonitrilo (6,0 ml) se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (180 μl, 1,2 mmoles) y la disolución de reacción se agitó a 65 °C durante 36 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (0 % al 50 % de acetato de etilo/hexanos) dando el producto deseado como dos diastereómeros 1:1 (134 mg, 20 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 670,3.

*Etapa 3. 3-{2-Fluoro-1-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo*

65 Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 70, Etapa 4, usando de 3-{2-fluoro-2-(fenilsulfonil)-1-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

como material de partida. Se aislaron dos diastereómeros usando columna de gel de sílice eluyendo con 5-60 % de acetato de etilo/hexanos. CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 530,1.

**Etapa 4.** 4-[1-(2-Fluoro-1-pirrolidin-3-iletil)-1H-pirrol-3-il]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A una disolución de 3-{2-fluoro-1-[3-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (104 mg, 0,196 mmoles) en DCM (0,5 ml) se añadió 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,5 ml, 2,0 mmoles). La disolución de reacción se agitó a TA durante 90 min. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución 1,0 N de NaOH. La acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron dando el producto deseado como una goma pegajosa marrón (86 mg, 100 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 430,1.

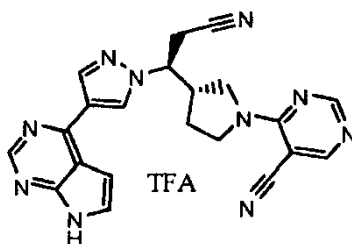
**Etapa 5.** 5-(3-{2-Fluoro-1-[3-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo

A una mezcla de 4-[1-(2-fluoro-1-pirrolidin-3-iletil)-1H-pirrol-3-il]-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (diastereómero 2 de la Etapa 3) (54 mg, 0,12 mmoles) y 5-bromo-1,3-tiazol-4-carbonitrilo (29,5 mg, 0,156 mmoles) se añadió tetrafluoroborato de 1-butil-3-metil-1H-imidazol-3-ilo (0,2 ml) y DIPEA (32,4 μl, 0,186 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 3 h, luego se enfrió a temperatura ambiente. La disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se diluyó con metanol y se purificó por CL preparativa-EM (columna C18 (19 x 100 mm) eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) dando el producto deseado (20 mg, 28 %). Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral (Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 5μ, 20 x 250 mm, 20 % de EtOH/hexanos, 12 ml/min). Se recogió el enantiómero 1 deseado (primero en eluir) (12,7 mg, 18 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 538,2. Se recogió otro enantiómero 2 (segundo en eluir) (6,2 mg, 9 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 538,2.

**Etapa 6.** 5-(3-{2-Fluoro-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo (enantiómero individual)

El enantiómero 1 deseado (de la Etapa 5) se trató con 1:1 de TFA/DCM durante 1 h, se concentró de nuevo y se agitó en una disolución de metanol (1 ml) que contenía 0,2 ml de EDA durante 30 min. El producto se purificó mediante CL preparativa-EM (columna C18 (19 x 100 mm) eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) dando el producto deseado. CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 408,1.

**Ejemplo 84.** Trifluoroacetato de 4-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo



**Etapa 1:** (3S)-3-[(3S)-1-(5-Yodopirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

Se mezcló (3S)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (60,0 mg, 0,1371 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) con 4-cloro-5-yodopirimidina (documento WO 2008/079965; 48,35 mg, 0,2011 mmoles) y DIPEA (36,0 μl, 0,2067 mmoles) y se disolvió en NMP (0,40 ml). La reacción se calentó a 130 °C durante 2 h, momento en el que el análisis de CL-EM mostró principalmente el producto. El residuo se purificó sobre CL preparativa dando el producto. Éste se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> saturado y el extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se arrastró a vacío y se llevó a la siguiente reacción. EM (EI): 642 (M+H)

**Etapa 2:** 4-((S)-3-((S)-2-Ciano-1-(4-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)etil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo

En un matraz redondo de 1 boca, 3-[1-(5-yodopirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (32,0 mg, 0,0499 mmoles) se disolvió en DMF (0,3 ml) y se añadió cianuro de cinc (17,6 mg, 0,150 mmoles). La reacción se desgasificó, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (11,5 mg, 0,00998 mmoles) y se calentó a 100 °C durante 4 h, momento en el que

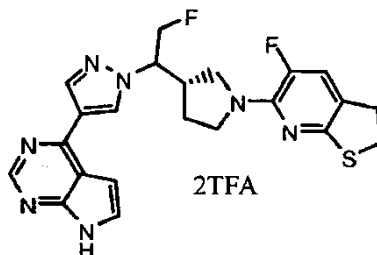


el análisis de CL-EM mostró que principalmente había producto. La reacción se filtró y el producto se purificó por CL preparativa. EM (EI): 541 (M+H).

5 *Etapa 3: Trifluoroacetato de 4-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo*

El producto de la Etapa 2 se desprotegió (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA; MeOH/NH<sub>4</sub>OH) como en el Ejemplo 1 y el producto se purificó por CL (procedimiento de ACN/agua/TFA como en el Ejemplo 5). EM (EI): 411 (M+H).

10 **Ejemplo 85. Bis(trifluoroacetato) de 4-(1-{2-fluoro-1-[(3S)-1-(5-fluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]etil}-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina**



*Etapa 1: 3-[(E)-2-Etoxivinil]-2,5,6-trifluoropiridina*

25 En un matraz redondo de 1 boca, 3-cloro-2,5,6-trifluoropiridina (de Lancaster Synthesis Inc.; 1,0 g, 5,97 mmoles) se disolvió en tolueno (6,7 ml) con (2-etoxietenil)tri-n-butilestaño (de Synthony Corporation; 2,01 g, 5,57 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (348,0 mg, 0,3012 mmoles) y se desgasificó. La reacción se calentó a reflujo durante 4 h, momento después del cual el análisis por CCF mostró que la mayoría del material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía usando 3 % de EtOAc/hexanos dando 3-[(E)-2-etoxivinil]-2,5,6-trifluoropiridina contaminada con algo de cloruro de butilestaño. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,41 (m, 1H), 6,40 (dd, 1H), 5,35 (dd, 1H), 4,10 (q, 2H), 1,30 (t, 3H).

30

*Etapa 2: 1-Etoxi-2-(2,5,6-trifluoropiridin-3-il)etanol*

35 La 3-[(E)-2-etoxivinil]-2,5,6-trifluoropiridina de la Etapa 1 en THF (26,6 ml) y 5,0 M de HCl en agua (17 ml, 83 mmoles) se añadió y se agitó a 25 °C durante 20 h, momento en el que el análisis por CCF de una muestra procesada (EtOAc/NaHCO<sub>3</sub>) mostró la ausencia de material de partida. La reacción se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> y se repartió entre éter y agua y el extracto de éter se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se arrastró a vacío. El análisis de RMN no mostró picos de aldehído y estuvo de acuerdo con el etilhemiacetal 1-etoxi-2-(2,5,6-trifluoropiridin-3-il)etanol. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 30 % de éter/hexanos dando el producto (0,75 g, 61 % para las dos etapas). El análisis de HPLC mostró un pico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,72 (m, 1H), 5,42 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,70-3,85 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,22 (m, 3H).

40

45 *Etapa 3: 2-(2,5,6-Trifluoropiridin-3-il)etanol*

En un tubo cerrado de 10 ml 1-etoxi-2-(2,5,6-trifluoropiridin-3-il)etanol (250,0 mg, 1,130 mmoles) se disolvió en THF (10,0 ml) y se añadió 1,0 M de HCl en agua (5,0 ml, 5,0 mmoles). La reacción se calentó a 75 °C durante 90 min y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con éter. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el análisis de RMN del bruto indicó que era el aldehído hidratado 2-(2,5,6-trifluoropiridin-3-il)etano-1,1-diol.

50

En un tubo cerrado de 10 ml el 2-(2,5,6-trifluoropiridin-3-il)etano-1,1-diol en bruto (138,0 mg, 0,7146 mmoles) se disolvió en alcohol isopropílico (6,0 ml) y se añadió tetrahidrobórato de sodio (16,22 mg, 0,4287 mmoles). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con éter. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice dando 2-(2,5,6-trifluoropiridin-3-il)etanol (80 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,90 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 2,80 (m, 2H).

55

*Etapa 4: Etanoato de S-[1-(2,5,6-trifluoropiridin-3-il)etilo]*

60 En un matraz redondo de 1 boca, 2-(2,5,6-trifluoropiridin-3-il)etanol (0,520 g, 2,94 mmoles) se disolvió en THF (13,0 ml) con trifenilfosfina (0,770 g, 2,94 mmoles). La disolución se enfrió a 0 °C, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,578 ml, 2,94 mmoles) y 10 min después se añadió ácido tioacético (0,210 ml, 2,94 mmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 60 min. La CCF, CL y CL-EM mostró ~50 % de conversión en el producto. La reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se repartió entre EtOAc y agua y el extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se arrastró a vacío. La reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 2 % de EtOAc/hexanos dando el producto contaminado con una pequeña cantidad de impurezas (0,30 g).

65

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,60 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,30 (s, 3H).

*Etapa 5: 5,6-Difluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina*

5 En un matraz redondo de 1 boca, etanotioato de S-[2-(2,5,6-trifluoropiridin-3-il)etil] (190,0 mg, 0,80773 mmoles) se disolvió en THF (30,0 ml) y agua (30,0 ml) y se desgasificó. A la reacción se añadió 1,0 M de hidróxido sódico en agua (7,0 ml) y se agitó a 25 °C durante 1 h, momento en el que el análisis de CL-EM mostró principalmente 2-(2,5,6-trifluoropiridin-3-il)etanotiol. La reacción se agitó durante 2 días, momento en el que el análisis de CL-EM mostró disulfuro, y algún producto. La mezcla de reacción se repartió entre éter y agua y el extracto de éter se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se arrastró a vacío. Entonces se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 3 % de EtOAc/hexanos dando el producto (13 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,29 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,25 (m, 2H).

15 *Etapa 6: 4-(1-{2-Fluoro-1-[(3S)-1-(5-fluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]etil}-1H-pirazol-4-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina*

Se mezcló 4-(1-{2-fluoro-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]etil}-1H-pirazol-4-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (del Ejemplo 70, Etapa 7; 31,58 mg, 0,073332 mmoles) con 5,6-difluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina (12,7 mg, 0,0733 mmoles) y DIPEA (21,88 µl, 0,1256 mmoles) y se disolvió en NMP (0,24 ml). La reacción se calentó a 130 °C durante 5 h, momento en el que el análisis de CL-EM mostró algún producto presente. El producto se purificó por CL (procedimiento de ACN/TFA/agua como en el Ejemplo 5) dando el material purificado. EM (EI): 584 (M+H).

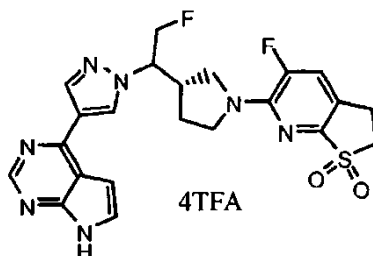
25 *Etapa 7: Bis(trifluoroacetato) de 4-(1-{2-fluoro-1-[(3S)-1-(5-fluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]etil}-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina*

Se desprotegió 4-(1-{2-fluoro-1-[(3S)-1-(5-fluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]etil}-1H-pirazol-4-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; MeOH/NH<sub>4</sub>OH) como en el Ejemplo 1 y el compuesto desprotegido se purificó sobre CL preparativa (procedimiento de ACN/TFA como en el Ejemplo 5) dando el producto. EM (EI): 454 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,92 (m, 1H), 8,86 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,80 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 1,80 (m, 2H).

35 **Ejemplo 86. Tetraquis(trifluoroacetato) de 4-(1-{2-fluoro-1-[(3S)-1-(5-fluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]etil}-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina**

35

40



45

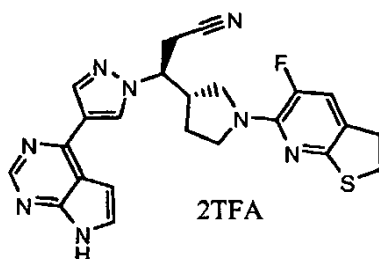
En un matraz redondo de 1 boca, bis(trifluoroacetato) de 4-(1-{2-fluoro-1-[(3S)-1-(5-fluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]etil}-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (del Ejemplo 85; 3,0 mg, 0,0044 mmoles) se disolvió en metanol (1,0 ml) y se añadió agua (0,30 ml). A la reacción se añadió Oxone® (5,4 mg, 0,0088 mmoles) y se agitó a 25 °C durante la noche, momento en el que el análisis de CL-EM mostró principalmente sulfona y sulfona oxidada en exceso. La reacción se filtró y el producto se purificó por CL preparativa (procedimiento de ACN/TFA como en el Ejemplo 5) dando tetraquis(trifluoroacetato) de 4-(1-{2-fluoro-1-[(3S)-1-(5-fluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]etil}-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. EM (EI) 486 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,2 (s a, 1H), δ 8,82 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,80 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 1,65 (m, 2H).

55

60

65

**Ejemplo 87. Bis(trifluoroacetato) de (3S)-3-[(3S)-1-(5-fluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo**



5  
10 *Etapa 1: Metanosulfonato de but-3-in-1-ilo*

15 En un matraz redondo de 1 boca, 3-butin-1-ol (0,50 ml, 6,6 mmoles) se disolvió en DCM (7,0 ml) y se añadió DIPEA (1,6 ml, 9,2 mmoles) y se enfrió a 0 °C. A la reacción se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,61 ml, 7,9 mmoles) y se agitó a 0 °C durante 1 h, momento en el que el análisis por CCF mostró ausencia del material de partida. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua y el extracto de EtOAc se lavó con agua, HCl 1 N, NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se arrastró a vacío. El metanosulfonato de but-3-in-1-ilo resultante se usó en la siguiente reacción sin purificación. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,52 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,05 (M, 1H).

20 *Etapa 2: Etanotioato de S-but-3-in-1-ilo*

25 En un matraz redondo de 1 boca, carbonato de cesio (0,57 g, 1,8 mmoles) se disolvió en metanol (5,0 ml, 123 mmoles) y se añadió ácido tioacético (0,241 ml, 3,37 mmoles). La reacción se agitó durante 30 min y se añadió metanosulfonato de but-3-in-1-ilo (0,50 g, 3,4 mmoles) en metanol (4,0 ml) y se agitó a 25 °C durante la noche, momento en el que el análisis por CCF mostró material de partida y producto. La reacción se evaporó a sequedad y se añadió DMF (5,0 ml) y se agitó a 25 °C durante la noche, momento en el que el análisis por CCF no mostró material de partida. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua y el extracto de EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se arrastró a vacío. Se usó en la siguiente reacción sin purificación. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,01 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,02 (M, 1H).

30 *Etapa 2a: 2-Cloro-5-fluoro-4-[(4-metoxibencil)oxi]pirimidina*

35 En un matraz redondo de 1 boca 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (de Frontier Scientific, Inc.; 0,80 g, 4,8 mmoles) se mezcló con hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0,23 g, 5,7 mmoles) y se secó. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió THF (9,0 ml), seguido de 4-metoxibencenometanol (0,60 ml, 4,8 mmoles). La reacción se agitó a 25 °C durante la noche. Entonces se repartió entre EtOAc y agua y el extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se arrastró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 5 % de EtOAc/hexanos dando el producto (1,2 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,20 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 5,42 (s, 2H), 3,80 (s, 3H).

40 *Etapa 3: 2-(But-3-in-1-iltio)-5-fluoropirimidin-4-ol*

45 En un matraz redondo de 1 boca, etanotioato de S-but-3-in-1-ilo (0,69 g, 5,4 mmoles) se disolvió en DMF (4,0 ml) con 2-cloro-5-fluoro-4-[(4-metoxibencil)oxi]pirimidina (1,4 g, 5,4 mmoles) e hidróxido de litio (0,259 g, 10,8 mmoles) y se añadió agua (0,5 ml) y se agitó a 60 °C durante la noche, momento en el que el HPLC análisis y el análisis de CL-EM mostró producto desbencilado y material de partida. La reacción continuó durante 24 h sin gran cambio. Entonces se repartió entre EtOAc y agua y el extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se arrastró a vacío. El extracto orgánico no contuvo ningún producto. La fase acuosa se evaporó a sequedad y se lavó con metanol y se filtró. El lavado de metanol se evaporó y se purificó por cromatografía usando 1:1 de EtOAc/hexanos y EtOAc como eluyente dando el producto 2-(but-3-in-1-iltio)-5-fluoropirimidin-4-ol (0,2 g). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,90 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,35 (m, 1H).

50 *Etapa 4: 5-Fluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ol*

55 En un tubo cerrado de 10 ml, 2-(but-3-in-1-iltio)-5-fluoropirimidin-4-ol (185 mg, 0,931 mmoles) se disolvió en NMP (1,0 ml) y se calentó a 200 °C durante 3 h, momento en el que el análisis de CL-EM mostró principalmente producto. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa dando 5-fluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ol (81 mg). CL-EM: 172(M+1). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,36 (d, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,16 (m, 2H).

60 *Etapa 5: Trifluorometanosulfonato de 5-fluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo*

65 Se disolvió 5-fluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ol (40,0 mg, 0,234 mmoles) en DCM (1,72 ml) y se añadió trietilamina (48,85 μl, 0,3505 mmoles), la disolución se enfrió a 0 °C y se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (0,1043 g, 0,2921 mmoles). La reacción se agitó a 25 °C durante 48 h, momento

en el que el análisis de CL-EM mostró ausencia de material de partida. La reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 20 % de EtOAc/hexanos dando el producto trifluorometanosulfonato de 5-fluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo contaminado con una pequeña cantidad de reactivo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,55 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,30 (m, 2H).

5 *Etapa 6: (3S)-3-[(3S)-1-(5-Fluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo*

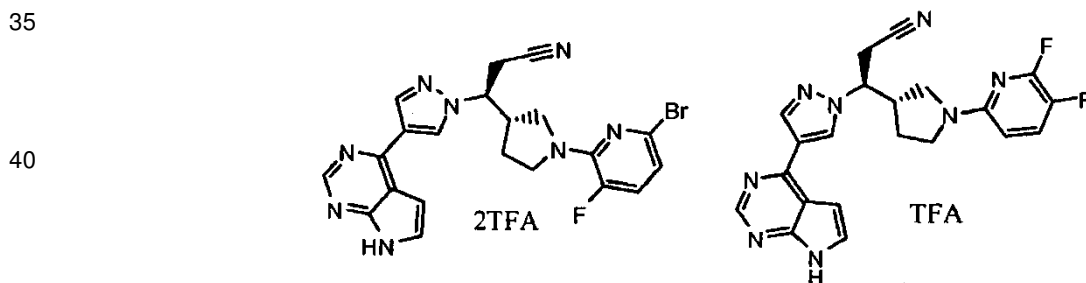
10 En un tubo cerrado de 10 ml, (3S)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,08246 g, 0,1884 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) se mezcló con trifluorometanosulfonato de 5-fluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo (0,067 g, 0,22 mmoles) en NMP (0,24 ml) con DIPEA (21,88 µl, 0,1256 mmoles) y se calentó a 130 °C durante 2 h, momento en el que el análisis de CL-EM mostró principalmente producto. El producto se purificó por CL (procedimiento de ACN/TFA/agua como en el Ejemplo 5) dando (3S)-3-[(3S)-1-(5-fluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo. EM (EI):591 (M+1).

15 *Etapa 7: Bis(trifluoroacetato) de (3S)-3-[(3S)-1-(5-fluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo*

20 Se desprotegió (3S)-3-[(3S)-1-(5-fluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; MeOH/NH<sub>4</sub>OH) como en el Ejemplo 1, y el compuesto desprotegido se purificó sobre CL preparativa (procedimiento de ACN/TFA/agua como en el Ejemplo 5) dando el producto bis(trifluoroacetato) de (3S)-3-[(3S)-1-(5-fluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo. Espec de masas (EI):461 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,00 (s, 1H), 8,90 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,40-3,60 (m, 2H), 3,20-3,40 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 1,80 (m, 2H).

30 **Ejemplo 88. Bis(trifluoroacetato) de (3S)-3-[(3S)-1-(6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo y**

**Ejemplo 89. Trifluoroacetato de (3S)-3-[(3S)-1-(5,6-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo**



*Etapa 1: 2,3-Difluoro-6-hidrazinopiridina*

50 En un matraz redondo de 1 boca, 2,3,6-trifluoropiridina (de Alfa Aesar; 0,40 ml, 4,5 mmoles) se disolvió en THF (5,0 ml) y se añadió hidracina hidratada (0,44 ml, 9,012 mmoles) y se agitó a 25 °C durante la noche y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad proporcionando 2,3-difluoro-6-hidrazinopiridina que se usó en la siguiente reacción sin purificación.

*Etapa 2: 6-Bromo-2,3-difluoropiridina*

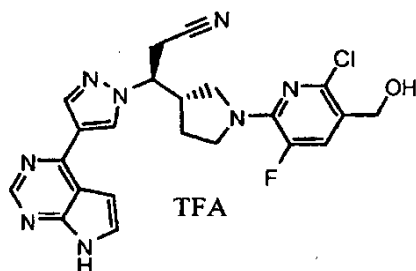
55 En un matraz redondo de 1 boca, 2,3-difluoro-6-hidrazinopiridina (0,65 g, 4,5 mmoles) se suspendió en clorofórmico (5,0 ml) y se añadió gota a gota bromo (0,46 ml, 9,0 mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante 3 h con una trampa de ácido y se inactivó con NaHSO<sub>3</sub> y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub>. Entonces se repartió entre éter y agua y el extracto de éter se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se arrastró a vacío. El análisis de RMN de la mezcla en bruto indicó que consistió en una mezcla 2:1 de 6-bromo-2,3-difluoropiridina y 2,3-dibromo-5,6-difluoropiridina. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 5 % de éter/hexanos dando el producto. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,55 (m, 1H), 6,90 (m, 1H).

65 *Etapa 3: Trifluoroacetato de (3S)-3-[(3S)-1-(6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo y*

*Trifluoroacetato de (3S)-3-[(3S)-1-(5,6-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-*

*1-il]propanonitrilo*

Se mezcló (3S)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (100,0 mg, 0,22851 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) con 6-bromo-2,3-difluoropiridina (53,2 mg, 0,27421 mmoles) y DIPEA (50,0 µl, 0,2870 mmoles) y se disolvió en NMP (0,62 ml). La reacción se calentó a 130 °C durante 2 h, momento en el que el análisis de CL-EM mostró principalmente los dos productos (3S)-3-[(3S)-1-(6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo. La mezcla de reacción se purificó por CL preparativa (procedimiento de ACN/TFA/agua como en el Ejemplo 5) dando los dos compuestos: (3S)-3-[(3S)-1-(6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo y (3S)-3-[(3S)-1-(5,6-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo que se desprotegeron (TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; MeOH/NH<sub>4</sub>OH) como en el Ejemplo 1, y los compuestos desprotegidos se purificaron sobre CL preparativa (procedimiento de ACN/TFA como en el Ejemplo 5) dando (3S)-3-[(3S)-1-(5,6-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo como la sal de TFA {m/z: 421 (M+1)}. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,95 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,04 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 1,80 (m, 2H)} y (3S)-3-[(3S)-1-(6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo como la sal de bis-TFA {m/z: 482, 484 (M+1)}. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,00 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,39 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,20-3,50 (m, 5H), 3,04 (m, 1H), 1,85 (m, 2H)}.

**Ejemplo 90. Trifluoroacetato de (3S)-3-[(3S)-1-[6-cloro-3-fluoro-5-(hidroximetil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo***Etapa 1: (2,6-Dicloro-5-fluoropiridin-3-il)metanol*

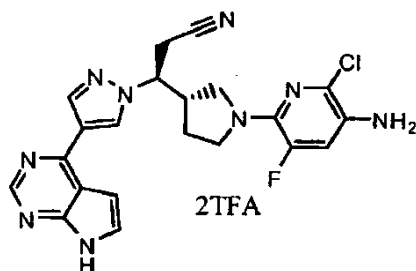
Una disolución de ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico (de Aldrich; 0,50 g, 2,4 mmoles) en THF (10,0 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente 1,0 M de borano en THF (2,8 ml), la reacción se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante la noche. El análisis de CL-EM de la mezcla de reacción mostró material de partida presente y se añadió 1,0 M de borano en THF (1,50 ml) y se agitó a 25 °C durante la noche, momento en el que el análisis de CL-EM mostró principalmente producto. La reacción se inactivó con agua y HCl 1 N y se repartió entre EtOAc y agua y el extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se arrastró a vacío dando (2,6-dicloro-5-fluoropiridin-3-il)metanol. Se usó en la siguiente reacción sin purificación. m/z 197 (M+1)

*Etapa 2: (3S)-3-[(3S)-1-[6-Cloro-3-fluoro-5-(hidroximetil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo*

Se mezcló (3S)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (52,0 mg, 0,1188 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) con (2,6-dicloro-5-fluoropiridin-3-il)metanol (62,0 mg, 0,316 mmoles) y DIPEA (25,0 µl, 0,1435 mmoles) y se disolvió en NMP (0,31 ml). La reacción se calentó a 130 °C durante 2 h, momento en el que el análisis de CL-EM mostró algún producto. Éste se purificó por CL (procedimiento de ACN/TFA/agua como en el Ejemplo 5) dando el producto (3S)-3-[(3S)-1-[6-cloro-3-fluoro-5-(hidroximetil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo.

*Etapa 3: Trifluoroacetato de (3S)-3-[(3S)-1-[6-cloro-3-fluoro-5-(hidroximetil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo*

Se desprotegió (3S)-3-[(3S)-1-[6-cloro-3-fluoro-5-(hidroximetil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; MeOH/NH<sub>4</sub>OH) como en el Ejemplo 1, y el compuesto desprotegido se purificó sobre CL preparativa (procedimiento de ACN/TFA como en el Ejemplo 5) dando trifluoroacetato de (3S)-3-[(3S)-1-[6-cloro-3-fluoro-5-(hidroximetil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo. EM (EI): 466(M+1). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,95 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,90-4,00 (m, 7H), 1,80 (m, 2H).

**Ejemplo 91. Bis(trifluoroacetato) de (S)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-((S)-1-(5-amino-6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il)propanonitrilo**

**Etapa 1: Trifluoroacetato de ácido 2-cloro-6-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-5-fluoronicotínico**

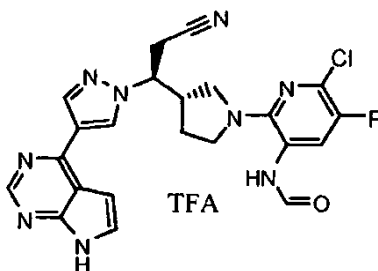
Se mezcló (3S)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (250,0 mg, 0,57128 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) con ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico (167,95 mg, 0,79979 mmoles) y DIPEA (125,0 µl, 0,7176 mmoles) y se disolvió en NMP (1,5 ml). La reacción se calentó a 130 °C durante 3 h, momento en el que el análisis de CL-EM mostró principalmente producto en una mezcla regiomérica ~5:1. Se purificó por CL preparativa como en el Ejemplo 5 dando el producto trifluoroacetato de ácido 2-cloro-6-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-5-fluoronicotínico (248 mg).

**Etapa 2: (3S)-3-[(3S)-1-(5-Amino-6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo**

En un matraz redondo de 1 boca, ácido 2-cloro-6-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-5-fluoronicotínico (50,0 mg, 0,08181 mmoles) se disolvió en THF (1,0 ml) y se añadió trietilamina (30,0 µl, 0,2152 mmoles), seguido de azida difenilfosfónica (19,39 µl, 0,090 mmoles). La reacción se agitó a 25 °C durante 3 h, momento en el que el análisis de CL-EM mostró principalmente el producto intermedio de isocianato: (3S)-3-[(3S)-1-(6-cloro-3-fluoro-5-isocianatopiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo. A la mezcla de reacción se añadió agua (150,0 µl, 8,3263 mmoles) y se calentó a reflujo durante 2 h, momento en el que el análisis de CL-EM mostró principalmente la amina (3S)-3-[(3S)-1-(5-amino-6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo. El producto se purificó por CL preparativa (procedimiento de ACN/TFA/agua como en el Ejemplo 5) y se llevó a la etapa de desprotección. EM (EI): 582 (M+1).

**Etapa 3: Bis(trifluoroacetato) de 3-[(3S)-1-(5-amino-6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo**

Se desprotegió (3S)-3-[(3S)-1-(5-amino-6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; MeOH/NH<sub>4</sub>OH) como en el Ejemplo 1, y el compuesto desprotegido se purificó sobre CL preparativa (procedimiento de ACN/TFA como en el Ejemplo 5) dando el producto bis(trifluoroacetato) de 3-[(3S)-1-(5-amino-6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo. EM (EI): 452 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,00 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,20-3,50 (m, 5H), 3,00 (m, 1H), 1,85 (m, 2H). También se aisló la amina isomérica bis(trifluoroacetato) de (3S)-3-[(3S)-1-(3-amino-6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo. EM (EI): 452 (M+1).

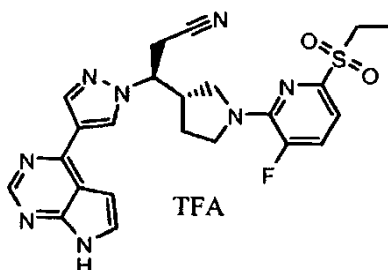
**Ejemplo 92. Trifluoroacetato de N-(2-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)formamida**

En un matraz redondo de 1 boca, ácido 2-cloro-6-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-5-fluoronicotínico (del Ejemplo 91, Etapa 1; 200,0 mg, 0,32726 mmoles) se disolvió en THF (4,5 ml) y se añadió trietilamina (120,0 µl, 0,8610 mmoles), seguido de azida difenilfosfónica (77,58 µl, 0,36 mmoles). La reacción se agitó a 25 °C durante 3 h, momento en el que el análisis de CL-EM mostró principalmente el producto intermedio de isocianato.

La reacción se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 30 min, momento en el que el análisis de CL-EM mostró principalmente formamida y algún subproducto declorado. Éste se purificó por CL (procedimiento de ACN/TFA/agua como en el Ejemplo 5) y se desprotegió como en el Ejemplo 1, y se purificó por CL preparativa (procedimiento de ACN/TFA/agua como en el Ejemplo 5) dando ambos regiómeros de amida.

Trifluoroacetato de N-[2-cloro-6-((3S)-3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il]formamida EM (EI): 481 (M+1), RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,95 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,90-4,00 (m, 7H), 1,80 (m, 2H); y trifluoroacetato de N-[6-cloro-2-((3S)-3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-5-fluoropiridin-3-il]formamida EM (EI): 481 (M+1).

**Ejemplo 93. Trifluoroacetato de (3S)-3-((3S)-1-[6-(etilsulfonyl)-3-fluoropiridin-2-il]pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo**



*Etapa 1: 6-(Etilsulfonyl)-2,3-difluoropiridina*

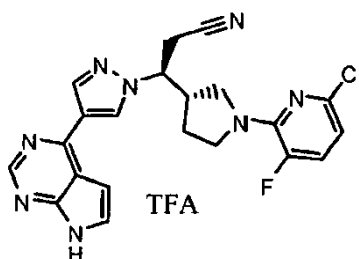
En un vial, 2,3,6-trifluoropiridina (0,1 ml, 1,13 mmoles) se disolvió en THF (2,0 ml) y se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0,050 g, 1,2 mmoles) y se enfrió a 0 °C. Se añadió etanotiol (0,077 g, 1,2 mmoles) y se agitó a 25 °C durante 16 h y se evaporó a sequedad dando 6-(etiltio)-2,3-difluoropiridina.

Ésta se disolvió en metanol (10,0 ml) y se añadió agua (5,0 ml) y Oxone® (1,38 g, 2,25 mmoles) y se agitó a 25 °C durante 16 h. Entonces la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua y el extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se arrastró a vacío. El análisis de CL-EM mostró principalmente producto. EM (EI): 207 (M+1).

*Etapa 2: Trifluoroacetato de (3S)-3-((3S)-1-[6-(etilsulfonyl)-3-fluoropiridin-2-il]pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo*

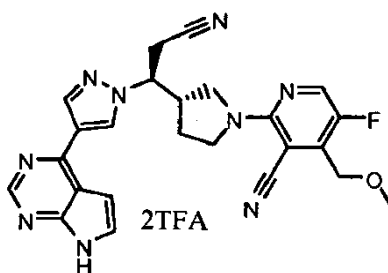
Se mezcló (3S)-3-((3S)-pirrolidin-3-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (50,0 mg, 0,1142 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) con 6-(etilsulfonyl)-2,3-difluoropiridina (33,143 mg, 0,15996 mmoles) y DIPEA (25,0 µl, 0,1435 mmoles) y se disolvió en NMP (0,3 ml). La reacción se calentó a 130 °C durante 2 h, momento en el que el análisis de CL-EM mostró principalmente producto. Éste se purificó por CL preparativa como en el Ejemplo 5 dando (3S)-3-((3S)-1-[6-(etilsulfonyl)-3-fluoropiridin-2-il]pirrolidin-3-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo. El grupo SEM se escindió como en el Ejemplo 1 y se purificó por CL preparativa (procedimiento de ACN/TFA/agua como en el Ejemplo 5) dando trifluoroacetato de (3S)-3-((3S)-1-[6-(etilsulfonyl)-3-fluoropiridin-2-il]pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo contaminado con ~10 % del regiómero. EM (EI): 495 (M+1), RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,95 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,90-4,00 (m, 9H), 1,90 (m, 2H), 1,30 (t, 3H).

**Ejemplo 94. Trifluoroacetato de (3S)-3-((3S)-1-(6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo**



En un matraz redondo de 1 boca, bistrifluoroacetato de (3S)-3-[(3S)-1-(5-amino-6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (Ejemplo 91; 60,02 mg, 0,08621 mmoles) se disolvió en THF (2,0 ml) y se añadió nitrito de *terc*-butilo (15,0  $\mu$ l, 0,1135 mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante 3 h, momento en el que el análisis de CL-EM mostró el producto (3S)-3-[(3S)-1-(6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo y no material de partida. El producto se purificó por CL preparativa (procedimiento de ACN/TFA/agua como en el Ejemplo 5) y se desprotegió como en el Ejemplo 1, y se purificó como en el Ejemplo 5 dando trifluoroacetato de (3S)-3-[(3S)-1-(6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo. EM (EI): 437 (M+1).

**Ejemplo 95. Bis(trifluoroacetato) de 2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-5-fluoro-4-(metoximetil)nicotinonitrilo**



*Etapas 1: 2,3-Dibromo-5-fluoro-4-(metoximetil)piridina*

En un matraz redondo de 1 boca, N,N-diisopropilamina (0,09898 ml, 0,7062 mmoles) se disolvió en THF (2,14 ml) y se enfrió a -78 °C. A la reacción se añadió 1,6 M de n-butil-litio en hexano (0,3825 ml, 0,6120 mmoles) y se agitó a -78 °C durante 30 min y se añadió una disolución de 2,3-dibromo-5-fluoropiridina (de Matrix Scientific; 120,0 mg, 0,4708 mmoles) en THF (2,0 ml) y se agitó a -78 °C durante 2 h y se añadió bromometil metil éter (0,079 ml, 0,96 mmoles) y se agitó a -78 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado y se repartió entre EtOAc y agua y el extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se arrastró a vacío. El análisis de RMN mostró principalmente el producto 2,3-dibromo-5-fluoro-4-(metoximetil)piridina. Se usó en la siguiente reacción sin purificación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,24 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 3,02 (s, 3H).

*Etapas 2: (3S)-3-((3S)-1-[3-Bromo-5-fluoro-4-(metoximetil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo*

Se mezcló (3S)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (80,0 mg, 0,1828 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) con 2,3-dibromo-5-fluoro-4-(metoximetil)piridina (100,0 mg, 0,3345 mmoles) y DIPEA (60,0  $\mu$ l, 0,3445 mmoles) y se disolvió en NMP (0,40 ml). La reacción se calentó a 130 °C durante 3 h. El residuo se purificó por CL preparativa (procedimiento de ACN/TFA/agua como en el Ejemplo 5) dando el producto (3S)-3-[(3S)-1-[3-bromo-5-fluoro-4-(metoximetil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo. Éste se evaporó y se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> saturado y el extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se arrastró a vacío (33 mg). CL-EM (EI): 656 (M+1).

*Etapas 3: 2-((3S)-3-((1S)-2-Ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-5-fluoro-4-(metoximetil)nicotinonitrilo*

En un matraz redondo de 1 boca, (3S)-3-[(3S)-1-[3-bromo-5-fluoro-4-(metoximetil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (33,0 mg, 0,0503 mmoles) se disolvió en NMP (0,4 ml) y se añadieron cianuro de cinc (17,7 mg, 0,151 mmoles) y polvo de cinc (9,87 mg, 0,151 mmoles). La reacción se desgasificó y se añadió bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (12,9 mg, 0,0252 mmoles), se desgasificó y se calentó a 130 °C durante 100 min, momento en el que el análisis de CL-EM mostró que consistió principalmente en producto. La reacción se filtró y el producto se purificó por CL preparativa (procedimiento de

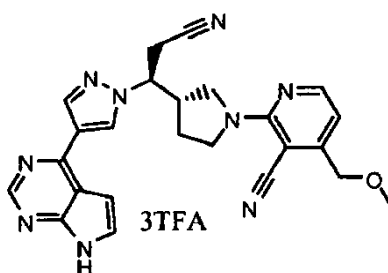


ACN/TFA/agua como en el Ejemplo 5) dando 2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-5-fluoro-4-(metoximetil)nicotinonitrilo. EM (EI): 602 (M+1).

**Etapa 3:** Bis(trifluoroacetato) de 2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-5-fluoro-4-(metoximetil)nicotinonitrilo

Se desprotegió 2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-5-fluoro-4-(metoximetil)nicotinonitrilo como en el Ejemplo 1. El producto desprotegido se purificó por CL (procedimiento de ACN/TFA/agua como en el Ejemplo 5) dando el producto del título. EM (EI): 472 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,95 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,00-3,40 (m, 5H).

**Ejemplo 96. Tris(trifluoroacetato) de 2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-4-(metoximetil)nicotinonitrilo**



**Etapa 1:** 2,3-Dibromo-4-(metoximetil)piridina

En un matraz redondo de 1 boca N,N-diisopropilamina (3,550 ml, 25,33 mmoles) se disolvió en THF (60,0 ml) y se enfrió a -78 °C y se añadió 1,6 M de n-butil-litio en hexano (14,51 ml, 23,22 mmoles) y se agitó durante 30 min. A la reacción se añadió 2,3-dibromopiridina (5,0 g, 21,1 mmoles) en THF (33 ml) y se agitó a -78 °C durante 1 h y se añadió bromometil metil éter (1,895 ml, 23,22 mmoles) y se agitó durante 30 min a -78 °C. El análisis de CL-EM mostró una mezcla de ~3:1 de 2,3-dibromo-4-(metoximetil)piridina y 2,4-dibromo-3-(metoximetil)piridina. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado y se repartió entre EtOAc y agua y el extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se arrastró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 5 % de EtOAc/hexanos dando el producto 2,3-dibromo-4-(metoximetil)piridina. MS: 282 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,36 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,50 (s, 3H).

**Etapa 2:** (3S)-3-((3S)-1-[3-Bromo-4-(metoximetil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

Se mezcló (3S)-3-((3S)-pirrolidin-3-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (600,0 mg, 1,371 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) con 2,3-dibromo-4-(metoximetil)piridina (610,0 mg, 2,17 mmoles) y DIPEA (235 µl, 1,35 mmoles) y se disolvió en NMP (1,6 ml). La reacción se calentó a 140 °C durante 3 h, momento en el que el análisis de CL-EM mostró principalmente producto. El residuo se purificó por cromatografía dando el producto (3S)-3-((3S)-1-[3-bromo-4-(metoximetil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo. (391 mg). EM (EI): 637, 639 (M+1).

**Etapa 3:** 2-((3S)-3-((1S)-2-Ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-4-(metoximetil)nicotinonitrilo

En un matraz redondo de 1 boca, (3S)-3-((3S)-1-[3-bromo-4-(metoximetil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (390,0 mg, 0,6116 mmoles) se disolvió en NMP (4,0 ml) y se añadió cianuro de cinc (215 mg, 1,83 mmoles) y polvo de cinc (120 mg, 1,83 mmoles). La reacción se desgasificó y se añadió bis(tri-t-butilfosfina)paladio (50,0 mg, 0,09784 mmoles) y se calentó a 130 °C durante 100 min, momento en el que el análisis de CL-EM mostró que era principalmente material de partida y algún producto en una relación de ~3:1. A la reacción se añadió bis(tri-t-butilfosfina)paladio (80,0 mg, 0,156 mmoles) y se calentó a 130 °C durante 100 min, momento en el que el análisis de CL-EM mostró principalmente producto. La mezcla se filtró y se purificó por cromatografía dando el producto (190 mg). EM (EI): 584 (M+1)

**Etapa 4:** Tris(trifluoroacetato) de 2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-4-(metoximetil)nicotinonitrilo

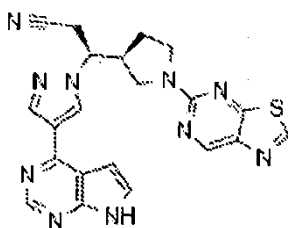
En un matraz redondo de 1 boca, 2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-4-(metoximetil)nicotinonitrilo (0,380 g, 0,651 mmoles) se disolvió en DCM (2,0 ml) y se añadió TFA (1,0 ml, 13,0 mmoles). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 h, momento en el que el análisis

de CL-EM mostró un producto ~3:1 y material de partida. Entonces se añadió una cantidad adicional de TFA (1,0 ml, 13,0 mmoles) y se agitó durante 1 h, momento en el que el análisis de CL-EM mostró solo producto. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió en metanol (4,0 ml) y se añadió 16 M de amoníaco en agua (1,0 ml, 16,4 mmoles) y se agitó a 25 °C durante 1 h, momento en el que el análisis de CL-EM mostró principalmente producto. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó por CL preparativa-EM como en el Ejemplo 5 dando el producto. EM (EI): 454 (M+1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,00 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 1,86 (m, 2H).

Los ejemplos en la siguiente tabla se prepararon mediante procedimientos análogos a aquellos para producir los Ejemplos 84-96.

Ex.	Estructura	Nombre	M+H
98		4-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-cyanoethyl)pyrrolidin-1-yl)-6-methoxypyrimidine-5-carbonitrile trifluoroacetate	441
99		(S)-3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-((S)-1-(6-(ethylsulfonyl)-3-fluoropyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yl)propanenitrile trifluoroacetate	509
100		2-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-cyanoethyl)pyrrolidin-1-yl)-4-methylnicotinonitrile trifluoroacetate	424
101		(3S)-3-((3S)-1-[3,5-difluoro-4-(methoxymethyl)pyridin-2-yl]pyrrolidin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile trifluoroacetate	465

**Ejemplo 102. Bis(trifluoroacetato) de (3S)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-[(3S)-1-[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-ilpirrolidin-3-il]propanonitrilo**



5

10 *Etapa 1. 5-Amino-2-cloropirimidin-4-tiol*

Se añadió hidrogenosulfuro de sodio (1,0 g, 18 mmoles) a una disolución de 2,4-dicloropirimidin-5-amina (1 g, 6 mmoles), en etanol (40 ml), bajo N<sub>2</sub>. Se agitó a 60 °C durante 2 h. La CL-EM mostró reacción casi completa, y mostró el producto esperado (M+H: 162), y también mostró algún disulfuro (M+H: 321). La mezcla de reacción se evaporó, se añadió agua (25 ml) seguido de ácido acético (5 ml, 90 mmoles) para ajustar a pH 3. La mezcla se agitó durante 2 días, se filtró, se aclaró con agua, se secó al aire, luego se secó bajo alto vacío. El producto aislado (0,6 g, rendimiento del 60 %) contiene probablemente algo de azufre. CL-EM calculada para C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 161,989.

20 *Etapa 2. 5-Cloro[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidina*

Se agitó 5-amino-2-cloropirimidin-4-tiol (0,3 g, 2 mmoles) en ortoformiato de etilo (3 ml, 20 mmoles) durante 2 h a 21 °C. La CL-EM se mostró casi completa (muy débil, M+H 172). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se extrajo con ACN y se filtró para eliminar el azufre, etc. El producto se aisló por HPLC preparativa usando un instrumento Fraction-Lynx de Waters y una columna C18 de Xbridge de 30 mm x 100 mm; 25 % de CH<sub>3</sub>OH-H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA), 0,6 min; 6 min gradiente al 45 %; 60 ml/min; detector fijado a 220 nm; tiempo de retención 3,7 min. Las fracciones recogidas se evaporaron a sequedad dando un sólido amarillo con un rendimiento del 5 %. La HPLC mostró el producto a UV<sub>máx</sub> 220 nm. CL-EM calculada para C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>ClN<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 171,974.

30 *Etapa 3. Bis(trifluoroacetato) de (3S)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-[(3S)-1-[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]pirrolidin-3-il]propanonitrilo*

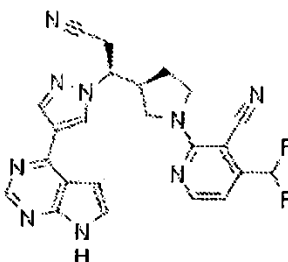
Se disolvió (3S)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (38 mg, 0,087 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3), en NMP (0,41 ml) y 4-metilmorfolina (24 µl, 0,22 mmoles). Se añadió 5-cloro[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidina (15 mg, 0,087 mmoles). Se agitó a 120 °C en un reactor de microondas durante 10 min. La CL-EM mostró reacción casi completa al producto intermedio esperado (M+H, 573). El producto se aisló por HPLC preparativa/EM usando un instrumento Fraction-Lynx de Waters y una columna C18 de Sunfire de 30 mm x 100 mm; 30 % de ACN-H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA), 2,0 min; 10 min gradiente al 60 %; 60 ml/min; tiempo de retención 10,9 min. Las fracciones de producto se liofilizaron dando 20 mg (sal de TFA).

Desprotección: El residuo anterior se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,4 ml) a 21 °C y se añadió TFA (0,34 ml, 4,4 mmoles) y se agitó durante 1,2 h. La disolución se concentró para eliminar el TFA. El residuo se disolvió en acetonitrilo (0,8 ml) y se añadió 15,0 M de hidróxido de amonio en agua (0,20 ml, 2,9 mmoles). La disolución se agitó a 21 °C durante 3 h. La CL-EM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró. El producto se aisló por HPLC preparativa/EM usando un instrumento Fraction-Lynx de Waters y una columna Sunfire C18 de 19 mm x 100 mm; 9 % de ACN-H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA), 2,5 min; 10 min gradiente al 35 %; 30 ml/min; tiempo de retención 11,8 min. Las fracciones recogidas se liofilizaron dando sólido blanco (11 mg; supuesta sal de bis-TFA). La HPLC mostró UV<sub>máx</sub> a 228, 268, 288 y 330 nm. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,5 (s, 1H); 8,98 (s, 1H); 8,95 (s, 2H); 8,77 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,08 (s, 1H); 4,84 (m, 1H); 3,86 (m, 1H); 3,61 (m, 1H); 3,35 (m, 4H); 2,88 (m, 1H); 1,64 (m, 2H); CL-EM calculada para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>10</sub>S(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 443,151; hallada 443.

**Ejemplo 103. Bis(trifluoroacetato) de 2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-4-(difluorometil)nicotinonitrilo**

55

60



65 *Etapa 1. 2,3-Dicloro-4-(difluorometil)piridina*

Se agitó 2,3-dicloroisonicotinaldehído (146 mg, 0,830 mmoles) en 2-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-(trifluoro- $\lambda$ (4)-sulfanil)etanamina (Aldrich; 0,30 ml, 1,6 mmoles) a 21 °C. Se añadió etanol (10  $\mu$ l, 0,2 mmoles) para proporcionar catalizador de HF. Después de 1,5 h, la CL-EM mostró conversión limpia en el producto (no se ionizó). La reacción se inactivó vertiendo en disolución al 5 % de NaHCO<sub>3</sub>, seguido de extracción con EtOAc. La fase de EtOAc se agitó con 5 % de ácido cítrico para eliminar bis(metoxietil)amina. Los extractos orgánicos se evaporaron a sequedad dando 130 mg de aceite, que cristalizaron lentamente. El producto estuvo suficientemente limpio como para usarse sin purificación. La HPLC mostró UV<sub>máx</sub> 216 y 280 nm. La RFM mostró un doblete para el CHF<sub>2</sub> a -118,9 ppm. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,46 (d, J = 4,9 Hz, 1H); 7,53 (d, J = 4,9 Hz, 1H); 6,90 (t, J = 53,8 Hz, 1H); CL-EM calculada para C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 197,969.

*Etapa 2. (3S)-3-[(3S)-1-[3-Cloro-4-(difluorometil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo*

En un vial se añadió (3S)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (68 mg, 0,16 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3), NMP (0,75 ml); 4-metilmorfolina (34  $\mu$ l, 0,31 mmoles) y 2,3-dicloro-4-(difluorometil)piridina (46 mg, 0,23 mmoles). Se agitó a 150 °C durante 15 min en un reactor de microondas. CL-EM y HPLC mostraron el 80 % de reacción, con aproximadamente el 60 % de conversión al producto (M+H 599). El producto se aisló por HPLC preparativa usando un instrumento Fraction-Lynx de Waters y una columna C18 Xbridge de 30 mm x 100 mm; 67 % de CH<sub>3</sub>OH-H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA), 0,5 min; luego 5 min gradiente al 85 %; 60 ml/min; detector fijado a 254 nm; tiempo de retención 5,6 min. El eluato recogido se evaporó a sequedad dando 40 mg (rendimiento del 36 %; probablemente sal de TFA). Calidad de HPLC UV<sub>máx</sub> 208, 226, 260, y 314 nm. CL-EM calculada para C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>8</sub>OSi (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 599,228.

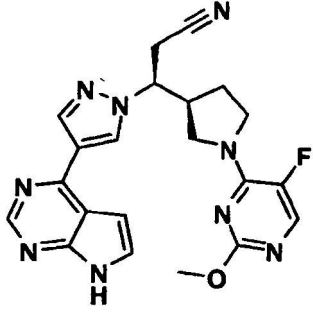
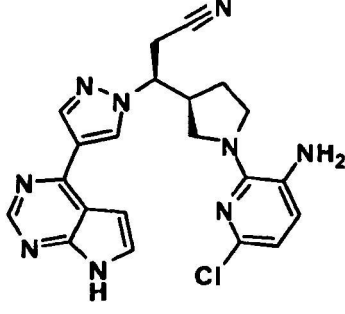
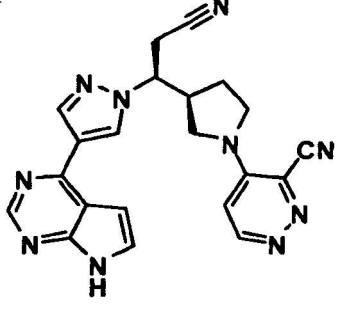
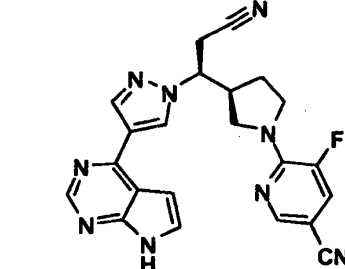
*Etapa 3. Bis(trifluoroacetato) de 2-((3S)-3-[(1S)-2-ciano-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-4-(difluorometil)nicotinonitrilo*

Se agitó (3S)-3-[(3S)-1-[3-cloro-4-(difluorometil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (34 mg, 0,057 mmoles; 40 mg de sal de TFA) en NMP (1,0 ml). Se añadieron cianuro de cinc (21 mg, 0,18 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (14 mg, 0,012 mmoles) y la disolución se lavó con nitrógeno (subsuperficie). El vial se cerró. La disolución se calentó a 180 °C durante 15 min en un reactor de microondas. La CL-EM mostró aproximadamente el 50 % de reacción dando M+H 590. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se filtró. El producto se aisló por CL preparativa-EM usando un instrumento Fraction-Lynx de Waters y una columna C18 de Sunfire de 30 mm x 100 mm; 40 % de ACN-H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA), 2,0 min; 10 min gradiente al 65 %; 60 ml/min; detector fijado a m/z 590 y 599; tiempo de retención, 10,5 y 11,8 min. Las fracciones recogidas se evaporaron a sequedad.

Desprotección: Lo anterior se disolvió en DCM (0,35 ml) y TFA (0,35 ml, 4,5 mmoles) y se agitó durante 1,1 h. La disolución se concentró para eliminar el TFA. Al residuo se añadió acetónitrilo (0,8 ml) y 15,0 M de hidróxido de amonio en agua (0,21 ml, 3,2 mmoles). La reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. La CL-EM mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró. El producto se aisló por HPLC preparativa/EM usando un instrumento Fraction-Lynx de Waters y una columna C18 de Sunfire de 30 mm x 100 mm; 18 % de ACN-H<sub>2</sub>O (0,1 % de TFA), 2,5 min; 10 min gradiente al 44 %; 60 ml/min; detector fijado a m/z 460; tiempo de retención 11,8 min. Las fracciones de producto se recogieron y se liofilizaron dando 6 mg de sólido blanco. HPLC: UV<sub>máx</sub> 220, 266, 292 y 330 nm. La RFM mostró que el producto era la di-sal de TFA, y mostró dos dobletes para el CHF<sub>2</sub> (a -116,8 ppm), a partir de dos rotámeros. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12,5 (s, 1H); 8,98 (s, 1H); 8,81 (s, 1H); 8,52 (s, 1H); 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,13 (t, J = 53,8 Hz, 1H); 7,11 (s, 1H); 6,93 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 4,90 (m, 1H); 3,95 (m, 1H); 3,81 (m, 1H); 3,66 (m, 2H); 3,35 (m, 2H); 2,90 (m, 1H); 1,72 (m, 2H); CL-EM calculada para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>9</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 460,181; hallada 460.

## **Ejemplos 104-116.**

Los ejemplos en la siguiente tabla se prepararon mediante procedimientos análogos a aquellos para producir los Ejemplos 47-50.

Ex.	Estructura	Nombre	M+H
104		(S)-3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-((S)-1-(5-fluoro-2-methoxypyrimidin-4-yl)pyrrolidin-3-yl)propanenitrile trifluoroacetate salt	434
105		(S)-3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-((S)-1-(3-amino-6-chloropyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yl)propanenitrile trifluoroacetate salt	434
106		4-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-cyanoethyl)pyrrolidin-1-yl)pyridazine-3-carbonitrile trifluoroacetate salt	411
107		6-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-cyanoethyl)pyrrolidin-1-yl)-5-fluoronicotinonitrile trifluoroacetate salt	428

(continuada)

Ex.	Estructura	Nombre	M+H
5 10 15		2-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-cyanoethyl)pyrrolidin-1-yl)-5-fluoronicotinonitrile trifluoroacetate salt	428
20 25 30		2-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-cyanoethyl)pyrrolidin-1-yl)-5-methylnicotinonitrile trifluoroacetate salt	424
35 40		4-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-cyanoethyl)pyrrolidin-1-yl)-6-(difluoromethyl)pyrimidine-5-carbonitrile trifluoroacetate salt	461
45 50 55		2-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-cyanoethyl)pyrrolidin-1-yl)-6-(difluoromethyl)benzonitrile trifluoroacetate salt	459
60 65		2-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-cyanoethyl)pyrrolidin-1-yl)-6-(methoxymethyl)benzonitrile	453

(continuada)

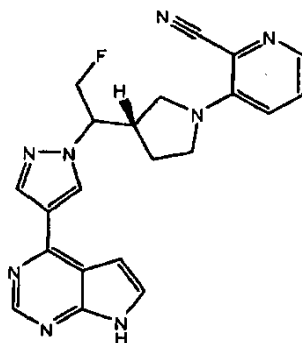
Ex.	Estructura	Nombre	M+H
5 10		4-(3-(1-(3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrrol-1-yl)-2-cyanoethyl)pyrrolidin-1-yl)pyridazine-3-carbonitrile trifluoroacetate salt, racemate	410
15 20 25		2-(3-(1-(3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrrol-1-yl)-2-cyanoethyl)pyrrolidin-1-yl)nicotinonitrile trifluoroacetate salt, single enantiomer	409
30 35 40		3-(3-(1-(3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrrol-1-yl)-2-cyanoethyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazine-2-carbonitrile trifluoroacetate salt, single enantiomer	410
45 50		4-((3S)-3-(1-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-fluoroethyl)pyrrolidin-1-yl)pyridazine-3-carbonitrile trifluoroacetate salt, single enantiomer	404

Ex.	<sup>1</sup> H NMR
55	104 n/a
60	105 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ): δ 12.8 (s, 1H); 9.01 (s, 1H); 8.84 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 7.80 (s, 1H); 7.16 (s, 1H); 6.94 (d, 1H); 6.63 (d, 1H); 4.79 (m, 1H); 3.49 (m, 1H); 3.29 (m, 5H); 2.77 (m, 1H); 1.52 (m, 2H)
65	106 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ): δ 12.6 (s, 1H); 9.2 (br s, 1H); 8.98 (s, 1H); 8.86 (br s, 1H); 8.52 (s, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.24 (br s, 1H); 7.12 (s, 1H); 4.86 (m, 1H); 3.76 (br s, 2H); 3.53 (br s, 2H); 3.40 (dd, 1H); 3.26 (dd, 1H); 2.91 (m, 1H); 1.77 (m, 1H); 1.62 (m, 1H)
	107 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ): δ 12.6 (s, 1H); 8.99 (s, 1H); 8.84 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.33 (t, 1H); 7.87 (dd, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.13 (s, 1H); 4.88 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.76 (m, 1H); 3.56 (m, 2H); 3.41 (dd, 1H); 3.32 (dd, 1H); 2.88 (m, 1H); 1.68 (m, 2H)

(continuada)

Ex.	<sup>1</sup> H NMR
5 108	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ): δ 12.5 (s, 1H); 8.97 (s, 1H); 8.88 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 8.37 (d, 1H); 8.07 (dd, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.11 (s, 1H); 4.87 (m, 1H); 3.86 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 3.67 (m, 2H); 3.40 (dd, 1H); 3.26 (dd, 1H); 2.87 (m, 1H); 1.69 (m, 2H)
109	n/a
10 110	n/a
111	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ): δ 12.6 (s, 1H); 8.99 (s, 1H); 8.82 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.17 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.52 (t, 1H); 7.13 (s, 1H); 7.07 (t, J = 54 Hz, 1H); 6.98 (d, 2H); 4.88 (m, 1H); 3.73 (m, 1H); 3.60 (m, 2H); 3.53 (m, 1H); 3.40 (dd, 1H); 3.27 (dd, 1H); 2.92 (m, 1H); 1.68 (m, 2H)
15 112	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ): δ 12.1 (s, 1H); 8.81 (s, 1H); 8.62 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 7.54 (s, 1H); 7.34 (dd, 1H); 6.93 (s, 1H); 6.75 (d, 1H); 6.71 (d, 1H); 4.78 (m, 1H); 4.39 (s, 2H); 3.61 (m, 1H); 3.51 (m, 2H); 3.39 (m, 1H); 3.15-3.35 (m, 2H); 3.26 (s, 3H); 2.85 (m, 1H); 1.61 (m, 2H)
20 113	n/a
114	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ): δ 13.2 (s, 1H); 8.90 (s, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.31 (dd, 1H); 7.94 (m, 2H); 7.38 (m, 2H); 7.19 (s, 1H); 6.72 (dd, 1H); 4.68 (m, 1H); 3.90 (m, 1H); 3.78 (m, 1H); 3.64 (m, 1H); 3.51 (m, 2H); 3.29 (m, 1H); 2.87 (m, 1H); 1.67 (m, 2H)
25 115	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ): δ 12.9 (s, 1H); 8.78 (s, 1H); 8.33 (d, 1H); 8.25 (s, 1H); 7.93 (d, 1H); 7.80 (s, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.21 (s, 1H); 7.08 (s, 1H); 4.61 (m, 1H); 3.86 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.35-3.69 (m, 3H); 3.23 (m, 1H); 2.83 (m, 1H); 1.64 (m, 2H)
30 116	n/a

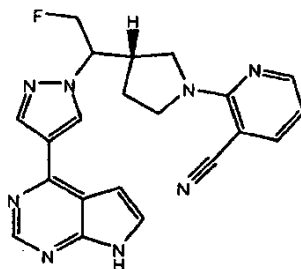
**Ejemplo 117. Trifluoroacetato de 3-((3S)-3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)piridin-2-carbonitrilo**



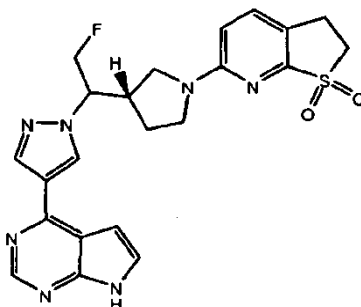
Una disolución de 4-(1-{2-fluoro-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]etil}-1H-pirazol-4-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina (del Ejemplo 70, Etapa 7; 37 mg, 0,087 mmoles) y DIPEA (30,0 µl, 0,17 mmoles), en NMP (0,7 ml) con 3-fluoropiridin-2-carbonitrilo (de Alfa Aesar; 16 mg, 0,13 mmoles), se calentó a 130 °C durante 2 h. La CL-EM mostró conversión al producto intermedio esperado. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, la fase acuosa se extrajo otro 2x con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo en bruto se disolvió en 5 ml de MeOH/ACN con una cantidad más pequeña de agua y se purificó por CL preparativa-EM como en el Ejemplo 5 a pH 2 para recuperar el producto. El producto purificado se concentró a vacío y se llevó a desprotección.

Al residuo se añadió DCM (0,5 ml) y TFA (0,5 ml), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se evaporó a sequedad, luego se añadió metanol (0,5 ml) e hidróxido de amonio (0,5 ml), después de 45 min la CL-EM mostró desprotección completa. Los disolventes se eliminaron y el residuo se disolvió en MeOH/ACN/agua y se purificó por CL preparativa-EM como en el Ejemplo 5 a pH 2, los tubos de producto se combinaron y se liofilizaron a sequedad dando el producto como una sal de TFA. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,8 (s, 1H); 8,9 (s, 1H); 8,8 (s, 1H); 8,5 (s, 1H); 7,9 (m, 1H); 7,8 (s, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,25 (m, 1H); 7,2 (s, 1H); 4,8 (m, 3H); 3,7 (m, 1H); 3,5 (m, 3H); 2,9 (m, 1H); 1,7 (m, 2H). CL-EM calculada para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>8</sub>(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 403,179, observada 403,2.



**Ejemplo 118. Trifluoroacetato de 2-((3S)-3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo**

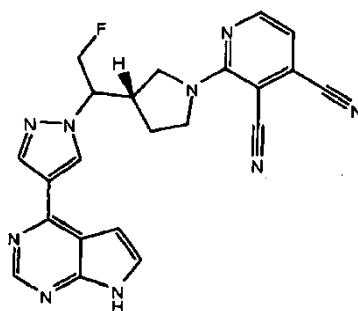
5  
10  
15 Se preparó una disolución disolviendo 4-(1-{2-fluoro-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]etil}-1H-pirazol-4-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (del Ejemplo 70, Etapa 7; 37 mg, 0,087 mmoles) y DIPEA (30  $\mu$ l, 0,17 mmoles) en NMP (0,7 ml) con 2-fluoronicotinonitrilo (de Alfa Aesar; 16 mg, 0,13 mmoles) se calentó a 130  $^{\circ}$ C durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, la fase acuosa se extrajo otras 2x con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró a vacío y se purificó por CL preparativa-EM como en el Ejemplo 5 a pH 2 para recuperar el producto. Éste se concentró a vacío y el grupo SEM se eliminó como en el Ejemplo 1. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en MeOH/ACN/agua y se purificó por CL preparativa-EM como en el Ejemplo 5 a pH 2, los tubos de producto se combinaron y se liofilizaron a sequedad dando el producto como una sal de TFA. RMN  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  12,8 (s, 1H); 8,95 (s, 1H); 8,85 (s, 1H); 8,5 (s, 1H); 8,3 (m, 1H); 7,9 (m, 1H); 7,8 (s, 1H); 7,2 (s, 1H); 6,7 (m, 1H); 4,9 (m, 3H); 3,9 (m, 1H); 3,8 (m, 1H); 3,6 (m, 2H); 2,9 (m, 1H); 1,7 (m, 2H). CL-EM calculada para  $C_{21}H_{20}FN_8(M+H)^+$ : m/z = 403,179, observada 403,1.

**Ejemplo 119. Trifluoroacetato de 4-(1-{1-[(3S)-1-(1,1-dioxido-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-2-fluoroetil}-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina**

30  
35  
40  
45 Se preparó una disolución disolviendo 4-(1-{2-fluoro-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]etil}-1H-pirazol-4-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (del Ejemplo 70, Etapa 7; 25 mg, 0,058 mmoles) y DIPEA (2,0E1  $\mu$ l, 0,12 mmoles) en NMP (0,2 ml). A esta disolución se añadió 1,1-dióxido de 6-cloro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina (del Ejemplo 28, Etapa 4; 18 mg, 0,087 mmoles) y la reacción se calentó a 100  $^{\circ}$ C durante 2 h, momento en el que el análisis de CL-EM mostró conversión al producto deseado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto, que luego se disolvió en ACN/MeOH y se purificó por CL preparativa-EM, a pH 2, procedimiento de MeOH/agua como en el Ejemplo 5, para recuperar el producto. Los tubos de producto se evaporaron a sequedad y el residuo se trató con DCM (0,4 ml) y TFA (0,4 ml) durante 30 min. Los disolventes se eliminaron y se añadieron hidróxido de amonio (0,4 ml) y metanol (0,4 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Los disolventes se evaporaron a sequedad, el residuo se disolvió en MeOH/ACN/agua y se purificó por CL preparativa-EM como en el Ejemplo 5 a pH 2. Los tubos de producto se combinaron y se liofilizaron a sequedad dando el producto como una sal de TFA. RMN  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  12,5 (s, 1H); 8,95 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 8,4 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,1 (s, 1H); 6,7 (d, 1H); 4,95 (m, 1H); 4,8 (m, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,5 (m, 1H); 3,45 (t, 2H); 3,25 (m, 2H); 3,05 (t, 2H); 2,85 (m, 1H); 1,65 (m, 2H). CL-EM calculada para  $C_{22}H_{23}FN_7O_2S$  ( $M+H$ ) $^+$ : m/z = 468,162, observada 468,15.

**Ejemplo 120. Trifluoroacetato de 2-((3S)-3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-fluoroetil)pirrolidin-1-il)piridin-3,4-dicarbonitrilo**

65



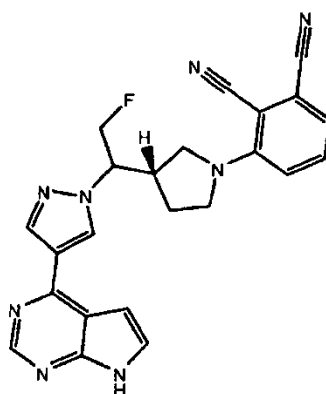
**Etapa 1. 3-Cloro-2-((3S)-3-(2-fluoro-1-(4-(7-((2-(trimethylsilyl)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)etil)pirrolidin-1-il)isonicotinonitrilo**

Se preparó una disolución disolviendo 4-(1-(2-fluoro-1-((3S)-pirrolidin-3-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-7-[[2-(trimethylsilyl)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (del Ejemplo 70, Etapa 7; 60 mg, 0,1 mmoles) y DIPEA (48  $\mu$ l, 0,28 mmoles) en NMP (0,5 ml). A esta disolución se añadió 2,3-dicloroisonicotinonitrilo (36 mg, 0,21 mmoles) y la reacción se calentó a 130  $^{\circ}$ C durante 1,5 h. La CL-EM mostró conversión limpia al producto deseado ( $m/z$  = 567/569). La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto. CL-EM calculada para  $C_{27}H_{33}ClFN_8OSi$  ( $M+H$ ) $^+$ :  $m/z$  = 567,222, observada 567,15.

**Etapa 2. Trifluoroacetato de 2-(3-(2-fluoro-1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)etil)pirrolidin-1-il)piridin-3,4-dicarbonitrilo**

En un matraz redondo de 1 boca, 3-cloro-2-(3-(2-fluoro-1-(4-(7-[[2-(trimethylsilyl)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)etil)pirrolidin-1-il)isonicotinonitrilo (35,7 mg, 0,0629 mmoles) se disolvió en NMP (0,4 ml) y se añadieron cianuro de cinc (22,2 mg, 0,189 mmoles) y cinc (12,3 mg, 0,189 mmoles). La reacción se desgasificó con vacío/ $N_2$  y se añadió bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (16,1 mg, 0,0315 mmoles). La reacción se desgasificó de nuevo y luego se calentó a 130  $^{\circ}$ C durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto, que se disolvió en MeOH/ACN y se purificó por CL preparativa-EM como en el Ejemplo 5. El eluato se concentró a vacío y se trató con DCM (0,5 ml) y TFA (0,2 ml), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se evaporó a sequedad, luego se añadió metanol (0,5 ml) e hidróxido de amonio (0,5 ml) y se agitó durante 1 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se disolvió en MeOH/ACN/agua y se purificó por CL preparativa-EM a pH 2 como en el Ejemplo 5. Los tubos de producto se liofilizaron a sequedad dando el producto como la sal de TFA. CL-EM calculada para  $C_{22}H_{18}FN_9$  ( $M+H$ ) $^+$ :  $m/z$  = 428,175, observada 428,10.

**Ejemplo 121. Trifluoroacetato de 3-((3S)-3-(2-fluoro-1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)etil)pirrolidin-1-il)ftalonitrilo**



**Etapa 1. 2-((3S)-3-(2-Fluoro-1-(4-(7-((2-(trimethylsilyl)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)etil)pirrolidin-1-il)-6-yodobenzonitrilo**

Se preparó una disolución disolviendo 4-(1-(2-fluoro-1-((3S)-pirrolidin-3-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-7-[[2-(trimethylsilyl)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (del Ejemplo 70, Etapa 7; 45 mg, 0,10 mmoles) y DIPEA (36  $\mu$ l, 0,21 mmoles) en NMP (0,4 ml). A esta disolución se añadió 2-fluoro-6-yodobenzonitrilo (39 mg, 0,16 mmoles) y la disolución se calentó a 100  $^{\circ}$ C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre agua y

EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos --> 5 % de MeOH/ $CH_2Cl_2$ . CL-EM calculada para  $C_{28}H_{34}FIN_7OSi$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 658,68$ , observada 658,15.

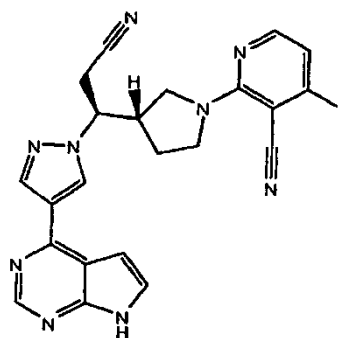
**Etapa 2.** 3-((3S)-3-{2-Fluoro-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)ftalonitrilo

A una disolución de 2-((3S)-3-{2-fluoro-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-yodobenzonitrilo (22 mg, 0,033 mmoles) en NMP (0,764 ml) se añadió cianuro de cinc (58,1 mg, 0,495 mmoles). La mezcla se desgasificó con dos ciclos de vacío/ $N_2$ , luego se añadió tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (38,1 mg, 0,0330 mmoles), la reacción se desgasificó de nuevo con dos ciclos de vacío/ $N_2$ . La reacción se calentó a 130 °C durante 2 h, luego la CL-EM mostró la formación de producto deseado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar los sólidos, entonces se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por CL preparativa-EM como en el Ejemplo 5, los tubos de producto se evaporaron a sequedad dando 3-((3S)-3-{2-fluoro-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)ftalonitrilo. CL-EM calculada para  $C_{29}H_{34}FN_8OSi$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 557,261$ , observada 557,25.

**Etapa 3.** Trifluoroacetato de 3-((3S)-3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)ftalonitrilo

Al residuo de la Etapa 3 se añadió DCM (0,5 ml) y TFA (0,5 ml), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se evaporó a sequedad, luego se añadió metanol (0,5 ml) e hidróxido de amonio (0,5 ml). Después de 30 min, la CL-EM muestra desprotección completa. Los disolventes se eliminaron y el residuo se disolvió en MeOH/ACN/agua y se purificó por CL preparativa-EM a pH 2 como en el Ejemplo 5. Los tubos de producto se combinaron y se liofilizaron a sequedad dando el producto 3-((3S)-3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)ftalonitrilo como una sal de TFA. CL-EM calculada para  $C_{23}H_{20}FN_8$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z = 427,179$ , observada 427,05.

**Ejemplo 122.** Trifluoroacetato de 2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-4-yodonicotinonitrilo



**Etapa 1.** 2-Cloro-4-yodonicotinonitrilo

A 2-cloro-4-yodonicotinonitrilo (1,0 g, 3,7 mmoles) disuelto en THF (11 ml) se añadió hidróxido de amonio (11 ml, 280 mmoles) seguido de yodo (1040 mg, 4,11 mmoles), la reacción se mantuvo a temperatura ambiente 3,5 h, el color se aclara visiblemente a medida que la reacción progresa hasta el final cuando es casi incolora. CL-EM indica que la reacción está completa. La reacción se inactivó mediante la adición de  $NaHSO_3$  saturado, se extrajo en EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto, 926 mg. Se disolvió en  $CHCl_3$ /MeOH y se aplicó a columna de gel de sílice de 120 g, las fracciones de producto se concentraron a vacío dando 728 mg de producto. El material purificado se llevó directamente a la siguiente etapa.

**Etapa 2.** 2-((3S)-3-((1S)-2-Ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-4-yodonicotinonitrilo y 2-cloro-4-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo

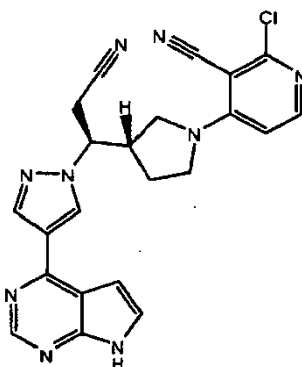
A una disolución de 2-cloro-4-yodonicotinonitrilo (50,8 mg, 0,192 mmoles) en NMP (0,112 ml) se añadió (3S)-3-((3S)-pirrolidin-3-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (56,0 mg, 0,128 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) seguido de DIPEA (31,9  $\mu$ l, 0,183 mmoles), la reacción se tapó y se calentó a 100 °C en un bloque térmico durante 3 h. La CL-EM mostró la formación de producto resultante del

desplazamiento de yodo (principal) con producto secundario del desplazamiento de cloruro. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con ACN/MeOH y los productos se separaron por CL preparativa-EM como en el Ejemplo 5 para recuperar los dos productos 2-cloro-4-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo (CL-EM calculada para  $C_{28}H_{33}IN_9OSi$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 666,162, observada 666,20) y 2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-4-yodonicotinonitrilo (CL-EM calculada para  $C_{28}H_{33}ClN_9OSi$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 574,227, observada 574,20).

**Etapa 3. Trifluoroacetato de 2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-4-yodonicotinonitrilo**

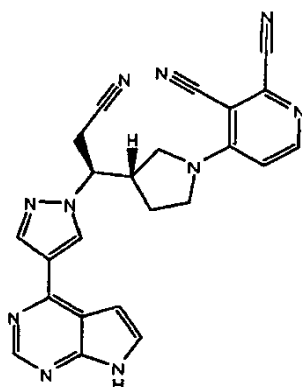
Se disolvió 2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-4-yodonicotinonitrilo en DCM (400  $\mu$ l) y TFA (400  $\mu$ l). Después de 1 h, la CL-EM muestra reacción completa, se evaporó el disolvente y se añadió metanol (800  $\mu$ l) e hidróxido de amonio (400  $\mu$ l), la CL-EM muestra desprotección completa. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en MeOH/ACN, se purificó por CL preparativa-EM como en el Ejemplo 5 (ACN/agua, a pH 2) dando el producto como la sal de TFA. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  12,6 (s, 1H); 9,0 (s, 1H); 8,8 (s, 1H); 8,5 (s, 1H); 7,9 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,1 (s, 1H); 4,9 (m, 1H); 3,9 (m, 1H); 3,7 (m, 1H); 3,6 (m, 2H); 3,3 (m, 2H); 2,9 (m, 1H); 1,7 (m, 2H); CL-EM calculada para  $C_{22}H_{19}IN_9$ (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 536,081, observada 535,85.

**Ejemplo 123. Trifluoroacetato de 2-cloro-4-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo**



Se desprotegió 2-cloro-4-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo (del Ejemplo 122, Etapa 2) y se purificó como en el Ejemplo 122, Etapa 3, proporcionando el producto como la sal de TFA. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  12,5 (s, 1H); 8,95 (s, 1H); 8,8 (s, 1H); 8,5 (s, 1H); 8,0 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,1 (s, 1H); 6,65 (d, 1H); 4,9 (m, 1H); 3,8 (m, 1H); 3,7 (m, 1H); 3,6 (m, 2H); 3,3 (m, 2H); 2,9 (m, 1H); 1,7 (m, 1H); 1,6 (m, 1H); CL-EM calculada para  $C_{22}H_{19}ClN_9$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 444,15, observada 443,90.

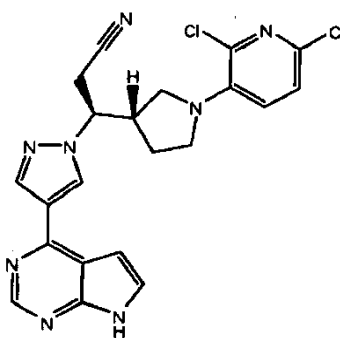
**Ejemplo 124. Trifluoroacetato de 4-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)piridin-2,3-dicarbonitrilo**



A una disolución de 2-cloro-4-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo (Ejemplo 123; 32 mg, 0,056 mmoles) en NMP (1,00 ml) se añadió cianuro de cinc (26,2 mg, 0,223 mmoles). La mezcla se desgasificó con dos ciclos de vacío/N<sub>2</sub>, luego se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (51,5 mg, 0,0446 mmoles), la reacción se desgasificó de nuevo con dos ciclos de

vacío/N<sub>2</sub>. La reacción se calentó a 120 °C durante 16 h. La CL-EM mostró conversión casi completa al producto. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por CL preparativa-EM como en el Ejemplo 5. Los tubos de producto se evaporaron a sequedad. El producto se disolvió en DCM (800 µl) y TFA (800 µl); después se evaporaron a sequedad y se añadió metanol (800 µl) e hidróxido de amonio (800 µl). Después de 45 min, la CL-EM mostró desprotección completa. Los disolventes se evaporaron y el producto se purificó por CL preparativa-EM a pH 2 como en el Ejemplo 5. Los tubos de producto se combinaron y se liofilizaron a sequedad dando 4-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)piridin-2,3-dicarbonitrilo como una sal de TFA. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,5 (s, 1H); 8,9 (s, 1H); 8,8 (s, 1H); 8,5 (s, 1H); 8,3 (d, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,1 (s, 1H); 6,9 (d, 1H); 4,85 (m, 1H); 3,8 (m, 1H); 3,7 (m, 1H); 3,6 (m, 2H); 3,3 (m, 2H); 2,95 (m, 1H); 1,75 (m, 1H); 1,6 (m, 1H); CL-EM calculada para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>10</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 435,179, observada 434,90.

**Ejemplo 125. Trifluoroacetato de (3S)-3-[(3S)-1-(2,6-dicloropiridin-3-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo**



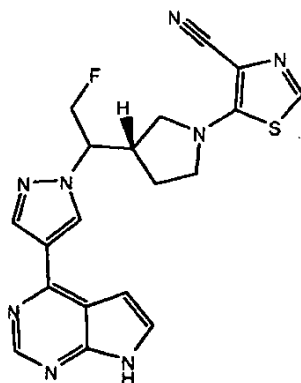
**Etapa 1. (3S)-3-[(3S)-1-(2,6-Dicloropiridin-3-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo**

A una disolución de (3S)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (18,4 mg, 0,0422 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) y DIPEA (11,0 µl, 0,0633 mmoles) en NMP (0,1 ml) se añadió 2,6-dicloro-3-fluoropiridina (1 equivalente) y la reacción se calentó a 100 °C durante 24 h. La reacción se diluyó con MeOH/ACN/agua y se purificó por CL preparativa-EM como en el Ejemplo 5 para separar los dos productos (3S)-3-[(3S)-1-(6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo y (3S)-3-[(3S)-1-(2,6-dicloropiridin-3-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo. Las fracciones se reunieron y se evaporaron a sequedad proporcionando el producto de di-cloro. CL-EM calculada para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>OSi (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 583,192, observada 583,05.

**Etapa 2. Trifluoroacetato de (3S)-3-[(3S)-1-(2,6-dicloropiridin-3-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo**

A (3S)-3-[(3S)-1-(2,6-dicloropiridin-3-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo se añadió DCM (300 µl) y TFA (200 µl), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se evaporó a sequedad, luego se añadió metanol (300 µl) e hidróxido de amonio (300 µl). Después de 45 min, la CL-EM mostró desprotección completa. Los disolventes se evaporaron y el residuo se disolvió en MeOH/ACN/agua y se purificó por CL preparativa-EM a pH 2 como en el Ejemplo 5. Los tubos de producto se combinaron y se liofilizaron a sequedad dando el producto como una sal de TFA. CL-EM calculada para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>9</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 453,111, observada 453,00.

**Ejemplo 126. Trifluoroacetato de 5-((3S)-3-2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo**



5

10

15 **Etapa 1. 5-Bromo-1,3-tiazol-4-carbonitrilo**

A una mezcla de 5-bromo-1,3-tiazol-4-carboxamida (preparado según el procedimiento informado en el documento WP2008/057336 a partir de ácido 5-bromo-1,3-tiazol-4-carboxílico obtenido de SynChem; 714 mg, 3,45 mmoles) y trietilamina (7,21 ml, 51,7 mmoles) en DCM (10 ml) se añadió anhídrido tricloroacético (6,30 ml, 34,5 mmoles) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto se disolvió en CHCl<sub>3</sub> y se aplicó a columna de gel de sílice de 120 g, se eluyó recuperando 593 mg de producto. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,82 (s, 1H).

25 **Etapa 2. 5-((3S)-3-{2-Fluoro-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo**

Una mezcla de 4-(1-{2-fluoro-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]etil}-1H-pirazol-4-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (del Ejemplo 70, Etapa 7; 84,8 mg, 0,000197 moles), 5-bromo-1,3-tiazol-4-carbonitrilo (66 mg, 0,00035 moles) y DIPEA (62 μl, 0,00035 moles) en tetrafluoroborato de 1-butil-3-metil-1H-imidazol-3-io (350 μl, 0,0019 moles) se calentó a 120 °C durante 3 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto. Éste se disolvió en CHCl<sub>3</sub>/hexanos y se aplicó a columna de gel de sílice de 4 g; se recuperaron 29,5 mg de 5-((3S)-3-{2-fluoro-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo. CL-EM calculada para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>8</sub>OSSi (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 539,217, observada 539,05.

40 **Etapa 3. Trifluoroacetato de 5-((3S)-3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo**

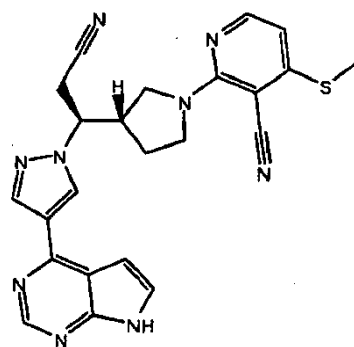
Al 5-((3S)-3-{2-fluoro-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo cromatografiado se añadió DCM (0,50 ml) y TFA (0,50 ml), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se evaporó a sequedad; luego se añadió metanol (1 ml) e hidróxido de amonio (1 ml). Se dejó con agitación durante la noche. Los disolventes se evaporaron y el residuo se disolvió en MeOH/ACN/agua y se purificó por CL preparativa-EM a pH 2 como en el Ejemplo 129 (MeOH/agua/TFA). Los tubos de producto se combinaron y se liofilizaron a sequedad dando 5-((3S)-3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo como la sal de bis-TFA (RMN <sup>19</sup>F). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,7 (s, 1H); 8,95 (s, 1H); 8,85 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 7,8 (s, 1H); 7,2 (s, 1H); 4,9 (m, 3H); 3,75 (m, 1H); 3,6 (m, 1H); 3,5 (m, 2H); 3,0 (m, 1H); 1,75 (m, 2H); CL-EM calculada para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>8</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 409,136, observada 409,00.

55 **Ejemplo 127. Trifluoroacetato de 2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-4-(metiltio)nicotinonitrilo**

55

60

65



*Etapa 1. 2-Cloro-4-(metiltio)nicotinonitrilo*

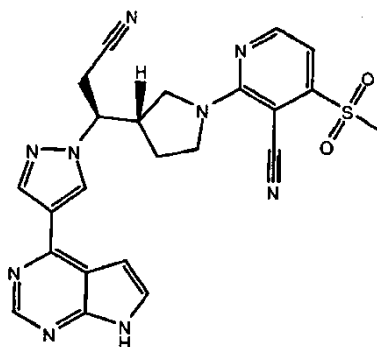
Se disolvió 2-cloro-4-yodonicotinonitrilo (del Ejemplo 122, Etapa 1; 209,5 mg, 0,7922 mmoles) en 1,4-dioxano (1,85 ml) y se añadió metilmercaptida de sodio (61,0 mg, 0,871 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 40 h la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío proporcionando 180 mg del producto en bruto. Se disolvió en CHCl<sub>3</sub>/hexanos y se aplicó a columna de gel de sílice de 40 g; producto recuperado: 52 mg. CL-EM calculada para C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 184,994, observada 184,90.

*Etapa 2. Trifluoroacetato de 2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-4-(metiltio)nicotinonitrilo*

A una disolución de (3S)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (62 mg, 0,14 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) en NMP (0,23 ml) se añadió 2-cloro-4-(metiltio)nicotinonitrilo (52 mg, 0,28 mmoles) seguido de DIPEA (35,1 μl, 0,202 mmoles), la reacción se tapó y se calentó a 130 °C en un baño de aceite durante 3 h. La CL-EM mostró reacción casi completa al producto deseado. Se aisló por CL preparativa-EM, procedimiento de acetona/agua a pH 2 (instrumento Fraction-Lynx de Waters, columna C18 20 x 100 mm, acetona/agua (0,1 % de TFA), 30 ml/min). Los tubos de producto se evaporaron a casi sequedad. Se añadió NaHCO<sub>3</sub>, luego se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío proporcionando 2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-4-(metiltio)nicotinonitrilo.

Al residuo se añadió DCM (400 μl) y TFA (400 μl), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se evaporó a sequedad, luego se añadió metanol (600 μl) e hidróxido de amonio (600 μl), se dejó con agitación durante la noche. La CL-EM mostró desprotección completa. Los disolventes se evaporaron y el residuo se disolvió en MeOH/ACN/agua y se purificó por CL preparativa-EM como en el Ejemplo 129 a pH 2, los tubos de producto se combinaron y se liofilizaron a sequedad dando el producto 2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-4-(metiltio)nicotinonitrilo como una sal de TFA. CL-EM calculada para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>9</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 456,172, observada 456,00.

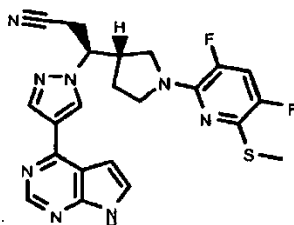
**Ejemplo 128. 2-((3S)-3-((1S)-2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-4-(metilsulfonil)nicotinonitrilo**



Se disolvió 2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-4-(metiltio)nicotinonitrilo (del Ejemplo 127; 30,0 mg, 0,0658 mmoles) en metanol (0,2 ml) y agua (0,2 ml). Se añadió Oxone® (81,0 mg, 0,132 mmoles) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La CL-EM mostró oxidación casi completa a la sulfona (quedó algo de sulfóxido), y ninguna muestra de oxidación en exceso. La reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en DMSO/MeOH; los insolubles se eliminaron por filtración, luego el filtrado se purificó por CL preparativa-EM como en el Ejemplo 5, ACN/agua a pH 2 para recuperar el 2-((3S)-

3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-4-(metilsulfonil)nicotinonitrilo.  
 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12,5 (s, 1H); 8,95 (s, 1H); 8,8 (s, 1H); 8,55 (d, 1H); 8,5 (s, 1H); 7,7 (s, 1H); 7,2 (d, 1H); 7,1 (s, 1H); 4,9 (m, 1H); 4,0 (m, 1H); 3,8 (m, 1H); 3,7 (m, 2H); 3,4 (m, 1H); 3,35 (s, 3H); 3,3 (m, 1H); 2,9 (m, 1H); 1,7 (m, 2H); CL-EM calculada para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 488,162, observada 487,90.

**Ejemplo 129. Trifluoroacetato de (3S)-3-((3S)-1-[3,5-difluoro-6-(metiltio)piridin-2-il]pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo**



*Etapa 1. 2,3,5-Trifluoro-6-(metiltio)piridina*

Se disolvió 2,3,5,6-tetrafluoropiridina (310 μl, 3,0 mmoles) en THF (2,0 ml) y se enfrió a 0 °C. A esta disolución se añadió gradualmente metilmercaptida de sodio (227,8 mg, 3,25 mmoles) en MeOH (1 ml). La reacción se mantuvo a 0 °C durante 70 min, momento en el que el análisis de HPLC indicó reacción completa. La mezcla de reacción se repartió entre agua y Et<sub>2</sub>O, las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con Et<sub>2</sub>O adicional. La fase orgánica combinada se lavó con agua seguido de salmuera, luego se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto, 424 mg. Este material se usó directamente en la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,29 (m, 1H), 2,53 (s, 3H).

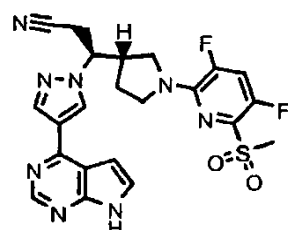
*Etapa 2. (3S)-3-((3S)-1-[3,5-Difluoro-6-(metiltio)piridin-2-il]pirrolidin-3-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo*

A una disolución de (3S)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (86 mg, 0,20 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) en NMP (0,32 ml) se añadió 2,3,5-trifluoro-6-(metiltio)piridina (70,1 mg, 0,391 mmoles) seguido de DIPEA (48,8 μl, 0,280 mmoles), la reacción se tapó y se calentó a 100 °C en un baño de aceite durante 3,5 h, momento en el que el análisis de CL-EM indicó reacción completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con metanol y acetonitrilo (disolvente total añadido 2 ml) y se purificó por CL preparativa de fase inversa-EM sobre un sistema Fraction-Lynx de Waters usando fraccionamiento dirigido a la masa (columna SunFire C18 de Waters, tamaño de partícula de 5 μm, 30 x 100 mm, fase móvil A: agua (0,1 % de TFA), B: metanol (0,1 % de TFA), velocidad de flujo 60 ml/min), el producto se aisló como una sal de TFA, 43 mg. CL-EM calculada para C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>OSSi (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 597,239, observada 597,30.

*Etapa 3. Trifluoroacetato de (3S)-3-((3S)-1-[3,5-difluoro-6-(metiltio)piridin-2-il]pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo*

A (3S)-3-((3S)-1-[3,5-Difluoro-6-(metiltio)piridin-2-il]pirrolidin-3-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (43 mg, 0,072 mmoles) se añadió DCM (0,5 ml) y TFA (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego los disolventes se eliminaron a vacío y se añadieron metanol (0,5 ml) y NH<sub>4</sub>OH (0,5 ml). Después de 30 min, el análisis de CL-EM indicó eliminación completa del grupo SEM. Los disolventes se eliminaron y el material residual se purificó por CL preparativa de fase inversa-EM sobre un sistema Fraction-Lynx de Waters usando fraccionamiento dirigido a la masa (columna SunFire C18 de Waters, tamaño de partícula de 5 μm, 30 x 100 mm, fase móvil A: agua (0,1 % de TFA), B: metanol (0,1 % de TFA), velocidad de flujo 60 ml/min), el producto se aisló como una sal de TFA, 18,9 mg. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12,58 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,40 (m, 3H), 3,31 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,57 (m, 2H); CL-EM calculada para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 467,158, observada 466,95.

**Ejemplo 130. Trifluoroacetato de (3S)-3-((3S)-1-[3,5-difluoro-6-(metilsulfonil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo**





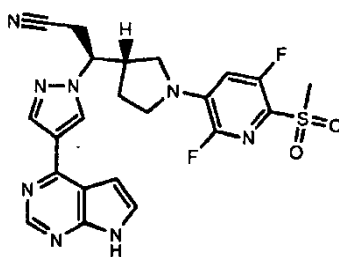
Se disolvió (3S)-3-((3S)-1-[3,5-difluoro-6-(metiltio)piridin-2-il]pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (del Ejemplo 129; 45 mg, 0,096 mmoles) en agua (0,3 ml) y se añadió Oxone® (119 mg, 0,193 mmoles), la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h, momento en el que el análisis de CL-EM indicó presencia de sulfóxido y la sulfona se oxidó en exceso a N-óxido. La mezcla de reacción se repartió entre agua y 3:1 de CHCl<sub>3</sub>/IPA, la fase orgánica se concentró a vacío y el residuo se disolvió en MeOH y DMSO (~4 ml totales). La mezcla se filtró para eliminar los sólidos insolubles y el filtrado se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para recuperar el producto. El producto se disolvió en EtOH (3,0 ml) y se añadió 10 % de Pd/C (15 mg) y la reacción se hidrogenó sobre un agitador de Parr a 20 psi de H<sub>2</sub> durante 1 h, momento en el que el análisis de CL-EM indicó reducción de N-óxido. La reacción se filtró y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto, que se purificó por CL preparativa de fase inversa-EM sobre un sistema Fraction-Lynx de Waters usando fraccionamiento dirigido a la masa (columna SunFire C18 de Waters, tamaño de partícula de 5 µM, 30 x 100 mm, fase móvil A: agua (0,1 % de TFA), B: metanol (0,1 % de TFA), velocidad de flujo 60 ml/min), para recuperar el producto de sulfona como una sal de TFA, 2,0 mg. CL-EM calculada para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 499,147, observada 499,20.

### 15 Ejemplos 131-133.

Los ejemplos en la siguiente tabla se prepararon mediante procedimientos análogos a aquellos usados para preparar el Ejemplo 130.

Ex.	Estructura	Nombre	MS (M+H)
131		(3S)-3-((3S)-1-[3,5-difluoro-6-[(2,2,2-trifluoroethyl)-sulfonyl]pyridin-2-yl]pyrrolidin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile trifluoroacetate	567
132		4-[1-(1-((3S)-1-[3,5-difluoro-6-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]pyrrolidin-3-yl)-2-fluoroethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine trifluoroacetate	492
133		(3S)-3-((3S)-1-[3-fluoro-6-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl]pyrrolidin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile trifluoroacetate	481

**Ejemplo 134. Trifluoroacetato de (3S)-3-((3S)-1-[2,5-difluoro-6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo**



5

10 *Etapa 1. 2,3,5-Trifluoro-6-(metilsulfonyl)piridina*

Se disolvió 2,3,5-trifluoro-6-(metiltio)piridina (74 mg, 0,42 mmoles) en DCM (5 ml) y se añadió ácido m-cloroperbenzoico (208 mg, 0,904 mmoles). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, momento en el que el análisis de HPLC indicó reacción completa. La mezcla de reacción se repartió entre agua y Et<sub>2</sub>O, las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con Et<sub>2</sub>O adicional. La fase orgánica combinada se lavó con NaHSO<sub>3</sub> saturado, NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua, luego salmuera, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto como un sólido blanco, 80 mg. El producto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

15

20 *Etapa 2. (S)-3-((S)-1-(2,5-Difluoro-6-(metilsulfonyl)piridin-3-il)pirrolidin-3-il)-3-(4-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo*

A una disolución de (3S)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (26 mg, 0,059 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) en NMP (0,096 ml) se añadió 2,3,5-trifluoro-6-(metilsulfonyl)piridina (25,1 mg, 0,119 mmoles) seguido de DIPEA (14,8 µl, 0,0851 mmoles). La reacción se tapó y se calentó a 100 °C en un baño de aceite durante 1,5 h, momento en el que el análisis de CL-EM indicó reacción completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con metanol y acetonitrilo (disolvente total añadido: 2 ml) y se purificó por CL preparativa de fase inversa-EM sobre un sistema Fraction-Lynx de Waters usando fraccionamiento dirigido a la masa (columna SunFire C18 de Waters, tamaño de partícula de 5 µm, 30 x 100 mm, fase móvil A: agua (0,1 % de TFA), B: metanol (0,1 % de TFA), velocidad de flujo 60 ml/min), dando el producto. CL-EM calculada para C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>SSi (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 629,229, observada 629,00.

25

30

*Etapa 3. Trifluoroacetato de (3S)-3-((3S)-1-[2,5-difluoro-6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo*

A (S)-3-((S)-1-(2,5-difluoro-6-(metilsulfonyl)piridin-3-il)pirrolidin-3-il)-3-(4-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo se añadió DCM (0,5 ml) y TFA (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego los disolventes se eliminaron a vacío y se añadieron metanol (0,5 ml) y NH<sub>4</sub>OH (0,5 ml). Después de 30 min, el análisis de CL-EM indicó eliminación completa del grupo SEM. Los disolventes se eliminaron y el material residual se purificó por CL preparativa de fase inversa-EM sobre un sistema Fraction-Lynx de Waters usando fraccionamiento dirigido a la masa (columna SunFire C18 de Waters, tamaño de partícula de 5 µm, 30 x 100 mm, fase móvil A: agua (0,1 % de TFA), B: metanol (0,1 % de TFA), velocidad de flujo 60 ml/min), el producto se aisló como una sal de TFA, 14 mg. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,60 (s a, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,20 (m, 4H), 3,19 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 1,65 (m, 2H); CL-EM calculada para C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 499,148, observada 498,95.

35

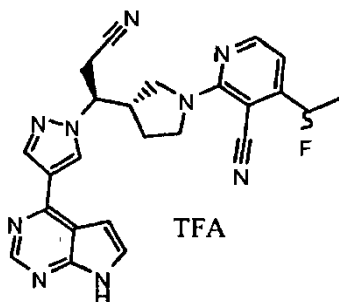
40

45

**Ejemplo 136. Trifluoroacetato de 2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-4-(1-fluoroetil)nicotinonitrilo**

50

55



60

*Etapa 1. 2-Cloro-4-(1-etoxivinil)nicotinonitrilo*

Una disolución de 2-cloro-4-yodonicotinonitrilo (del Ejemplo 122, Etapa 1; 240,0 mg, 0,9075 mmoles) y tributil(1-etoxivinil)estaño (398,58 µl, 1,1798 mmoles) en tolueno (3,2 ml) se desgasificó y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (104,9 mg, 0,09075 mmoles). La reacción se desgasificó de nuevo y se calentó a

65

100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto, 195,6 mg. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre la columna de 40 g, se recuperaron 143 mg de producto. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,51 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 3,97 (q, 2H), 1,42 (t, 3H).

*Etapa 2. 4-Acetil-2-cloronicotinonitrilo*

Se disolvió 2-cloro-4-(1-etoxivinil)nicotinonitrilo (143 mg, 0,685 mmoles) en THF (9,1 ml) y se añadió 3,0 M de cloruro de hidrógeno en agua (5,7 ml, 17 mmoles), la reacción se agitó a 25 °C durante 20 h, momento en el que el análisis de CL-EM mostró el progreso de la hidrólisis, pero no completa. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto. Éste se disolvió luego en CHCl<sub>3</sub>/hexanos y se aplicó a columna ISCO de 12 g y se cromatografió dando el producto purificado, 95,6 mg. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,76 (d, 1H), 2,71 (s, 3H).

*Etapa 3. 4-Acetil-2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo*

A una disolución de 4-acetil-2-cloronicotinonitrilo (95 mg, 0,53 mmoles) en NMP (0,85 ml) se añadió (3S)-3-((3S)-pirrolidin-3-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (230 mg, 0,53 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) seguido de DIPEA (131 µl, 0,754 mmoles), la reacción se tapó y se calentó a 100 °C en un baño de aceite durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto, 320 mg. El producto en bruto se disolvió en CHCl<sub>3</sub>/hexanos y se aplicó a columna ISCO de 40 g, y se purificó por cromatografía dando el producto (98,5 mg), 4-acetil-2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo. EM (EI): 582 (M+1).

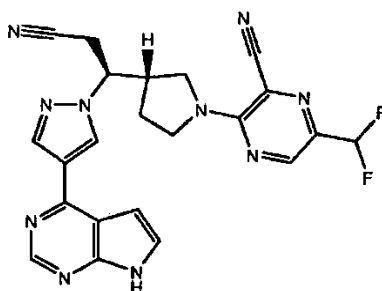
*Etapa 4. 2-((3S)-3-((1S)-2-Ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-4-(1-fluoroetil)nicotinonitrilo*

A 4-acetil-2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo (50,0 mg, 0,0859 mmoles) en metanol (0,5 ml) enfriado a 0 °C se añadió tetrahidroborato de sodio (6,50 mg, 0,172 mmoles) y se agitó durante 10 min. La reacción se inactivó con HCl 1 N a pH ácido (muchas desgasificación), luego se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> sólido a pH 8, se extrajo 2x con EtOAc. La fase de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. La fase de EtOAc se evaporó a sequedad dando alcohol en bruto. EM (EI): 584 (M+1). A una mezcla de 2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-4-(1-hidroxietil)nicotinonitrilo en DCM (0,89 ml) se añadió 2-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-(trifluoro-λ(4)-sulfanil)etanamina (47,5 µl, 0,258 mmoles) seguido de una gota de etanol (9,4 µl, 0,16 mmoles). La reacción se agitó a TA durante 5,5 h y se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto, 41,3 mg. El producto en bruto se disolvió en MeOH/ACN y se purificó por CL preparativa-EM como en el Ejemplo 129, dando 26,6 mg de fluoruro purificado.

*Etapa 5. Trifluoroacetato de 2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-4-(1-fluoroetil)nicotinonitrilo*

Al 2-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-4-(1-fluoroetil)nicotinonitrilo purificado se añadió DCM (1,0 ml) y TFA (1,0 ml, 0,02 moles), después de 1 h se eliminó el disolvente y se añadió metanol (1,0 ml) e hidróxido de amonio (1,0, 0,03 moles), y se agitó durante 20 min, y el residuo después de la eliminación del disolvente se disolvió en ACN/MeOH y se purificó por CL preparativa-EM para recuperar el producto como una sal de TFA. EM (EI): 456 M+1). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,5 (s a, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (dd, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 5,88 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,2,00-4,00 (m, 6H), 2,90 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,60 (m, 3H).

**Ejemplo 138. Trifluoroacetato de 3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-(difluorometil)pirazin-2-carbonitrilo**



*Etapa 1. 3-Amino-6-bromopirazin-2-carbonitrilo*

Una mezcla de NaCN (140 mg, 2,85 mmoles) y cianuro de cobre (I) (255 mg, 2,85 mmoles) en anhídrido DMF (13 ml) se agitó a 120 °C durante 20 min bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. A la disolución transparente resultante se añadió gota a gota una disolución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (de Aldrich; 800 mg, 3,16 mmoles) en DMF (4,8 ml) y la agitación continuó a 120 °C. La reacción se mantuvo a 120 °C durante 40 h, momento en el que el análisis de CL-EM indicó conversión completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con agua, seguido de salmuera, luego se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto, 597,1 mg, que se usó sin ninguna más purificación.

*Etapa 2. 6-Bromo-3-cloropirazin-2-carbonitrilo*

A una disolución de 3-amino-6-bromopirazin-2-carbonitrilo (587 mg, 2,95 mmoles) en acetonitrilo (29,4 ml) se añadió cloruro de cobre (II) (470 mg, 3,5 mmoles). La reacción se calentó a 60 °C durante 10 min, entonces se añadió gota a gota nitrato de t-butilo (510 µl, 4,3 mmoles). La reacción se mantuvo a 60 °C durante 16 h, momento en el que la CL-EM indicó reacción completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre HCl 1 N y EtOAc y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó 2x con agua seguido de salmuera, luego se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto que cristalizó en reposo. El producto se purificó (cartucho de SiO<sub>2</sub> previamente empaquetado de 120 g, 85 ml/min, gradiente de 0-20 % de EtOAc/hexanos durante 12 min) para recuperar el producto deseado, 442 mg. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,68 (s, 1H).

*Etapa 3. 3-Cloro-6-[(E)-2-etoxivinil]pirazin-2-carbonitrilo*

Una disolución de 6-bromo-3-cloropirazin-2-carbonitrilo (220 mg, 1,01 mmoles) y (2-etoxivinil)tri-n-butilestano (434 µl, 1,31 mmoles) en tolueno (1,8 ml) se desgasificó con N<sub>2</sub> y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (67,8 mg, 0,0587 mmoles). La reacción se desgasificó de nuevo y se calentó a 100 °C durante 16 h, momento en el que la CL-EM indicó conversión completa al producto deseado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con agua seguido de salmuera, luego se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto. Éste se purificó (cartucho de SiO<sub>2</sub> previamente empaquetado de 40 g, 40 ml/min, gradiente de 0-50 % de EtOAc/hexanos durante 20 min) para recuperar el producto, 134 mg. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,19 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 4,14 (m, 2H), 1,41 (t, 3H); CL-EM calculada para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>3</sub>O(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 210,043, observada 209,9.

*Etapa 4. 3-Cloro-6-formilpirazin-2-carbonitrilo*

A 3-cloro-6-[(E)-2-etoxivinil]pirazin-2-carbonitrilo (70,5 mg, 0,303 mmoles) se añadió 1,4-dioxano (8,8 ml), agua (2,2 ml) y peryodato de sodio (190 mg, 0,91 mmoles), seguido de una disolución al 4 % de tetraóxido de osmio en agua (66,7 µl, 0,0105 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, momento en el que el análisis por CCF indicó reacción completa. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto. Éste se purificó (cartucho de SiO<sub>2</sub> previamente empaquetado de 12 g, 30 ml/min, gradiente de 0-50 % de EtOAc/hexanos durante 16 min) para recuperar el producto como un sólido cristalino, 43,2 mg. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,12 (s, 1H), 9,11 (s, 1H).

*Etapa 5. 3-Cloro-6-(difluorometil)pirazin-2-carbonitrilo*

A 3-cloro-6-formilpirazin-2-carbonitrilo (31,0 mg, 0,185 mmoles) en DCM (1,9 ml) se añadió 2-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-(trifluoro-λ(4)-sulfanil)etanamina (100 µl, 0,55 mmoles) seguido de una gota de etanol. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 h, momento en el que el análisis por CCF (3:1 de hexanos:EtOAc) indicó reacción completa. La mezcla de reacción se repartió entre agua y CHCl<sub>3</sub>. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con CHCl<sub>3</sub> adicional. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a

vacío proporcionando el producto, 43 mg. El producto se usó sin más purificación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,92 (s, 1H), 6,73 (t, 1H).

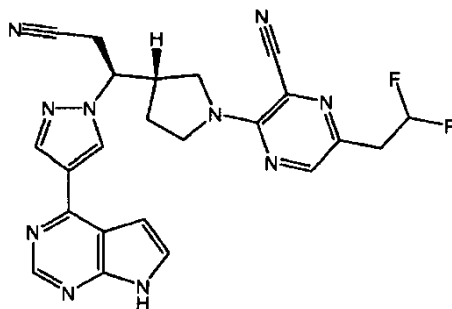
**Etapa 6.** 3-((3S)-3-((1S)-2-Ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-6-(difluorometil)pirazin-2-carbonitrilo

A una disolución de 3-cloro-6-(difluorometil)pirazin-2-carbonitrilo (30,0 mg, 0,158 mmoles) en NMP (257 µl) se añadió (3S)-3-((3S)-pirrolidin-3-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (69 mg, 0,16 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) seguido de DIPEA (39,5 µl, 0,227 mmoles). La reacción se tapó y se calentó 100 °C durante 1 h, momento en el que el análisis de CL-EM indicó reacción completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto. Éste se purificó (cartucho de SiO<sub>2</sub> previamente empacutado de 4 g, 20 ml/min, gradiente de 10-90 % de EtOAc/hexanos durante 16 min) para recuperar el producto, 49 mg. CL-EM calculada para C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>F<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>5</sub>Si (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 591,257, observada 591,05.

**Etapa 7.** Trifluoroacetato de 3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-6-(difluorometil)pirazin-2-carbonitrilo

A 3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-6-(difluorometil)pirazin-2-carbonitrilo (49 mg, 0,083 mmoles) se añadió DCM (0,5 ml) y TFA (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego los disolventes se eliminaron a vacío y se añadieron metanol (0,5 ml) y NH<sub>4</sub>OH (0,5 ml). Después de 30 min el análisis de CL-EM indicó eliminación completa del grupo SEM. Los disolventes se eliminaron y el material residual se purificó por CL preparativa de fase inversa-EM sobre un sistema Fraction-Lynx de Waters usando fraccionamiento dirigido a la masa (columna SunFire C18 de Waters, tamaño de partícula de 5 µm, 30 x 100 mm, fase móvil A: agua (0,1 % de TFA), B: metanol (0,1 % de TFA), velocidad de flujo 60 ml/min), el producto se aisló como una sal de TFA, 34 mg. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,00 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,63 (t, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 1,91 (m, 2H). CL-EM calculada para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>10</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 461,18, observada 460,90.

**Ejemplo 139.** Trifluoroacetato de 3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difluoroetil)pirazin-2-carbonitrilo



**Etapa 1.** 3-Cloro-6-(2-oxoetil)pirazin-2-carbonitrilo

Se disolvió 3-cloro-6-[(E)-2-etoxivinil]pirazin-2-carbonitrilo (del Ejemplo 138, Etapa 3; 395 mg, 1,88 mmoles) en THF (25 ml) y se añadió HCl 3,0 M (16 ml, 47 mmoles). La reacción se calentó a 60 °C durante 3,5 h, momento en el que la CL-EM indicó reacción completa. La mezcla de reacción se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con agua seguido de salmuera, luego se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto, 417 mg. Este material se usó directamente en la siguiente reacción ya que se encontró que se descomponía en reposo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,91 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 4,08 (s, 2H).

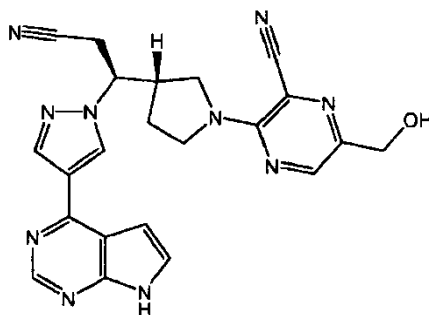
**Etapa 2.** 3-Cloro-6-(2,2-difluoroetil)pirazin-2-carbonitrilo

3-Cloro-6-(2-oxoetil)pirazin-2-carbonitrilo recientemente preparado (90,0 mg, 0,496 mmoles) se disolvió en DCM (5,1 ml) y se añadió 2-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-(trifluoro-λ(4)-sulfanil)etanamina (274 µl, 1,49 mmoles), seguido de una gota etanol. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, momento en el que la CCF y el análisis de CL-EM indicó reacción completa. La mezcla de reacción se repartió entre agua y CHCl<sub>3</sub>. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con CHCl<sub>3</sub> adicional. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto, 1,09 mg. Este material se usó directamente en la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,49 (s, 1H), 6,12 (tt, 1H), 3,38 (m, 2H).

*Etapa 3. Trifluoroacetato de 3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difluoroetil)pirazin-2-carbonitrilo*

5 A una disolución de 3-cloro-6-(2,2-difluoroetil)pirazin-2-carbonitrilo (100 mg, 0,49 mmoles) en NMP (400  $\mu$ l) se añadió (3S)-3-((3S)-pirrolidin-3-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (110 mg, 0,24 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) seguido de DIPEA (61,3  $\mu$ l, 0,352 mmoles). La reacción se tapó y se calentó a 100 °C en un baño de aceite durante 1,5 h, momento en el que el análisis de CL-EM indicó reacción completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con metanol y acetonitrilo (disolvente total añadido: 2 ml) y se purificó por CL preparativa de fase inversa-EM sobre un sistema Fraction-Lynx de Waters usando fraccionamiento dirigido a la masa (columna Waters (Sunfire C18, tamaño de partícula de 5  $\mu$ M, 30 x 100 mm, fase móvil A: agua (0,1 % de TFA), B: metanol (0,1 % de TFA), velocidad de flujo 60 ml/min), el producto se aisló como una sal de TFA, 19 mg. CL-EM calculada para  $C_{29}H_{35}F_2N_{10}OSi$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 605,273, observada 605,00.

**Ejemplo 140. Trifluoroacetato de 3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-carbonitrilo**



*Etapa 1. Cloro-6-(hidroximetil)pirazin-2-carbonitrilo*

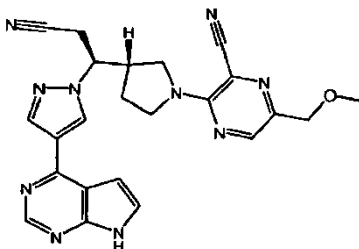
A 3-cloro-6-formilpirazin-2-carbonitrilo (del Ejemplo 138, Etapa 4; 20,0 mg, 0,12 mmoles) se añadió éter (0,79 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió 1,0 M de borano en THF (140  $\mu$ l, 0,14 mmoles). La reacción se mantuvo a -78 °C durante 1,5 h, y luego se inactivó mediante la adición de HCl 0,1 N a -78 °C. La disolución se dejó calentar y se añadió EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> y se lavó con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con agua seguido de salmuera, luego se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto, 20 mg. Este material se llevó directamente a la siguiente reacción. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,78 (s, 1H), 4,77 (s, 2H).

*Etapa 2. 3-((3S)-3-((1S)-1-Ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-carbonitrilo*

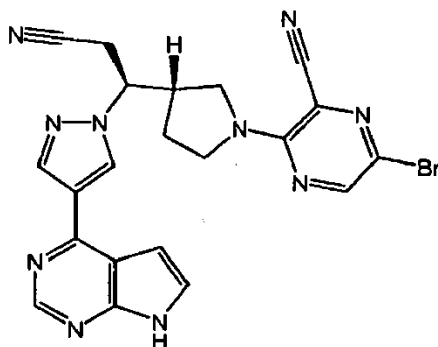
45 A una disolución de 3-cloro-6-(hidroximetil)pirazin-2-carbonitrilo (20,0 mg, 0,106 mmoles) en NMP (172  $\mu$ l) se añadió (3S)-3-((3S)-pirrolidin-3-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (46 mg, 0,11 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) seguido de DIPEA (26,5  $\mu$ l, 0,152 mmoles), la reacción se tapó y se calentó a 100 °C en un baño de aceite durante 1 h, momento en el que el análisis de CL-EM indicó reacción completa. La disolución de reacción en bruto se diluyó con MeOH/ACN (disolvente total añadido 2 ml) y se purificó por CL preparativa de fase inversa-EM sobre un sistema Fraction-Lynx de Waters usando fraccionamiento dirigido a la masa (columna SunFire C18 de Waters, tamaño de partícula de 5  $\mu$ M, 30 x 100 mm, fase móvil A: agua (0,1 % de TFA), B: metanol (0,1 % de TFA), velocidad de flujo 60 ml/min). El producto purificado se liofilizó a sequedad para recuperar el producto como una sal de TFA, 34 mg. CL-EM calculada para  $C_{28}H_{32}N_{10}O_2Si$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 571,271, observada 571,00.

*Etapa 3. Trifluoroacetato de 3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-carbonitrilo*

60 A 3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-6-(2,2-difluoroetil)pirazin-2-carbonitrilo (12 mg, 0,02 mmoles) se añadió DCM (0,5 ml) y TFA (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego los disolventes se eliminaron a vacío y se añadieron metanol (0,5 ml) y NH<sub>4</sub>OH (0,5 ml). Después de 30 min el análisis de CL-EM indicó eliminación completa del grupo SEM. Los disolventes se eliminaron y el material residual se purificó por CL preparativa de fase inversa-EM sobre un sistema Fraction-Lynx de Waters usando fraccionamiento dirigido a la masa (columna SunFire C18 de Waters, tamaño de partícula de 5  $\mu$ M, 30 x 100 mm, fase móvil A: agua (0,1 % de TFA), B: metanol (0,1 % de TFA), velocidad de flujo 60 ml/min), el producto se aisló como una sal de TFA, 4,9 mg. CL-EM calculada para  $C_{22}H_{21}N_{10}O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 441,190, observada 441,00.

**Ejemplo 141. Trifluoroacetato de 3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-6-(metoximetil)pirazin-2-carbonitrilo**

Se combinó 3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-6-(hidroximetil)pirazin-2-carbonitrilo (Ejemplo 140; 24,3 mg, 0,0426 mmoles) con óxido de plata (II) (52,7 mg, 0,426 mmoles) y yodometano (53,0  $\mu$ l, 0,852 mmoles) en THF (0,2 ml). La reacción se calentó en un recipiente cerrado durante 3,5 h, momento en el que el análisis de CL-EM indicó reacción completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un filtro de teflón de 0,45  $\mu$ m. El filtro se aclaró con metanol y el filtrado orgánico resultante se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto. Al producto en bruto se añadió DCM (0,5 ml) y TFA (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego los disolventes se eliminaron a vacío y se añadieron metanol (0,5 ml) y  $\text{NH}_4\text{OH}$  (0,5 ml). Después de 30 min el análisis de CL-EM indicó eliminación completa del grupo SEM. Los disolventes se eliminaron y el material residual se purificó por CL preparativa de fase inversa-EM sobre un sistema Fraction-Lynx de Waters usando fraccionamiento dirigido a la masa (columna SunFire C18 de Waters, tamaño de partícula de 5  $\mu$ m, 30 x 100 mm, fase móvil A: agua (0,1 % de TFA), B: metanol (0,1 % de TFA), velocidad de flujo 60 ml/min), el producto se aisló como una sal de TFA, 5,5 mg. CL-EM calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_{10}\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: m/z = 455,206, observada 455,0.

**Ejemplo 142. Trifluoroacetato de 6-bromo-3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo****Etapas 1. 6-Bromo-3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo**

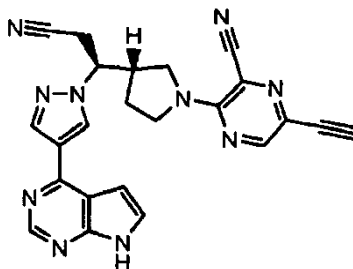
A una disolución de 6-bromo-3-cloropirazin-2-carbonitrilo (Ejemplo 138 Etapa 2; 29 mg, 0,13 mmoles) en NMP (216  $\mu$ l) se añadió (3S)-3-((3S)-pirrolidin-3-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (58 mg, 0,13 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) seguido de DIPEA (33,1  $\mu$ l, 0,190 mmoles). La reacción se tapó y se calentó a 100 °C en un baño de aceite durante 1 h, momento en el que el análisis de CL-EM indicó reacción completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con agua, seguido de salmuera, luego se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto. El producto se purificó (cartucho de  $\text{SiO}_2$  previamente empaquetado de 4 g, 20 ml/min, gradiente de 0-75 % de EtOAc/hexanos durante 18 min) para recuperar el producto deseado, 51 mg. CL-EM calculada para  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{BrN}_{10}\text{OSi}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: m/z = 619,17, observada 618,90.

**Etapas 2. Trifluoroacetato de 6-bromo-3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo**

A 6-bromo-3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo (51 mg, 0,08 mmoles) se añadió DCM (0,5 ml) y TFA (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego los disolventes se eliminaron a vacío y se añadieron metanol (0,5 ml) y  $\text{NH}_4\text{OH}$  (0,5 ml). Después de 30 min el análisis de CL-EM indicó eliminación completa del grupo SEM. Los

disolventes se eliminaron y el material residual se purificó por CL preparativa de fase inversa-EM sobre un sistema Fraction-Lynx de Waters usando fraccionamiento dirigido a la masa (columna Sunfire C18 de Waters, tamaño de partícula de 5  $\mu\text{M}$ , 30 x 100 mm, fase móvil A: agua (0,1 % de TFA), B: metanol (0,1 % de TFA), velocidad de flujo 60 ml/min), el producto se aisló como una sal de TFA, 34 mg. CL-EM calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{BrN}_{10}(\text{M}+\text{H})^+$ : m/z = 489,090, observada 489,10.

**Ejemplo 143. Trifluoroacetato de 3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-6-etinilpirazin-2-carbonitrilo**



**Etapa 1. 3-((3S)-3-((1S)-2-Ciano-1-[4-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-6-((trimetilsilil)etinil)pirazin-2-carbonitrilo**

Se disolvió 6-bromo-3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo (Ejemplo 142; 40,0 mg, 0,0646 mmoles) en DMF (0,323 ml) y se añadió CuI (0,969 mg, 0,00509 mmoles). La mezcla de reacción se desgasificó con tres ciclos de vacío/purga de  $\text{N}_2$ , luego se añadieron  $\text{Et}_3\text{N}$  (13,34  $\mu\text{l}$ , 0,09568 mmoles) y trimetilsililacetileno (18,2  $\mu\text{l}$ , 0,129 mmoles), seguido de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,93 mg, 0,00276 mmoles). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1,5 h, momento en el que el análisis de CL-EM indicó reacción completa. La reacción se trató con éter y una disolución 9:1 de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado/ $\text{NH}_4\text{OH}$  y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con éter adicional, la disolución de éter combinada se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , seguido de salmuera, luego se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto. El producto se purificó (cartucho de  $\text{SiO}_2$  previamente empaquetado de 4 g, 20 ml/min, gradiente de 0-75 % de EtOAc/hexanos durante 18 min) para recuperar el producto deseado, 41 mg. CL-EM calculada para  $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{N}_{10}\text{OSi}_2(\text{M}+\text{H})^+$ : m/z = 637,300, observada 637,10.

**Etapa 2. 3-((3S)-3-((1S)-2-Ciano-1-[4-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-6-etinilpirazin-2-carbonitrilo**

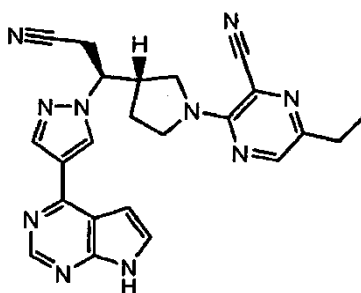
Se disolvió 3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-6-((trimetilsilil)etinil)pirazin-2-carbonitrilo (41 mg, 0,064 mmoles) en THF (51,0  $\mu\text{l}$ ), esta disolución se enfrió a 0  $^\circ\text{C}$  y se añadió agua (3,4  $\mu\text{l}$ ), seguido de adición gota a gota de 1,0 M de TBAF en THF (75  $\mu\text{l}$ , 0,075 mmoles). La reacción se dejó calentar de 0  $^\circ\text{C}$  a 15  $^\circ\text{C}$  durante 1 h, momento en el que el análisis de CL-EM indicó reacción completa. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con 3x agua, seguido de salmuera, luego se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto, 44 mg. CL-EM calculada para  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_{10}\text{OSi}(\text{M}+\text{H})^+$ : m/z = 565,261, observada 565,00.

**Etapa 3. Trifluoroacetato de 3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-6-etinilpirazin-2-carbonitrilo**

A 3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-6-etinilpirazin-2-carbonitrilo (10,8 mg, 0,0191 mmoles) se añadió DCM (0,5 ml) y TFA (0,5 ml), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se evaporó a sequedad, luego se añadieron metanol (0,5 ml) y  $\text{NH}_4\text{OH}$  (0,5 ml). La reacción se agitó 30 min, momento en el que la CL-EM indicó desprotección completa. Los disolventes se eliminaron y el material residual se purificó por CL preparativa de fase inversa-EM sobre un sistema Fraction-Lynx de Waters usando fraccionamiento dirigido a la masa (columna SunFire C18 de Waters, tamaño de partícula de 5  $\mu\text{M}$ , 30 x 100 mm, fase móvil A: agua (0,1 % de TFA), B: metanol (0,1 % de TFA), velocidad de flujo 60 ml/min), el producto se aisló como una sal de TFA, 4,8 mg. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12,40 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,43 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,29 (m, 3H), 2,85 (m, 1H), 1,68 (m, 2H); CL-EM calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_{10}(\text{M}+\text{H})^+$ : m/z = 435,179, observada 434,95.

**Ejemplo 144. Trifluoroacetato de 3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-6-etilpirazin-2-carbonitrilo**





5

10

15

20

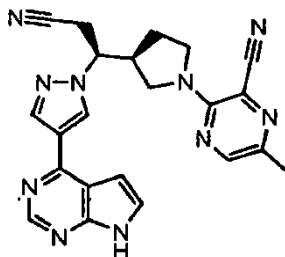
25

Se disolvió 3-((3S)-3-((1S)-2-Ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-6-etilpirazin-2-carbonitrilo (Ejemplo 143; 33 mg, 0,058 mmoles) en EtOH (2,3 ml) y se añadió 10 % de Pd/C (8,7 mg, 0,0082 mmoles). La mezcla se hidrogenó a 29 psi en un agitador de Parr durante 3 h, momento en el que el análisis de CL-EM indicó reducción completa. La reacción se filtró a través de un filtro de teflón de 0,45  $\mu\text{m}$  y el filtro se aclaró con MeOH. El filtrado se concentró a vacío proporcionando el producto. Al residuo se añadió DCM (0,5 ml) y TFA (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego los disolventes se eliminaron a vacío y se añadieron metanol (0,5 ml) y  $\text{NH}_4\text{OH}$  (0,5 ml). Después de 30 min el análisis de CL-EM indicó eliminación completa del grupo SEM. Los disolventes se eliminaron y el material residual se purificó por CL preparativa de fase inversa-EM sobre un sistema Fraction-Lynx de Waters usando fraccionamiento dirigido a la masa (columna SunFire C18 de Waters, tamaño de partícula de 5  $\mu\text{m}$ , 30 x 100 mm, fase móvil A: agua (0,1 % de TFA), B: metanol (0,1 % de TFA), velocidad de flujo 60 ml/min), el producto se aisló como una sal de TFA, 9,8 mg. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,62 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,36 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,61 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,11 (m, 3H); CL-EM calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_{10}(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 439,211$ , observada 438,95.

**Ejemplo 145. Trifluoroacetato de 3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-6-metilpirazin-2-carbonitrilo**

30

35



40

*Etapa 1.* 3-((3S)-3-((1S)-2-Ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-6-metilpirazin-2-carbonitrilo

45

50

55

Se disolvieron 6-bromo-3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo (Ejemplo 142; 55,8 mg, 0,09 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (4,16 mg, 0,00360 mmoles) en THF (0,28 ml) y se añadió gota a gota 2,0 M de trimetilaluminio en tolueno (90,0  $\mu\text{l}$ , 0,180 mmoles). La reacción se calentó a 70  $^{\circ}\text{C}$  durante 3,5 h, momento en el que el análisis de CL-EM indicó reacción completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con tolueno (0,28 ml) y se añadió gota a gota MeOH (71  $\mu\text{l}$ ) hasta que la reactividad bajó. Entonces, la reacción se recalentó a 70  $^{\circ}\text{C}$  durante 10 min, luego se añadieron 2 ml de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado, continuó el calentamiento a 70  $^{\circ}\text{C}$  durante 10 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con agua, seguido de salmuera, luego se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto. El producto se purificó (cartucho de  $\text{SiO}_2$  previamente empaquetado de 4 g, 20 ml/min, gradiente de 0-90 % de EtOAc/hexanos durante 20 min) para recuperar el producto deseado, 44 mg. CL-EM calculada para  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_{10}\text{OSi}(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 555,276$ , observada 555,05.

*Etapa 2.* Trifluoroacetato de 3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-6-metilpirazin-2-carbonitrilo

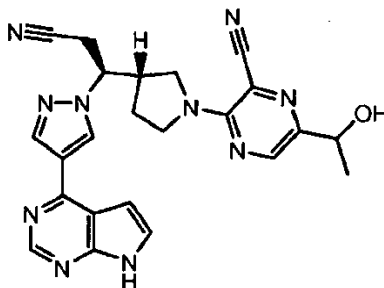
60

65

A 3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-6-metilpirazin-2-carbonitrilo (44 mg, 0,08 mmoles) se añadió DCM (0,5 ml) y TFA (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego los disolventes se eliminaron a vacío y se añadieron metanol (0,5 ml) y  $\text{NH}_4\text{OH}$  (0,5 ml). Después de 30 min el análisis de CL-EM indicó eliminación completa del grupo SEM. Los disolventes se eliminaron y el material residual se purificó por CL preparativa de fase inversa-EM sobre un sistema Fraction-Lynx de Waters usando fraccionamiento dirigido a la masa (columna SunFire C18 de Waters, tamaño de partícula de 5  $\mu\text{m}$ , 30 x 100 mm, fase móvil A: agua (0,1 % de TFA), B: metanol (0,1 % de TFA), velocidad de flujo 60 ml/min), el producto se aisló como una sal de TFA, 25,8 mg. CL-EM calculada para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_{10}(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z =$

425,195, observada 425,20.

**Ejemplo 146. Trifluoroacetato de 3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-6-metilpirazin-2-carbonitrilo**



*Etapas 1. 3-Cloro-6-(1-etoxivinil)pirazin-2-carbonitrilo*

Una disolución de 6-bromo-3-cloropirazin-2-carbonitrilo (Ejemplo 138 Etapa 2; 39,4 mg, 0,18 mmoles) y tributil(1-etoxivinil)estaño (79,2  $\mu$ l, 0,23 mmoles) en tolueno (0,64 ml) se desgasificó con tres ciclos de vacío/ $N_2$  y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (20,84 mg, 0,01804 mmoles). La reacción se desgasificó de nuevo y se calentó a 100  $^{\circ}C$  durante 3 h, momento en el que el análisis de CL-EM indicó reacción completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto, 119,4 mg. El producto se purificó (cartucho de  $SiO_2$  previamente empaquetado de 4 g, 20 ml/min, gradiente de 0-20 % de EtOAc/hexanos durante 10 min) para recuperar el producto deseado, 19 mg. RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,87 (s, 1H), 5,54 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,01 (m, 2H), 1,48 (t, 3H); CL-EM calculada para  $C_9H_9ClN_3O(M+H)^+$ :  $m/z = 209,85$ ; hallada 209,85.

*Etapas 2. 6-Acetil-3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo*

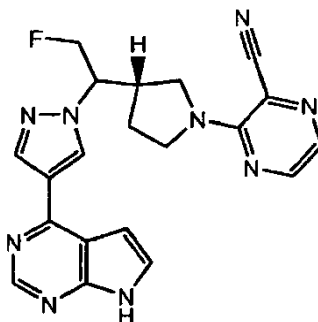
A una disolución de 3-cloro-6-(1-etoxivinil)pirazin-2-carbonitrilo (9,0 mg, 0,043 mmoles) en NMP (0,0806 ml) se añadió (3S)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (22 mg, 0,050 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) seguido de DIPEA (12,4  $\mu$ l, 0,0710 mmoles). La reacción se tapó y se calentó a 100  $^{\circ}C$  en un baño de aceite durante 2 h, momento en el que el análisis de CL-EM indicó reacción completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con agua seguido de salmuera, luego se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto, 32,8 mg. Éste se purificó (cartucho de  $SiO_2$  previamente empaquetado de 4 g, 20 ml/min, gradiente de 0-90 % de EtOAc/hexanos durante 14 min) para recuperar el producto deseado, 22 mg. CL-EM calculada para  $C_{29}H_{35}N_{10}Si(M+H)^+$ :  $m/z = 583,271$ , observada 583,05.

*Etapas 3. Trifluoroacetato de 3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)-6-(1-hidroxietil)pirazin-2-carbonitrilo*

Una disolución de 6-acetil-3-((3S)-3-((1S)-2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo (22 mg, 0,038 mmoles) en MeOH (219,6  $\mu$ l) se enfrió a 0  $^{\circ}C$  y se añadió tetrahidrobtorato de sodio (2,86 mg, 0,0755 mmoles). La reacción se mantuvo a 0  $^{\circ}C$  durante 10 min, momento en el que el análisis por CCF indicó reducción completa de cetona. La reacción se inactivó con adición gota a gota de HCl 1 N dando pH  $\sim$ 3, luego la reacción se neutralizó por la adición gradual de  $NaHCO_3$  sólido a pH 8. La reacción se extrajo 2x con EtOAc y la disolución orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto. CL-EM calculada para  $C_{29}H_{37}N_{10}O_2Si(M+H)^+$ :  $m/z = 585,287$ , observada 585,05. A este producto se añadió DCM (0,5 ml) y TFA (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego los disolventes se eliminaron a vacío y se añadieron metanol (0,5 ml) y  $NH_4OH$  (0,5 ml). Después de 30 min el análisis de CL-EM indicó eliminación completa del grupo SEM. Los disolventes se eliminaron y el material residual se purificó por CL preparativa de fase inversa-EM sobre un sistema Fraction-Lynx de Waters usando fraccionamiento dirigido a la masa (columna SunFire C18 de Waters, tamaño de partícula de 5  $\mu$ m, 30 x 100 mm, fase móvil A: agua (0,1 % de TFA), B: metanol (0,1 % de TFA), velocidad de flujo 60 ml/min), el producto se aisló como una sal de TFA, 5,2 mg. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  RMN (300 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,98 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 4,77 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,42 (m, 3H); CL-EM calculada para  $C_{23}H_{23}N_{10}O(M+H)^+$ :  $m/z = 455,206$ , observada 454,95.

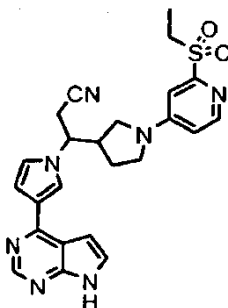
**Ejemplo 147. Trifluoroacetato de 3-fluoro-5-((3S)-3-[[2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-6-(1-hidroxietil)pirazin-2-carbonitrilo**

il]etil]pirrolidin-1-il]piridin-2-carbonitrilo



15 A una disolución de 4-(1-(2-fluoro-1-((3S)-pirrolidin-3-il]etil)-1H-pirazol-4-il]-7-[[2-(trimetilsilil]etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidina (del Ejemplo 70, Etapa 7; 37 mg, 0,087 mmoles) y DIPEA (3,0E1  $\mu$ l, 0,17 mmoles) en NMP (0,7 ml) se añadió 3-cloropirazin-2-carbonitrilo y la reacción se calentó a 130 °C durante 2 h, momento en el que el análisis de CL-EM indicó reacción completa. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, la fase acuosa se extrajo otras 2x con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío proporcionando el producto en bruto. CL-EM calculada para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>9</sub>OSi (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 534,256, observada 534,15. El producto en bruto se trató con DCM (0,5 ml) y TFA (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego los disolventes se eliminaron a vacío y se añadieron metanol (0,5 ml) y NH<sub>4</sub>OH (0,5 ml). Después de 30 min el análisis de CL-EM indicó eliminación completa del grupo SEM. Los disolventes se eliminaron y el material residual se purificó por CL preparativa de fase inversa-EM sobre un sistema Fraction-Lynx de Waters usando fraccionamiento dirigido a la masa (columna SunFire C18 de Waters, tamaño de partícula de 5  $\mu$ m, 30 x 100 mm, fase móvil A: agua (0,1 % de TFA), B: metanol (0,1 % de TFA), velocidad de flujo 60 ml/min), el producto se aisló como una sal de TFA, 13,4 mg. CL-EM calculada para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>8</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 403,179, observada 404,10.

30 **Ejemplo 148. 3-[1-[2-(Etilsulfonil]piridin-4-il]-pirrolidin-3-il]-3-[3-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo (racemato)**



45 *Etapa 1. 4-Cloro-2-(etilsulfonil]piridina*

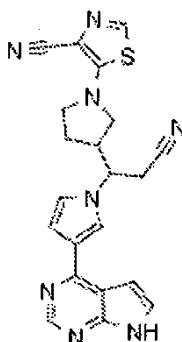
50 A una disolución de 2,4-dicloropiridina (0,20 ml, 1,8 mmoles) y etanotiol (0,14 ml, 1,8 mmoles) en 1,4-dioxano (1 ml), se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0,074 g, 1,8 mmoles), en una porción. La mezcla se agitó a TA durante 3 días. Se añadió agua a la reacción y el producto se extrajo con éter dietílico. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. La cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-10 % de acetato de etilo en hexanos, se usó para la purificación parcial del producto. El producto se disolvió en DCM (10 ml) y se trató con ácido m-cloroperbenzoico (0,28 g, 1,1 mmoles) y se agitó durante 2 h. La mezcla se lavó con disolución de NaHCO<sub>3</sub> y la fase de DCM se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo en hexanos proporcionó el producto (48 mg, 12 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,65 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 3,44 (q, 2H), 1,32 (t, 3H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 206,0.

60 *Etapa 2. 3-[1-[2-(Etilsulfonil]piridin-4-il]pirrolidin-3-il]-3-[3-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo*

65 Una disolución de 4-cloro-2-(etilsulfonil]piridina (15 mg, 0,073 mmoles) y 3-pirrolidin-3-il]-3-[3-(7-[[2-(trimetilsilil]etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo (32 mg, 0,073 mmoles, del Ejemplo 33, Etapa 3) en NMP (0,20 ml) y 4-metilmorfolina (16  $\mu$ l) se calentó a 120 °C en el microondas durante 15 min. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo un total de tres veces con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El producto en bruto se desprotegió agitando en 50 % de TFA/DCM durante 1 h, se evaporó y luego

se agitó con EDA en exceso en metanol. El producto se purificó por HPLC preparativa-EM, eluyendo con un gradiente de ACN y H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH, se congeló y se liofilizó proporcionando el producto como la base libre (11 mg, 31 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,96 (s a, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,06 (s a, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 4,54 (td, 1H), 3,63 (dd, 1H), 3,52-3,22 (m, 7H), 2,97-2,85 (m, 1H), 1,76-1,59 (m, 2H), 1,10 (t, 3H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 476,1.

**Ejemplo 149. 5-(3-{2-Ciano-1-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo (se aislaron tanto enantiómeros racémicos como individuales)**



*Etapa 1. 5-Bromo-1,3-tiazol-4-carbonitrilo*

A una mezcla de 5-bromo-1,3-tiazol-4-carboxamida (preparada según el procedimiento informado en el documento WO2008/057336 a partir de ácido 5-bromo-1,3-tiazol-4-carboxílico obtenido a partir de SynChem; 2,75 g, 13,3 mmoles) y trietilamina (9,26 ml, 66,4 mmoles) en DCM (50 ml) se añadió anhídrido tricloroacético (7,28 ml, 39,8 mmoles) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0-20 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el producto (2,19 g, 87 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 190,9/188,9.

*Etapa 2. 5-(3-{2-Ciano-1-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo*

Se mezclaron 5-bromo-1,3-tiazol-4-carbonitrilo (24 mg, 0,13 mmoles) y 3-pirrolidin-3-il-3-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo (51 mg, 0,12 mmoles, del Ejemplo 33, Etapa 3) con tetrafluoroborato de 1-butil-3-metil-1H-imidazol-3-ilo (0,15 g, 0,66 mmoles) y se añadió 4-metilmorfolina (14 µl, 0,13 mmoles). La mezcla se calentó a 120 °C durante 2 h, luego se enfrió a TA, se repartió entre EtOAc y salmuera y la fase de salmuera se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos proporcionó el producto (27 mg, 42 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,82 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,28-4,16 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,68-3,41 (m, 5H), 3,20-3,02 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,09-1,73 (m, 2H), 0,99-0,85 (m, 2H), -0,06 (s, 9H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 545,2.

Una porción de este material se desprotegió proporcionando el racemato en el siguiente procedimiento, Etapa 3.

Una porción (20 mg) de este producto protegido con SEM se separó en sus enantiómeros por cromatografía quiral (Chiral Technologies ChiralCel OD-H: 30 x 250 mm, 5 µm, 45 % de EtOH/55 % de hexanos a 15 ml/min; enantiómero 1: tiempo de retención 41,8 min; enantiómero 2: tiempo de retención 47,4 min). Cada enantiómero se evaporó y se desprotegió por separado según los siguientes procedimientos en la Etapa 4 y Etapa 5.

*Etapa 3. 5-(3-{2-Ciano-1-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo (racémico)*

Se disolvió 5-(3-{2-ciano-1-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo racémico (7,0 mg, 0,013 mmoles) en una mezcla de 1:1 de DCM/TFA, se agitó durante 1 h y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadieron 0,2 ml de EDA y la reacción se agitó durante 15 min. La HPLC preparativa-EM, eluyendo con un gradiente de ACN y H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH, seguido de liofilización, proporcionó el producto como la base libre (3,5 mg, 66 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,97 (s a, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,96-6,92 (m, 2H), 4,58 (td, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,54-3,37 (m, 3H), 3,22 (dd, 1H), 3,02-2,91 (m, 1H), 1,80-1,63 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 415,0.

*Etapa 4. 5-(3-{2-Ciano-1-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo*

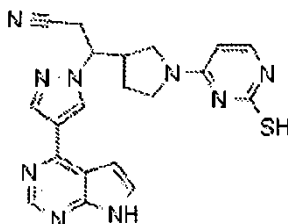
(enantiómero individual 1)

Se disolvió 5-(3-{2-ciano-1-[3-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo (6,0 mg, 0,011 mmoles; pico 1 de la Etapa 2) en una mezcla de 1:1 de DCM/TFA, la mezcla se agitó durante 1 h, luego se concentró. El residuo se redisolvió en 1 ml de MeOH y se añadieron 0,2 ml de EDA. La HPLC preparativa-EM, eluyendo con un gradiente de ACN y H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH, seguido de liofilización, proporcionó el producto como la base libre (2,5 mg, 54 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,97 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,96-6,93 (m, 2H), 4,58 (td, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,54-3,36 (m, 3H), 3,22 (dd, 1H), 3,03-2,90 (m, 1H), 1,80-1,64 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 415,0.

**Etapa 5.** 5-(3-{2-Ciano-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo (enantiómero individual 2)

Se disolvió 5-(3-{2-ciano-1-[3-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo (6,0 mg, 0,011 mmoles; pico 2 de la Etapa 2) en una mezcla de 1:1 de DCM/TFA, la mezcla se agitó durante 1 h, luego se concentró. El residuo se redisolvió en 1 ml de MeOH, se añadieron 0,2 ml de EDA. La HPLC preparativa-EM, eluyendo con un gradiente de ACN y H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH, seguido de liofilización, proporcionó el producto como la base libre (2,5 mg, 54 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,97 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,96-6,93 (m, 2H), 4,58 (td, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,54-3,38 (m, 3H), 3,22 (dd, 1H), 3,02-2,90 (m, 1H), 1,81-1,62 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 415,0.

**Ejemplo 150.** 3-[1-(2-Mercaptopirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (enantiómero individual)



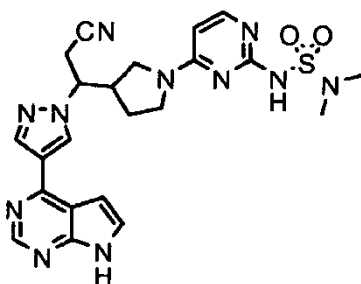
**Etapa 1.** 3-[1-(2-Mercaptopirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

Se disolvieron 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (150 mg, 0,34 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) y 2,4-dicloropirimidina (61 mg, 0,41 mmoles) en 1,4-dioxano (0,30 ml) y se añadió DIPEA (119 µl, 0,686 mmoles). La disolución se calentó a 100 °C durante 30 min. La mezcla se concentró, se añadió etanol (1,0 ml), seguido de hidrogenosulfuro de sodio dihidratado (82 mg, 0,9 mmoles). La suspensión entonces se agitó a TA durante 24 h. Se añadió hidrogenosulfuro de sodio dihidratado adicional (31 mg, 0,34 mmoles) y se agitó a TA durante 3 días adicionales. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y se filtró. La HPLC preparativa-EM, eluyendo con un gradiente de ACN y H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH, seguido de liofilización, proporcionó el producto como la base libre, 75 mg. CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 548,1.

**Etapa 2.** 3-[1-(2-Mercaptopirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

Se disolvió 3-[1-(2-mercaptopyrimidin-4-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (19 mg, 0,024 mmoles) en una mezcla 1:1 de TFA/DCM, se agitó durante 1 h a TA, luego se concentró. El residuo se disolvió en 1 ml de metanol y se añadieron 0,2 ml de EDA y la reacción se agitó durante 30 min. La HPLC preparativa-EM, eluyendo con un gradiente de ACN y H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH, seguido de liofilización, proporcionó el producto como la base libre. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,87 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50 (d a, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,01 (d a, 1H), 4,82 (m a, 1H), 4,00-2,73 (m, 7H), 1,79-1,47 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 418,0.

**Ejemplo 151.** N-[4-(3-{2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)pirimidin-2-il]-N,N-dimetilsulfonamida (enantiómero individual)



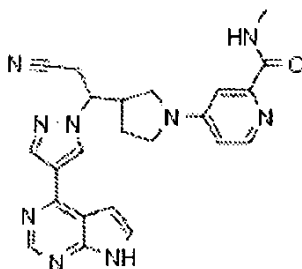
Etapa 1: 3-[1-(2-Aminopirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

Una disolución de 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,100 g, 0,228 mmoles, del Ejemplo 15, Etapa 3) y 4-cloropirimidin-2-amina (0,031 g, 0,24 mmoles, SynChem) en etanol (0,1 ml) y DIPEA (0,1 ml, 0,6 mmoles) se calentó a 120 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, y la fase acuosa se extrajo tres veces. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El producto se usó sin más purificación en la siguiente etapa (120 mg, 99 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 531,2.

Etapa 2. N-[4-(3-{2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)pirimidin-2-il]-N,N-dimetilsulfonamida

Se disolvió 3-[1-(2-aminopirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (20 mg, 0,04 mmoles) en DCM (0,20 ml) y se añadió DIPEA (13 µl, 0,075 mmoles), seguido de cloruro de dimetilsulfamoilo (4,0 µl, 0,038 mmoles). La reacción se agitó durante 16 h. Se añadió cloruro de dimetilsulfamoilo adicional (2,0 µl, 0,019 mmoles), se agitó durante algunas h, luego se concentró. El residuo se agitó con 50 % de TFA/DCM durante 1 h, se concentró, luego se redisolvió en metanol y se trató con EDA en exceso. La HPLC preparativa-EM, eluyendo con un gradiente de ACN y H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH, seguido de liofilización, proporcionó el producto como la base libre. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) (rotámetros): δ 8,82 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,49-8,45 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,67 y 7,54 (cada uno como d, junto = 1H), 7,10 (d, 1H), 6,21 y 6,03 (cada uno como d, junto = 1H), 4,86 (td, 1H), 4,04-2,95 (m, 7H), 2,81-2,77 (singletes a, junto 6H), 2,00-1,77 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 508,1.

**Ejemplo 152. 4-(3-{2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-N-metilpiridin-2-carboxamida (enantiómero individual)**



Etapa 1. Ácido 4-(3-{2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)piridin-2-carboxílico

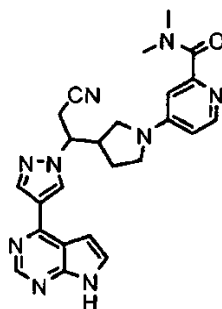
Se combinaron 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (250 mg, 0,57 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) y ácido 4-cloropiridin-2-carboxílico (135 mg, 0,857 mmoles) en etanol (1,2 ml) y DIPEA (0,20 ml, 1,14 mmoles) y se calentó a 120 °C en un vial cerrado durante 2 h, con ácido 4-cloropiridin-2-carboxílico adicional (0,135 g, 0,857 mmoles) añadido después de 1 h para llevar la reacción a completitud. Se usó HPLC preparativa-EM (eluyendo con un gradiente de MeOH/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) para purificar el producto. Las fracciones eluidas se evaporaron proporcionando el producto como la sal de carboxilato de amonio (150 mg, 47 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 559,2.

Etapa 2. 4-(3-{2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-N-metilpiridin-2-carboxamida

Se disolvió ácido 4-(3-{2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)piridin-2-carboxílico (20 mg, 0,036 mmoles) en DCM (1 ml). Se añadieron DIPEA (20 µl, 0,1 mmoles) seguido de hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,020 g, 0,054

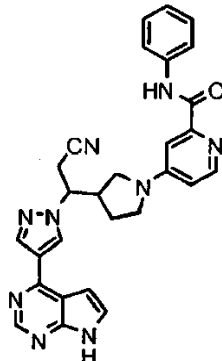
mnoles) y se agitó durante 1 h. Esto se siguió de la adición de metilamina 2 M en THF (36  $\mu$ l, 0,072 mmoles). La reacción continuó durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío. El producto en bruto se desprotegió agitando en una mezcla de 2:1 de DCM/TFA durante 3 h, evaporación, luego agitación en una mezcla de metanol (1,4 ml) y EDA (0,1 ml). Se usó HPLC preparativa-EM (eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) para purificar el producto. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12,10 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,66-8,59 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,58 (dd, 1H), 4,88-4,76 (m, 1H), 3,68-3,57 (m, 1H), 3,48-3,19 (m, 5H), 3,01-2,87 (m, 1H), 2,79 (d, 3H), 1,75-1,63 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 442,0.

**Ejemplo 153.** 4-(3-{2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida (enantiómero individual)



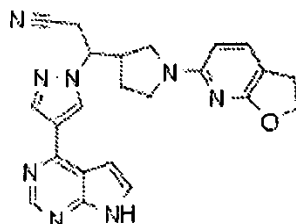
Se preparó como en el Ejemplo 152, Etapa 2, sustituyendo dimetilamina 2 M en THF (36  $\mu$ l, 0,072 mmoles) en lugar de metilamina. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12,05 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,10-7,98 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,54-6,46 (m, 1H), 6,42 (dd, 1H), 4,79-4,69 (m, 1H), 3,61-2,78 (m, 7H), 2,89 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,67-1,56 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 456,0.

**Ejemplo 154.** 4-(3-{2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-N-fenilpiridin-2-carboxamida (enantiómero individual)



Se preparó como en el Ejemplo 152, Etapa 2, sustituyendo anilina (6,5  $\mu$ l, 0,072 mmoles) en lugar de metilamina. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,68 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,42-7,30 (m, 3H), 7,18-7,10 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 4,89-4,76 (m, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,55-3,17 (m, 5H), 3,16-3,01 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 504,1.

**Ejemplo 155.** 3-[1-(2,3-Dihidrofuro[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (enantiómero individual)



**Etapa 1.** 3-[1-(2,3-Dihidrofuro[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

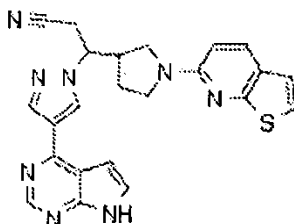
Se mezcló 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-

il]propanonitrilo (86,6 mg, 0,198 mmoles, del Ejemplo 15, Etapa 3) con NMP (0,20 ml, 2,1 mmoles), DIPEA (53,0  $\mu$ l, 0,305 mmoles) y se añadió trifluorometanosulfonato de 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-6-ilo (preparado como se describen en Org. Lett. 2006, 8(17), 3777-3779; 50,0 mg, 0,152 mmoles). La mezcla se calentó en el microondas a 130 °C durante un total de 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto purificado (16 mg, 17 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,85 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,57 (t, 2H), 4,43 (td, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,55 (dd, 2H), 3,55-3,38 (m, 1H), 3,38-3,26 (m, 2H), 3,22 (dd, 1H), 3,12 (t, 2H), 3,09-2,99 (m, 1H), 2,97 (dd, 1H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,82-1,64 (m, 1H), 0,92 (dd, 2H), -0,06 (s, 9H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 557,2.

**Etapa 2.** 3-[1-(2,3-Dihidrofuro[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

Se disolvió 3-[1-(2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (8 mg, 0,01 mmoles) en una mezcla 1:1 de DCM:TFA, se agitó a TA durante 1h, luego se concentró. El residuo se disolvió en 1,5 ml de MeOH y se añadieron 0,2 ml de EDA. La mezcla se agitó durante 30 min a TA, luego se usó HPLC preparativa-EM (eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) para purificar el producto (3 mg, 49 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12,08 (s a, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 4,79 (td, 1H), 4,46 (t, 2H), 3,64 (dd, 1H), 3,43-3,12 (m, 5H), 3,04 (t, 2H), 2,93-2,81 (m, 1H), 1,74-1,56 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 427,2.

**Ejemplo 156.** 3-[4-(7H-Pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(1-tieno[2,3-b]piridin-6-ilpirrolidin-3-il)propanonitrilo (enantiómero individual)



**Etapa 1.** 3-[1-(1-Oxido-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

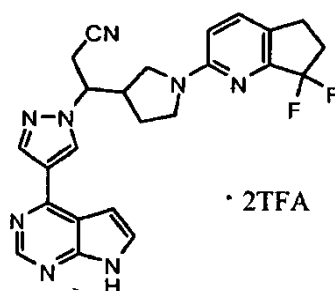
Se disolvió 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,140 g, 0,320 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) y 1-óxido de 6-cloro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina (50,0 mg, 0,266 mmoles, del Ejemplo 28, Etapa 4) en etanol (0,20 ml) y se añadió DIPEA (83,6  $\mu$ l, 0,480 mmoles). La mezcla se calentó en el microondas a 125 °C durante 100 min. La CL-EM mostró más del 60 % de conversión al producto deseado. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con un gradiente primero del 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, seguido de 5 % de MeOH en acetato de etilo) proporcionando el producto como un sólido amarillo claro. (46 mg, 29 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 589,2.

**Etapa 2.** 3-[4-(7H-Pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(1-tieno[2,3-b]piridin-6-ilpirrolidin-3-il)propanonitrilo

Se calentó 3-[1-(1-oxido-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (15,0 mg, 0,0255 mmoles) a 140 °C en anhídrido acético (0,50 ml, 5,3 mmoles) durante 3 h. La mezcla se concentró, el residuo se disolvió en una mezcla de 1:1 de TFA/DCM, se agitó durante 1 h a TA y se concentró de nuevo. Entonces, el residuo se agitó con 0,2 ml de EDA en 1,0 ml de MeOH. Se usó HPLC preparativa-EM (eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) para purificar el producto (3 mg, 26 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9,16 (s a, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 4,49 (td, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,66-3,54 (m, 1H), 3,51-3,38 (m, 2H), 3,27 (dd, 1H), 3,18-3,03 (m, 1H), 3,04 (dd, 1H), 2,05-1,91 (m, 1H), 1,88-1,72 (m, 1H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 441,1.

**Ejemplo 157.** Bis(trifluoroacetato) de 3-[1-(7,7-difluoro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (enantiómero individual)





*Etapa 1. 2-Cloro-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[b]piridin-7-ona*

Se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,550 g, 1,30 mmoles) a una disolución de 2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ol (preparado como se describe en el documento WO2006/103511; 0,200 g, 1,18 mmoles) en DCM (5 ml). La disolución se agitó durante 2 h, luego se lavó con NaOH 1 N, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. El producto se usó sin más purificación (180 mg, 91 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, en CDCl<sub>3</sub> y CD<sub>3</sub>OD): δ 7,64 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 3,06-2,96 (m, 2H), 2,74-2,58 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 168,1.

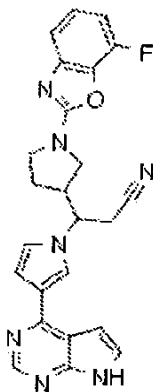
*Etapa 2. 2-Cloro-7,7-difluoro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina*

Se añadió 2-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-(trifluoro-λ(4)-sulfanil)etanamina (0,3 ml, 1,5 mmoles) a una disolución de 2-cloro-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[b]piridin-7-ona (0,071 g, 0,42 mmoles) en DCM (0,8 ml) y etanol (4 μl) y la reacción se agitó durante 4 días. Se añadieron acetato de etilo y agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con dos porciones más de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de 10-50 % de acetato de etilo en hexanos) proporcionó el producto como un sólido cristalino incoloro (26 mg, 32 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,64 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 3,05-2,96 (m, 2H), 2,74-2,58 (m, 2H); RMN <sup>19</sup>F (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -92,88 (t); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 190,1/192,0.

*Etapa 3. Bis(trifluoroacetato) de 3-[1-(7,7-difluoro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo*

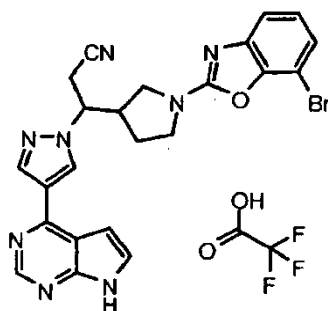
Una disolución de 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,050 g, 0,11 mmoles, del Ejemplo 15, Etapa 3) y 2-cloro-7,7-difluoro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina (0,026 g, 0,14 mmoles) en tetrafluoroborato de 1-butil-3-metil-1H-imidazol-3-io (0,3 ml) que contenía 4-metilmorfolina (0,038 ml, 0,34 mmoles) se calentó a 120 °C durante un total de 15 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, y la fase acuosa se extrajo un total de 3 veces. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se agitó con 1:1 de TFA:DCM durante 2 h y luego se concentró. La mezcla se reconstituyó en metanol y se añadió exceso de EDA. Después de agitar durante 16 h, el sólido presente en la mezcla de reacción se separó por filtración y el filtrado se purificó por HPLC preparativa-EM (eluyendo con un gradiente de ACN y H<sub>2</sub>O que contenía 0,1 % de TFA) proporcionando el producto como la sal de trifluoroacetato (2 mg, 2 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,69 (s a, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,17 (s a, 1H), 6,60 (d, 1H), 4,88 (td, 1H), 3,77 (dd, 1H), 3,54-3,23 (m, 6H), 2,91 (dd, 1H), 2,85-2,77 (m, 2H), 2,59-2,49 (m, 1H), 1,78-1,60 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 461,2.

**Ejemplo 158. 3-[1-(7-Fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo (se aislaron enantiómeros individuales)**



Una mezcla de 7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-tione (0,076 g, 0,45 mmoles, preparada como en el Ejemplo 21), 3-pirrolidin-3-il-3-[3-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo (0,150 g, 0,240 mmoles, del Ejemplo 33, Etapa 3) y DIPEA (250  $\mu$ l, 1,4 mmoles) en 1,4-dioxano (1 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h. El dioxano se eliminó a vacío y se sustituyó con etanol (1 ml). Se añadieron nitrato de plata (0,0817 g, 0,481 mmoles) y disolución de hidróxido de amonio (0,2 ml). Después de agitar durante la noche, la mezcla se filtró y se aclaró con metanol. Después de la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 0-10 % de MeOH/DCM. Después de evaporar las fracciones que contienen producto, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaOH 1 N, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó de nuevo. El producto se desprotegió agitando en 25 % de TFA/DCM durante 3 h, luego evaporación y agitación con EDA en exceso en metanol durante la noche. Se usó HPLC preparativa-EM (eluyendo con un gradiente de MeOH y H<sub>2</sub>O que contenía NH<sub>4</sub>OH) proporcionando el producto como la base libre. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9,37 (s a, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,18-7,07 (m, 2H), 7,03 (dd, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 4,22 (td, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,85 (ddd, 1H), 3,65 (ddd, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,16-3,04 (m, 1H), 2,98 (d aparente, 2H), 2,13-1,99 (m, 1H), 1,91-1,74 (m, 1H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 442,2. Se usó HPLC quiral (columna Lux Cellulose-1 de Phenomenex, 21,2 x 250 mm, 5  $\mu$ m, eluyendo con 45 % de EtOH/55 % de hexanos a una tasa de 20 ml/min) para separar la mezcla racémica en enantiómeros individuales (tiempo de retención del enantiómero 1: 17,8 min; tiempo de retención del enantiómero 2: 20,1 min). Tras la eliminación del disolvente, los productos de enantiómeros individuales se reconstituyeron por separado en ACN/H<sub>2</sub>O y se liofilizaron. Pico 1 (primero en eluir): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 90 °C):  $\delta$  11,71 (s a, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,17-7,09 (m, 3H), 6,94 (dd, 1H), 6,91-6,86 (m, 2H), 4,59 (td, 1H), 3,91 (dd, 1H), 3,69 (ddd, 1H), 3,57-3,49 (m, 2H), 3,40 (dd, 1H), 3,26 (dd, 1H), 3,03-2,94 (m, 1H), 1,84-1,69 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 442,2. Pico 2 (segundo en eluir): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  11,96 (s a, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,18-7,10 (m, 3H), 6,96-6,89 (m, 3H), 4,58 (td, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,54-3,10 (m, 4H), 2,99-2,87 (m, 1H), 1,73-1,63 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 442,2.

**Ejemplo 159. Trifluoroacetato de 3-[1-(7-bromo-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (enantiómero individual)**



*Etapa 1. 2-Amino-6-bromofenol*

Se disolvió 2-bromo-6-nitrofenol (Aldrich, 0,25 g, 1,1 mmoles) en THF (6,4 ml), se añadieron agua (6,4 ml) y cloruro estannoso dihidratado (1,3 g, 5,7 mmoles). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. Tras enfriarse a TA se añadió bicarbonato sódico sat, seguido de acetato de etilo. El material insoluble se separó por filtración. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con dos porciones más de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron proporcionando el producto deseado como un sólido cristalino blanquecino, se usó sin más purificación (200 mg, 93 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 188,0/190,0.

*Etapa 2. 7-Bromobenzo[d]oxazol-2(3H)-tione*

Se añadió gota a gota dicloruro carbonotioico (0,122 ml, 1,60 mmoles) a una disolución de 2-amino-6-bromofenol (0,20 g, 1,1 mmoles) en THF (2,8 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 h. El disolvente se eliminó a vacío y el sólido en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 229,9/231,9.

*Etapa 3. 3-[1-(7-Bromo-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo*

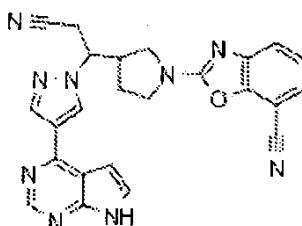
Una mezcla de 7-bromobenzo[d]oxazol-2(3H)-tione (0,105 g, 0,457 mmoles), DIPEA (0,159 ml, 0,914 mmoles) y 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,10 g, 0,23 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) en 1,4-dioxano (0,20 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h. Entonces, la mezcla se concentró. La cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, proporcionó el producto como un sólido amarillo claro (47 mg, 32 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,86 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,55 (td, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,88-3,78 (m, 1H), 3,69-3,45 (m, 4H), 3,27 (dd, 1H), 3,25-3,09 (m, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,07-1,77 (m,

2H), 0,92 (dd, 2H), -0,06 (s, 9H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 633,1/635,1.

**Etapa 4. Trifluoroacetato de 3-[1-(7-bromo-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo**

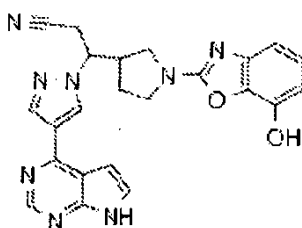
Una disolución de 3-[1-(7-bromo-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (10 mg, 0,016 mmoles) en 1:1 de TFA/DCM se agitó durante 1 h a TA, se concentró, luego se agitó en 1 ml de MeOH, que contenía 0,2 ml de EDA, hasta que la desprotección se completó. La HPLC preparativa-EM (eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,1 % de TFA), seguido de liofilización, proporcionó el producto como la sal de trifluoroacetato (5,8 mg, 59 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,45 (s a, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,77-7,68 (m, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,13-7,04 (m, 2H), 4,90 (td, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,70-2,86 (m, 6H), 1,81-1,63 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 503,0/505,1.

**Ejemplo 160. 2-(3-{2-Ciano-1-[4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-benzoxazol-7-carbonitrilo (enantiómero individual)**



Una mezcla de 3-[1-(7-bromo-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (22 mg, 0,035 mmoles, del Ejemplo 159, Etapa 3), cianuro de cinc (8,2 mg, 0,069 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (8,0 mg, 0,0069 mmoles) en DMF (0,3 ml) se calentó en el microondas a 120 °C durante 60 min. Se añadió una porción adicional de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (24 mg, 0,020 mmoles) y se calentó a 120 °C en un baño de aceite durante 2 h. Entonces, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se agitó con 1:1 de TFA/DCM durante 1 h, se concentró, luego se agitó en 1 ml de MeOH que contenía 0,2 ml de EDA durante 15 min. La HPLC preparativa-EM (eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) proporcionó el producto como la base libre (9 mg, 57 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,89 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,28 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,87 (td, 1H), 3,91 (dd, 1H), 3,73-3,62 (m, 1H), 3,61-3,26 (m, 4H), 3,06-2,89 (m, 1H), 1,82-1,66 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 450,1.

**Ejemplo 161. 3-[1-(7-Hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (enantiómero individual)**



**Etapa 1. 7-Hidroxibenzo[d]oxazol-2(3H)-tiona**

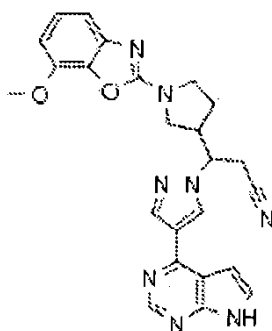
Una mezcla de 3-aminobenceno-1,2-diol (preparado como se describe en el documento W02007/071434; 0,5 g, 4 mmoles) y O-etiliditiocarbonato de potasio (0,80 g, 5,0 mmoles) en etanol (5,2 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h, luego a TA durante 3 días. Se añadió HCl diluido a la reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. Se usó cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo, para purificar el producto (80 mg, 12 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,04 (t, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 167,9.

**Etapa 2. 3-[1-(7-Hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo**

Se calentaron 7-hidroxibenzo[d]oxazol-2(3H)-tiona (0,080 g, 0,48 mmoles) y 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,17 g, 0,38 mmoles, del Ejemplo 15, Etapa 3) en 1,4-dioxano (1 ml, 10 mmoles) a 80 °C durante varias h hasta que los materiales de partida se consumieron. El disolvente se eliminó a vacío y se sustituyó con etanol (1 ml). Se añadieron nitrato de plata (0,065 g, 0,38 mmoles) y disolución de hidróxido de amonio (0,12 ml) y la reacción continuó durante 16 h. La mezcla de

reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo un total de 3 veces con acetato de etilo. Los extractos se filtraron para eliminar el residuo insoluble, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. Se usó HPLC preparativa-EM (eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) para purificar el producto en bruto antes de la etapa de desprotección. La etapa de desprotección se realizó con 1:1 de TFA:DCM durante 2 h, seguido de evaporación, luego agitación con EDA en exceso en metanol durante 1 h. La HPLC preparativa-EM (eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) proporcionó el producto como la base libre (12 mg, 7 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,89 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,50 (dd, 1H), 4,86 (td, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,51-3,19 (m, 4H), 3,02-2,91 (m, 1H), 1,79-1,63 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 441,0.

**Ejemplo 162. 3-[1-(7-Metoxi-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (enantiómero individual)**



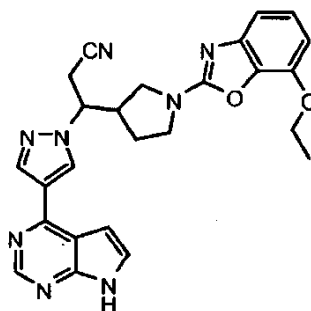
*Etapa 1. 7-Metoxi-1,3-benzoxazol-2(3H)-iona*

Una mezcla de 2-amino-6-metoxifenol (preparado como se describe en el documento EP333176; 1,2 g, 8,6 mmoles) y O-etilditiocarbonato de potasio (1,7 g, 11 mmoles) en etanol (11 ml) se calentó a reflujo durante 3 h, luego se enfrió a TA, seguido de enfriamiento en un baño de hielo. Se añadió HCl diluido a la reacción, el precipitado blanco se aisló por filtración y se lavó con agua. El sólido pegajoso resultante se destiló azeotrópicamente con benceno (700 mg, 45 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,86 (s a, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 3,93 (s, 3H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 182,0.

*Etapa 2. 3-[1-(7-Metoxi-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo*

Una mezcla de 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,050 g, 0,11 mmoles; del Ejemplo 15, Etapa 3) y 4-metoxi-1,3-benzoxazol-2(3H)-iona (0,031 g, 0,17 mmoles) en 1,4-dioxano (0,6 ml, 8 mmoles) se calentó a 80 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó a vacío y se sustituyó con etanol (0,6 ml). Se añadieron nitrato de plata (0,019 g, 0,11 mmoles) y disolución de hidróxido de amonio (0,036 ml) y la reacción se agitó durante 4 h. La mezcla se filtró a través de una jeringa con filtro de PTFE, aclarando con metanol. El metanol se evaporó a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo otras dos veces. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El producto se purificó por HPLC preparativa-EM, eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH. Este producto se desprotegió agitando con 1:1 de TFA/DCM durante 1 h, seguido de eliminación de disolventes, luego agitación con EDA en exceso en metanol hasta que la desprotección se completó. La purificación mediante HPLC preparativa-EM, eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH, proporcionó el producto como la base libre (10 mg, 19 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,89 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,69 (dd, 1H), 4,85 (td, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (dd, 1H), 3,67-3,59 (m, 1H), 3,52-3,29 (m, 4H), 3,02-2,90 (m, 1H), 1,79-1,63 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 455,1.

**Ejemplo 163. 3-(4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(1-(7-etoxibenzo[d]oxazol-2-il)pirrolidin-3-il)propanonitrilo (enantiómero individual)**



Etapa 1. 2-Etoxi-6-nitrofenol

Se añadió gota a gota ácido nítrico (3,89 ml, 60 mmoles) a 2-etoxi-fenol, (Aldrich, 5,00 ml, 39,4 mmoles) en agua (20 ml) y éter dietílico (49 ml). La mezcla resultante se calentó al punto del reflujo del éter, y luego se dejó enfriar a TA y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con éter dietílico. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El residuo se disolvió en un pequeño volumen de DCM y hexanos, y el material sin disolver se excluyó en la carga de la columna de gel de sílice para cromatografía ultrarrápida. El producto se eluyó con un gradiente de 20-50 % de cloroformo en hexanos, proporcionando el producto como un sólido naranja (1,36 g, 19 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,73 (s a, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 4,14 (q, 2H), 1,50 (t, 3H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 183,9.

Etapa 2. 2-Amino-6-etoxifenol

A una suspensión de 2-etoxi-6-nitrofenol (1,36 g, 7,42 mmoles) en agua (30 ml) y metanol (30 ml) se añadió ditionito de sodio (~85 %, 9,58 g, 46,8 mmoles). La reacción se calentó a 60 °C durante 30 min, hasta que se volvió incolora. Tras enfriarse a TA se añadió salmuera y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron (1,01 g, 89 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 6,58 (t, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 4,04 (q, 2H), 1,39 (t, 3H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 154,1.

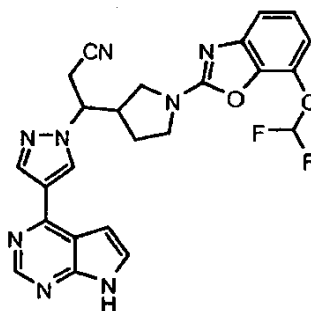
Etapa 3. 7-Etoxi-1,3-benzoxazol-2(3H)-tiona

Se preparó a partir de 2-amino-6-etoxifenol (1,01 g, 6,59 mmoles) mediante el procedimiento del Ejemplo 162, Etapa 1 (1 g, 77 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,86 (s a, 1H), 7,21 (t, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,81 (dd, 1H), 4,21 (q, 2H), 1,38 (t, 3H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 196,1.

Etapa 4. 3-(4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(1-(7-etoxibenzo[d]oxazol-2-il)pirrolidin-3-il)propanonitrilo

A 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,070 g, 0,16 mmoles, del Ejemplo 15, Etapa 3) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió 7-etoxi-1,3-benzoxazol-2(3H)-tiona y la disolución se calentó a 80 °C durante 3,5 h. El disolvente se eliminó a vacío y se sustituyó con etanol (1 ml). Se añadieron nitrato de plata (0,014 g, 0,080 mmoles) y disolución de hidróxido de amonio (50 µl) y la reacción se agitó durante 16 h. Adicionalmente se añadieron nitrato de plata (0,019 g, 0,11 mmoles) y disolución de hidróxido de amonio (50 µl) y la reacción continuó durante otras 7 h. Se añadió NaOH 1 N a la reacción, seguido de acetato de etilo. La mezcla bifásica se filtró y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con dos porciones más de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron a través de una almohadilla corta de sílice, luego se concentraron. El producto se desprotegió agitando con 1:1 de TFA/DCM durante 1 h, seguido de evaporación y agitación con EDA (0,1 ml) en una pequeña cantidad de MeOH. La purificación mediante HPLC preparativa-EM, eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH, proporcionó el producto como la base libre. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,68 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,03 (dt, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,91-4,79 (m, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,96 (dd, 1H), 3,74-3,64 (m, 1H), 3,60-3,03 (m, 5H), 1,97-1,84 (m, 2H), 1,41 (t, 3H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 469,2.

**Ejemplo 164. 3-(4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(1-(7-(difluorometoxi)benzo[d]oxazol-2-il)pirrolidin-3-il)propanonitrilo (enantiómero individual)**



*Etapa 1. 2-(Difluorometoxi)-6-nitrofenol*

15 A una disolución de 2-(difluorometoxi)fenol (preparado como se describe en la patente de EE.UU. 4.512.984; 0,90 g, 5,6 mmoles) en ácido acético (1 ml) a 0 °C se añadió gota a gota ácido nítrico blanco (65 %, 0,43 ml, 6,7 mmoles). La mezcla de reacción se vertió entonces en agua y se extrajo tres veces con éter dietílico. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 20-50 % de CHCl<sub>3</sub> en hexanos, proporcionó el producto como un jarabe amarillo (250 mg, 22 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,77 (s, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,67 (t, 1H).

*Etapa 2. 2-Amino-6-(difluorometoxi)fenol*

25 Se preparó a partir de 2-(difluorometoxi)-6-nitrofenol (0,25 g, 1,2 mmoles) mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 163, Etapa 2 (170 mg, 79 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 6,67 (t, 1H), 6,63-6,60 (m, 2H), 6,50-6,47 (m, 1H); RMN <sup>19</sup>F (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ -83,03 (d); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 176,1.

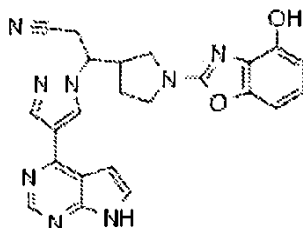
*Etapa 3. 7-(Difluorometoxi)-1,3-benzoxazol-2(3H)-tiona*

30 Se preparó a partir de 2-amino-6-(difluorometoxi)fenol (0,17 g, 0,97 mmoles) mediante el procedimiento descrito para el Ejemplo 162, Etapa 1 (120 mg, 57 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 14,14 (s a, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H); RMN <sup>19</sup>F (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ -82,65 (d); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 218,0.

35 *Etapa 4. 3-(4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(1-(7-(difluorometoxi)benzo[d]oxazol-2-il)pirrolidin-3-il)propanonitrilo*

40 Se preparó a partir de 7-(difluorometoxi)-1,3-benzoxazol-2(3H)-tiona (de la Etapa 3) mediante el procedimiento del Ejemplo 163, Etapa 4. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,88 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H) 6,99 (d, 1H), 6,85 (t, 1H), 4,86 (td, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,71-3,60 (m, 1H), 3,57-3,26 (m, 4H), 3,04-2,91 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 491,2.

**Ejemplo 165. 3-[1-(4-Hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (enantiómero individual)**



*Etapa 1. 2-Aminobenceno-1,3-diol*

55 Se añadió lentamente gota a gota 1,0 M de tribromuro de boro en DCM (12 ml, 12 mmoles) a una disolución de 2,6-dimetoxianilina (Alfa Aesar, 0,5 g, 3 mmoles) en DCM (5 ml) a -45 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó, con calentamiento a TA, durante 3 días. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió agua gota a gota. Se añadió disolución saturada de bicarbonato sódico para ajustar el pH a 5-6 y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase acuosa, que contuvo el producto, se evaporó proporcionando una mezcla sólida. El sólido se suspendió en etanol y los sólidos se separaron por filtración. La disolución de etanol se usó en la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 6,68 (t, 1H), 6,37 (d, 2H).

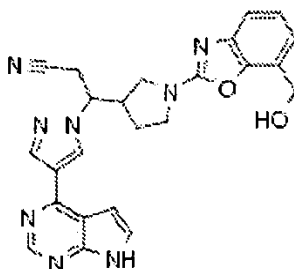
*Etapa 2. 4-Hidroxibenzo[d]oxazol-2(3H)-tiona*

Una disolución de 2-aminobenceno-1,3-diol (0,37 g, 3,0 mmoles) y O-etilditiocarbonato de potasio (0,59 g, 3,7 mmoles) en etanol (3,8 ml) se calentó a reflujo durante 3 h, luego se enfrió a TA. Se añadió HCl diluido a la reacción, y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (eluyendo con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo-hexanos) proporcionó el producto (300 mg, 60 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,04 (t, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,92 (s a, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 168,0.

**Etapas 3.** 3-[1-(4-Hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

Una mezcla de 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,080 g, 0,18 mmoles, del Ejemplo 15, Etapa 3) y 4-hidroxibenzo[d]oxazol-2(3H)-tionea (0,046 g, 0,27 mmoles) en 1,4-dioxano (1 ml, 10 mmoles) y DIPEA (exceso) se calentó a 100 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó a vacío y se sustituyó con etanol (1 ml). Se añadieron nitrato de plata (0,031 g, 0,18 mmoles) e hidróxido de amonio (0,057 ml, 1,5 mmoles) y la reacción se agitó durante 16 h. Se añadió NaOH 1 N a la reacción, y la mezcla se filtró a través de una jeringa con filtro de PVDF (Whatman), aclarando con metanol. El disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo un total de tres veces. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El producto se purificó mediante HPLC preparativa-EM, eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH y el eluyente se evaporó. El producto se agitó con 1:1 de TFA/DCM durante 1 h, se evaporó, luego se agitó con EDA en exceso en metanol hasta que la desprotección se completó. El producto se aisló mediante HPLC preparativa-EM, eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH, proporcionando el producto como la base libre (5 mg, 6 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,89 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,82-6,77 (m, J), 6,58 (dd, 1H), 4,86 (td, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,50-3,25 (m, 4H), 3,02-2,90 (m, 1H), 1,79-1,62 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 441,1.

**Ejemplo 166.** 3-[1-[7-(Hidroximetil)1,3-benzoxazol-2-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (enantiómero individual)



**Etapas 1.** 2-Tioxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-7-carboxilato de metilo

Se preparó a partir de 3-amino-2-hidroxibenzoato de metilo (Apollo, 1,0 g, 6,0 mmoles) según el procedimiento del Ejemplo 162, Etapa 1 (830 mg, 66 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,73 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,40 (t, 1H), 3,92 (s, 3H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 210,0.

**Etapas 2.** 7-(Hidroximetil)-1,3-benzoxazol-2(3H)-tionea

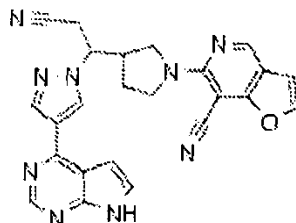
Se añadió 1,0 M de hidruro de diisobutilaluminio en hexano (4,1 ml, 4,1 mmoles) a una disolución de 2-tioxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-7-carboxilato de metilo (0,430 g, 2,06 mmoles) en THF (8 ml) a 0 °C. Después de 2 h se añadió otra porción de 1,0 M de hidruro de diisobutilaluminio en hexano (4,1 ml, 4,1 mmoles) y se dejó que la reacción alcanzara la TA. Se añadieron una disolución saturada de sal de Rochelle y acetato de etilo y se agitó hasta que las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron (320 mg, 86 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 182,0.

**Etapas 3.** 3-[1-[7-(Hidroximetil)-1,3-benzoxazol-2-il]pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

Una mezcla de 7-(hidroximetil)-1,3-benzoxazol-2(3H)-tionea (0,32 g, 1,8 mmoles) y 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,64 g, 1,5 mmoles, del Ejemplo 15, Etapa 3) en 1,4-dioxano (4 ml) se calentó a 80 °C durante 24 h. El producto protegido con SEM deseado se aisló por HPLC preparativa-EM (gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,1 % de TFA). El eluyente que contenía el producto deseado se basificó usando NaOH 1 N y el producto se extrajo con acetato de etilo. El producto se desprotegió agitando en 1:1 de TFA/DCM durante 1 h, evaporación de disolventes y agitación con EDA (0,1 ml) en MeOH hasta

que la desprotección se completó. Se usó HPLC preparativa-EM (gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) proporcionando el producto purificado como la base libre (10 mg, 2 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,68 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,19-7,08 (m, 2H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,93-4,79 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,97 (dd, 1H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,62-3,49 (m, 2H), 3,40 (dd, 1H), 3,22 (dd, 1H), 3,15-3,04 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 455,2.

**Ejemplo 169. 6-(3-{2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)furo[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (enantiómero individual)**



*Etapa 1. 5-Yodo-4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo*

Se añadió N-yodosuccinimida (22 g, 0,10 moles) a una disolución de 4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (10,0 g, 0,0666 moles, Ryan Scientific) en 1,2-dicloroetano (200 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Para completar la reacción se añadió N-yodosuccinimida adicional (11,2 g, 0,0500 moles) y el reflujo continuó durante 5 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se trituró con metanol proporcionando el producto como un polvo blanco (16,4 g, 89 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,29 (s a, 1H), 8,01 (s, 1H), 4,28 (s, 3H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 277,0.

*Etapa 2. 4-Hidroxi-5-yodo-2-oxa-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo*

Se añadió yodotrimetilsilano (2,1 ml, 14 mmoles) a una disolución de 5-yodo-4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (2,0 g, 7,2 mmoles) en acetonitrilo (80 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1,5 h. El disolvente se eliminó a vacío. El producto se trituró con DCM durante la noche, luego se filtró y se lavó con éter proporcionando el producto (1,69 g, 89 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,56 (s a, 1H), 7,81 (s, 1H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 262,9.

*Etapa 3. 4-Hidroxi-2-oxo-5-[(trimetilsilil)etnil]-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo*

Una disolución de 4-hidroxi-5-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (1,18 g, 4,50 mmoles) en acetonitrilo (15 ml) se desgasificó. Se añadió trietilamina (0,942 ml, 6,76 mmoles), seguido de (trimetilsilil)acetileno (0,955 ml, 6,76 mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,190 g, 0,271 mmoles) y yoduro de cobre (I) (69 mg, 0,36 mmoles). La mezcla se desgasificó de nuevo, luego se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se adsorbió sobre gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 0-15 % de metanol en DCM, proporcionó el producto como la sal de trietilamina (890 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,0 (d, 1H), 9,04 (s a, 1H), 2,95 (dd, 6H), 1,03 (t, 9H), 0,14 (s, 9H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 233,1.

*Etapa 4. 6-Oxo-5,6-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo*

Se añadió ácido metanosulfónico (0,64 ml, 9,9 mmoles) a una disolución de 4-hidroxi-2-oxo-5-[(trimetilsilil)etnil]-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo·TEA (1,32 g, de la Etapa 3) en THF (25 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 h, luego se calentó a 40 °C durante 8 h, seguido de 35 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-10 % de metanol en DCM, proporcionó el producto deseado (150 mg, 23 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,77 (s a, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 6,90 (d, 1H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 161,1.

*Etapa 5. Trifluorometanosulfonato de 7-cianofuro[3,2-c]piridin-6-ilo*

Se disolvieron 6-oxo-5,6-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (10,0 mg, 0,062 mmoles) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (27,9 mg, 0,078 mmoles) en acetonitrilo (0,35 ml) y se añadió trietilamina (17 µl, 0,12 mmoles). La mezcla se calentó a 50 °C durante 40 min. El disolvente se eliminó a vacío y el producto se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 293,0.

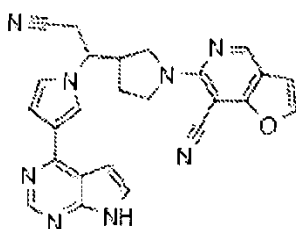
**Etapa 6. 6-(3-{2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)furo[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo**

Se disolvió 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (40,0 mg, 0,092 mmoles, del Ejemplo 15, Etapa 3) en NMP (0,20 ml) y se añadió 4-metilmorfolina (14



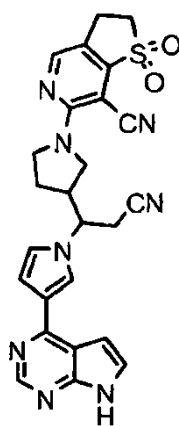
5  $\mu\text{l}$ , 0,12 mmoles) y trifluorometanosulfonato de 7-cianofuro[3,2-c]piridin-6-ilo en bruto (18 mg, 0,062 mmoles, formado en la Etapa 5). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se recogió en agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. La
 10 cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, proporcionó el producto deseado. El producto se trató con 1:1 de DCM:TFA durante 1,5 h, luego se concentró. El residuo se disolvió en 1,5 ml de MeOH y se añadieron 0,2 ml de EDA para completar la etapa de desprotección. El producto se purificó mediante HPLC preparativa-EM (eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) (5,9 mg, 21 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12,13 (s a, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,87 (td, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,72-3,58 (m, 2H), 3,42 (dd, 1H), 3,28 (dd, 1H), 2,97-2,84 (m, 1H), 1,79-1,67 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 450,2.

15 **Ejemplo 170. 6-(3-{2-Ciano-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)furo[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (racemato)**



25 A una disolución de 3-(2-ciano-1-{3-[7-(dietoximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-1H-pirrol-1-il}etil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,62 g, 0,98 mmoles, diastereómero 1 racémico del Ejemplo 32, Etapa 1) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió 4 M de HCl en 1,4-dioxano (6,9 ml, 28 mmoles) y la reacción se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa-EM proporcionó el producto como un sólido amarillo claro (0,17 g, 56 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 307,1. Una porción de este producto (28 mg, 0,092 mmoles) se
 30 disolvió en NMP (0,20 ml) y 4-metilmorfolina (14  $\mu\text{l}$ , 0,12 mmoles). Se añadió trifluorometanosulfonato de 7-cianofuro[3,2-c]piridin-6-ilo en bruto (18 mg, 0,062 mmoles, del Ejemplo 169, Etapa 5). La reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. La purificación mediante HPLC preparativa-EM (eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) proporcionó el producto como la base libre (5,5 mg, 20 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  11,96 (s a, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,96-6,93 (m, 2H), 4,59 (td, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 1H), 3,56 (dd, 1H), 3,47 (dd, 1H), 3,23 (dd, 1H), 2,93-2,81 (m, 1H), 1,79-1,60 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 449,2.

40 **Ejemplo 171. 1,1-Dióxido de 6-(3-{2-ciano-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (racémico)**



50 **Etapa 1: 2-(Benciloxi)-5-yodo-4-metoxinicotinonitrilo**

55 Una mezcla de 5-yodo-4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (3,7 g, 13 mmoles, del Ejemplo 169, Etapa 1), óxido de plata (I) (3,4 g, 15 mmoles) y cloruro de bencilo (2,00 ml, 17,4 mmoles) en tolueno (74 ml) se calentó a 107 °C durante 4,5 h. Se añadió cloruro de bencilo adicional (1,54 ml, 13,4 mmoles) y la reacción se calentó a 120 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a TA y se filtró. El disolvente se eliminó del filtrado a vacío y el producto se trituró con éter dietílico, se destiló azeotrópicamente con tolueno, luego se secó bajo alto vacío proporcionando el producto como un sólido blanco (4,30 g, 87 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,43 (s, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,42-7,30 (m, 3H), 5,47 (s, 2H), 4,35 (s, 3H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 367,0.

*Etapa 2: 2-(Benciloxi)-5-(2-hidroxietil)-4-metoxinicotinonitrilo*

Se añadió gota a gota 2,5 M de n-butillitio en hexano (4,85 ml, 12,1 mmoles) a una disolución de 2-(benciloxi)-5-yodo-4-metoxinicotinonitrilo (3,7 g, 10 mmoles) en THF (150 ml) a -78 °C. La reacción se mantuvo a -78 °C durante 1,5 h, momento en el que el 2,2-dióxido de 1,3,2-dioxatolano (1,25 g, 10,1 mmoles, Aldrich) en THF (5,0 ml) se introdujo gota a gota. La mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 16 h. Se añadió HCl conc. (1,85 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> para ajustar el pH a 7. Se añadió algo de agua y el producto se extrajo con tres porciones de EtOAc. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-70 % de acetato de etilo en hexanos, proporcionó el producto como un sólido blanco (1,62 g, 56 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,00 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,41-7,30 (m, 3H), 5,47 (s, 2H), 4,33 (s, 3H), 3,77 (dd, 2H), 2,77 (t, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 285,1.

*Etapa 3. 4-Metilbencenosulfonato de 2-[6-(benciloxi)-5-ciano-4-metoxipiridin-3-il]etilo*

A una disolución de 2-(benciloxi)-5-(2-hidroxietil)-4-metoxinicotinonitrilo (1,21 g, 4,26 mmoles) en DCM (50 ml) se añadió trietilamina (0,652 ml, 4,68 mmoles) seguido de cloruro de p-toluenosulfonilo (0,811 g, 4,26 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (52 mg, 0,426 mmoles). La reacción se agitó durante 8 h. Para llevar la reacción a completitud se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo adicional (0,243 g, 1,28 mmoles) y la reacción continuó durante 16 h. El volumen de disolvente se redujo a vacío y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo en hexanos proporcionando el producto como un sólido blanco (1,36 g, 73 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,86 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,44-7,30 (m, 3H), 7,14 (d, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 4,15 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,42 (s, 3H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 438,9.

*Etapa 4. Etanotioato de S-{2-[6-(benciloxi)-5-ciano-4-metoxipiridin-3-il]etilo}*

Una disolución de 4-metilbencenosulfonato de 2-[6-(benciloxi)-5-ciano-4-metoxipiridin-3-il]etilo (1,36 g, 3,10 mmoles) en acetonitrilo (30 ml) y DMF (30 ml) se trató con tioacetato de potasio (0,50 g, 4,4 mmoles) y se agitó durante 16 h. Se añadió agua y el producto se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo en hexanos, se usó para purificar el producto (698 mg, 66 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,93 (s, 1H), 7,51-7,27 (m, 5H), 5,46 (s, 2H), 4,36 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,30 (s, 3H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 343,1.

*Etapa 5. 6-(Benciloxi)-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo*

A una disolución de etanotioato de S-{2-[6-(benciloxi)-5-ciano-4-metoxipiridin-3-il]etilo} (0,698 g, 2,04 mmoles) en metanol (90 ml) se añadió disolución de hidróxido de amonio (30 ml, 400 mmoles) y la reacción se agitó durante 8 h. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando un sólido blanco. Se supuso rendimiento teórico y se usó sin más purificación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,98 (s, 1H), 7,48-7,25 (m, 5H), 5,43 (s, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,36-3,27 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 268,9.

*Etapa 6. 6-Hidroxi-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo*

Una disolución de cloruro de acetilo (0,43 ml, 6,1 mmoles) en metanol (90 ml) se agitó durante 1,5 h, luego esta disolución se añadió a 6-(benciloxi)-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (0,547 g, 2,04 mmoles). La reacción se agitó durante 3 días y el disolvente se eliminó a vacío. Se supuso rendimiento teórico y el producto se usó sin más purificación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,37 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,49 (t, 2H), 3,18 (t, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 179,1.

*Etapa 7. 6-Cloro-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo*

Se calentó 6-hidroxi-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (70 mg, 0,39 mmoles) en cloruro de fosforilo (2 ml, 20 mmoles) a 110 °C durante 1 h. El reactivo en exceso se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con NaOH 0,1 N. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y estos extractos se combinaron con la fase de DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron proporcionando el producto como un sólido cristalino beis (34 mg, 44 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,14 (s, 1H), 3,59 (dd, 2H), 3,41 (dd, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 197,0/199,0.

*Etapa 8. 1,1-Dióxido de 6-cloro-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo*

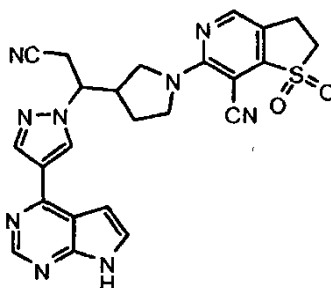
A una disolución de 6-cloro-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (34 mg, 0,17 mmoles) en DCM (2 ml) a 0 °C se añadió ácido m-cloroperbenzoico (88 mg, 0,38 mmoles). La reacción se agitó con calentamiento a TA durante la noche. La reacción se diluyó con NaOH 0,2 N y acetato de etilo. Se añadió NaCl sólido para ayudar en la separación de fases. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y los extractos se secaron sobre sulfato de sodio,

se decantaron y se concentraron. El producto se usó sin más purificación en la etapa 9. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,78 (s, 1H), 3,71 (dd, 2H), 3,47 (dd, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 228,9/230,8.

**Etapa 9. 1,1-Dióxido de 6-(3-{2-ciano-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrolol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (racémico)**

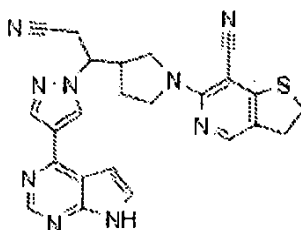
Se disolvieron 3-pirrolidin-3-il-3-[3-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo (66 mg, 0,11 mmoles, del Ejemplo 33, Etapa 3) y 1,1-dióxido de 6-cloro-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (de la Etapa 8) en DMF (0,5 ml). Se añadió 4-metilmorfolina (0,037 ml, 0,34 mmoles) y la reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. Tras enfriarse a TA, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El producto en bruto se agitó con 1:1 de TFA/DCM durante 1 h, se evaporó, luego se agitó con 0,4 ml de EDA en metanol (4 ml) hasta que la desprotección se completó. La purificación mediante HPLC preparativa-EM (eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) proporcionó el producto como la base libre (15 mg, 28 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,96 (s a, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (t a, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,97-6,91 (m, 2H), 4,59 (td, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,90-3,79 (m, 1H), 3,77-3,14 (m, 8H), 2,93-2,78 (m, 1H), 1,80-1,57 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 499,2.

**Ejemplo 172. 1,1-Dióxido de 6-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (enantiómero individual)**



Se añadió ácido m-cloroperbenzoico (4,74 mg, 0,0212 mmoles) en DCM (0,14 ml) a una disolución de 6-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (3,3 mg, 0,0070 mmoles, del Ejemplo 173) en DCM (0,60 ml) a 0 °C. La reacción se agitó con calentamiento a TA durante 1,5 h, luego el disolvente se eliminó a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa-EM (eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) proporcionó el producto como la base libre (800 µg, 22 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,09 (s a, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,87 (td, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,72-3,63 (m, 4H), 3,41 (dd, 1H), 3,33-3,23 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 2H), 2,95-2,86 (m, 1H), 1,80-1,67 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 500,0.

**Ejemplo 173. 6-(3-{2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (enantiómero individual)**



**Etapa 1. 2,4-Dicloro-5-yodonicotinamida**

A ácido 2,4-dicloro-5-yodonicotínico (preparado como se describe en European Journal of Organic Chemistry, (7), 1371-1376; 2001; 2,95 g, 7,33 mmoles) en benceno (20 ml) se añadió cloruro de oxalilo (1,24 ml, 14,6 mmoles), seguido de una cantidad catalítica de DMF (10 µl). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en THF (34 ml) y se burbujeó gas amoníaco a través de la mezcla durante 5 min. La suspensión se agitó, se tapó bien, durante otros 20 min. Entonces el disolvente se eliminó a vacío. El sólido se disolvió en DCM (200 ml) y agua (75 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con otra porción de DCM. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. Se usó cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, para purificar el producto (1,64 g, 70 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> y CD<sub>3</sub>OD): δ 8,67 (s, 1H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 316,9/318,9.

**Etapa 2. 2,4-Dicloro-5-yodonicotinonitrilo**

A una mezcla de 2,4-dicloro-5-yodonicotinamida (2,43 g, 7,67 mmoles) y DCM (122 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (10,7 ml, 76,7 mmoles), seguido de anhídrido tricloroacético (14,0 ml, 76,7 mmoles). Tras la adición, la disolución se agitó a 0 °C durante 20 min. La mezcla se inactivó mediante la adición de agua a esta temperatura, y se agitó durante 30 min antes de diluirse con acetato de etilo. La mezcla bifásica se separó. La fase orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-15 % de acetato de etilo en hexanos, proporcionó el producto como un sólido amarillo (1,94 g, 84 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,88 (s, 1H).

10 *Etapa 3. 2,4-Dicloro-5-[(Z)-2-etoxivinil]nicotinonitrilo*

Una mezcla de 2,4-dicloro-5-yodonicotinonitrilo (1,94 g, 6,49 mmoles) y (2-etoxietenil)tri-n-butilestano (2,58 g, 7,14 mmoles) en tolueno (16 ml) se desgasificó. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (750 mg, 0,649 mmoles) y la reacción se calentó a 110 °C durante 5 h. El disolvente se eliminó a vacío. Se usó cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-20 % de acetato de etilo en hexanos, para purificar producto (590 mg, 37 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,26 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,47 (d, 1H), 4,09 (q, 2H), 1,37 (t, 3H).

15 *Etapa 4. 2,4-Dicloro-5-(2-oxoetil)nicotinonitrilo*

20 Una disolución de 2,4-dicloro-5-[(Z)-2-etoxivinil]nicotinonitrilo (0,670 g, 2,76 mmoles) en THF (10,0 ml) y 4,0 M de HCl en agua (2,75 ml, 11,0 mmoles) se calentó a reflujo durante 1,5 h. La reacción se enfrió a TA y se vertió en disolución saturada de bicarbonato sódico y el producto se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 50-100 % de acetato de etilo en hexanos, proporcionó el producto como un aceite (500 mg, 84 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,83 (t a, 1H), 8,39 (s, 1H), 4,00 (s, 2H).

25 *Etapa 5. 2,4-Dicloro-5-(2-hidroxietyl)nicotinonitrilo*

30 Se añadió 1,0 M de hidruro de diisobutilaluminio en DCM (2,4 ml, 2,4 mmoles) en porciones durante el transcurso de 30 min a una disolución de 2,4-dicloro-5-(2-oxoetil)nicotinonitrilo (500 mg, 2,4 mmoles) en DCM (30 ml) a -78 °C. Cuando la reacción se consideró completa por CCF y CL-EM, se inactivó a -78 °C mediante la adición de agua, luego se dejó calentar a TA. Se añadió una disolución saturada de sal de Rochelle y la mezcla se agitó hasta que las fases se separaron. El producto se extrajo tres veces con DCM. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. Se usó cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 50-100 % de acetato de etilo en hexanos, para purificar el producto (120 mg, 23 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,49 (s, 1H), 3,93 (dd, 2H), 3,04 (t, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 216,9/218,9.

35 *Etapa 6. 6-Cloro-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo*

40 Se disolvieron 2,4-dicloro-5-(2-hidroxietyl)nicotinonitrilo (0,060 g, 0,28 mmoles) y trifenilfosfina (0,109 g, 0,415 mmoles) en THF (2,12 ml). La disolución se enfrió a 0 °C y se añadió azodicarboxilato de dietilo (65,3 µl, 0,415 mmoles). Después de agitar durante 10 min se añadió ácido tioacético (29,6 µl, 0,415 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C, luego durante 2 h a TA. Se usó cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-10 % de acetato de etilo en hexanos, proporcionando el producto como un aceite. Una disolución de este producto en metanol (1,5 ml) se trató con cloruro de acetilo (59 µl, 0,829 mmoles), se agitó a TA durante 7 h, luego se mantuvo en el congelador durante 3 días. El disolvente se eliminó a vacío, el residuo se agitó luego durante 10 min en metanol (6,0 ml) y disolución de hidróxido de amonio (0,50 ml, 3,7 mmoles). El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con otras tres porciones de acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron proporcionando el producto como un sólido blanco, usado directamente en la etapa 7 (11 mg, 10 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 196,9/199,0.

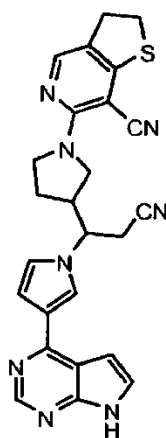
45 *Etapa 7. 6-(3-(2-Ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil]pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo*

55 Una mezcla de 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (24 mg, 0,056 mmoles, del Ejemplo 15, Etapa 3) y 6-cloro-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (11 mg, 0,028 mmoles) en NMP (300 µl) y DIPEA (9,7 µl, 0,056 mmoles) se calentó en el microondas a 135 °C durante 15 min. Se añadió 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo adicional (18 mg, 0,042 mmoles) y la reacción se trató en el microondas a la misma temperatura durante otros 10 min. Entonces, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo cuatro veces con acetato de etilo, los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se usó cromatografía ultrarrápida, eluyendo primero con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, luego 0-5 % de metanol en acetato de etilo, para purificar el producto (10 mg, 60 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,85 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,356 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,45 (td, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,81-3,68 (m, 1H), 3,65-1,63 (m, 12H), 0,92 (dd, 2H), -0,06 (s, 9H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 598,2.

**Etapa 8. 6-(3-{2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo**

5 Se disolvió 6-(3-{2-ciano-1-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (10,0 mg, 0,0167 mmoles) en DCM (1,5 ml) y se añadió TFA (0,8 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, luego los disolventes se eliminaron a vacío. El residuo se disolvió en metanol (1 ml) y se añadió EDA (0,2 ml) y se agitó durante 30 min. La purificación mediante HPLC preparativa-EM (eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) proporcionó el producto como la base libre (5,4 mg, 69 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,42 (s a, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,46 (td, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,93-3,84 (m, 1H), 3,81-3,70 (m, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,50-3,41 (m, 2H), 3,31-3,19 (m, 3H), 3,14-2,98 (m, 1H), 2,99 (dd, 1H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,82-1,64 (m, 1H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 468,0.

15 **Ejemplo 174. 6-(3-{2-Ciano-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (se aislaron enantiómeros individuales)**



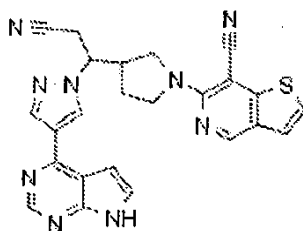
35 **Etapa 1. Trifluorometanosulfonato de 7-ciano-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo**

Una disolución de 6-hidroxi-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (24 mg, 0,13 mmoles, del Ejemplo 171, Etapa 6) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (60 mg, 0,168 mmoles) en acetonitrilo (3 ml) y trietilamina (0,038 ml, 0,27 mmoles) se calentó a 50 °C durante 3 h, luego se dejó agitar a TA durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el producto se usó sin más purificación en la fase de sustitución. CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 311,0.

40 **Etapa 2. 6-(3-{2-Ciano-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (se aisló enantiómero individual)**

45 Se añadió 3-pirrolidin-3-il-3-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo (59 mg, 0,14 mmoles, del Ejemplo 33, Etapa 3) a una disolución de trifluorometanosulfonato de 7-ciano-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo (40 mg, 0,13 mmoles) en 4-metilmorfolina (45 µl, 0,41 mmoles) y DMF (2 ml). La disolución se calentó a 60 °C durante 45 min. Se usó HPLC preparativa-EM (eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) para pre-purificar el aducto protegido con SEM. El eluyente se eliminó a vacío. El grupo protector SEM se eliminó agitando en 25 % de TFA en DCM, seguido de evaporación y agitación con EDA en exceso en metanol. El producto desprotegido se purificó mediante HPLC preparativa-EM (eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH). Se usó HPLC quiral para separar el producto racémico en enantiómeros individuales (Lux Cellulose-1 de Phenomenex 21,2 x 250 mm, 5 µm, eluyendo con 30 % de EtOH/70 % de hexanos a 16 ml/min). El pico 1 (primero en eluir, tiempo de retención 17,6 min) y el pico 2 (segundo en eluir, tiempo de retención 37,1 min) se evaporaron por separado. Pico 1: (2,1 mg, 3 %), Pico 2: (2,3 mg, 3 %). Pico 1: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,59 (s, 1H), 7,88 (m a, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,50 (td, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,81 (ddd, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,49-3,44 (m, 2H), 3,28-3,23 (m, 3H), 3,11 (dd, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 1,87 (pd, 1H), 1,76 (dq, 1H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 467,1. Pico 2: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,58 (s, 1H), 7,88 (m a, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,49 (td, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,80 (ddd, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,59 (dd, 1H), 3,49-3,43 (m, 2H), 3,29-3,21 (m, 3H), 3,10 (dd, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 1,87 (pd, 1H), 1,76 (dq, 1H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 467,1.

65 **Ejemplo 175. 6-(3-{2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (enantiómero individual)**



5

10 **Etapa 1.** 6-(3-{2-Ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo

Una mezcla de 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (56 mg, 0,13 mmoles, del Ejemplo 15, Etapa 3), trifluorometanosulfonato de 7-ciano-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo (40 mg, 0,13 mmoles, del Ejemplo 174, Etapa 1) y 4-metilmorfolina (42  $\mu$ l, 0,39 mmoles) en DMF (2 ml) se calentó a 60 °C durante 3 h. Se usó HPLC preparativa-EM (eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) proporcionando el producto purificado (33 mg, 43 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 598,2.

15

20 **Etapa 2.** 6-(3-{2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo

Se añadió ácido m-cloroperbenzoico (0,017 g, 0,074 mmoles) a una disolución de 6-(3-{2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (33 mg, 0,055 mmoles) en DCM (2 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaOH 0,1 N. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. El producto en bruto se disolvió en anhídrido acético (0,5 ml, 5 mmoles) y luego se calentó a 140 °C durante 24 h, a 150 °C durante 2 h, luego a 160 °C durante 2 h, luego en el microondas a 200 °C durante 70 min. Entonces el disolvente se eliminó a vacío. La mezcla de reacción en bruto se repartió entre NaOH 0,1 N y acetato de etilo. La porción acuosa se extrajo con dos porciones más de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. La desprotección del grupo SEM se efectuó agitando con 1:1 de TFA en DCM seguido de evaporación y agitación con EDA en exceso en metanol. Se usó HPLC preparativa-EM (gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) proporcionando el producto purificado (6 mg, 23 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12,03 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,86-4,76 (m, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,85-3,72 (m, 1H), 3,69-3,52 (m, 2H), 3,42-3,16 (m, 2H), 2,93-2,79 (m, 1H), 1,74-1,60 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 466,2.

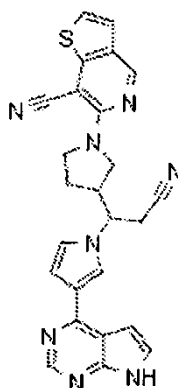
25

30

35

**Ejemplo 176.** 6-(3-{2-Ciano-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (racémico)

40



45

50

55

**Etapa 1.** 6-Clorotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo

A una disolución de 6-cloro-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (72 mg, 0,37 mmoles, preparada como en el Ejemplo 171, Etapa 7) en DCM (10 ml) a 0 °C se añadió ácido m-cloroperbenzoico (0,11 g, 0,49 mmoles) y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó adicionalmente con DCM y se lavó con NaOH 0,1 N. La fase acuosa se retroextrajo con tres porciones de acetato de etilo y éstas se combinaron con la disolución de DCM. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El producto en bruto se disolvió en anhídrido acético (3 ml) y se calentó a 140 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en acetona (2,0 ml) y se añadió 1,0 M de carbonato sódico en agua (2,0 ml). La mezcla se calentó a 40 °C durante 3,5 h. La acetona se eliminó a vacío y el producto se extrajo de la fase acuosa con 3 porciones de DCM. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 0-30

60

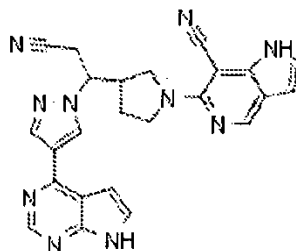
65

% de acetato de etilo en hexanos, proporcionó el producto como un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,03 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,53 (d, 1H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 195,0.

**Etapa 2.** 6-(3-{2-Ciano-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo

Una mezcla de 3-pirrolidin-3-il-3-[3-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo (26 mg, 0,059 mmoles; del Ejemplo 33, Etapa 3), 6-clorotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (23 mg, 0,059 mmoles) y 4-metilmorfolina (0,019 ml, 0,18 mmoles) en DMF (0,3 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h. Tras enfriarse a TA, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con dos porciones más de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El producto se agitó con 1:1 de TFA/DCM durante 1 h, se evaporó, luego se agitó con EDA (0,2 ml) en metanol (1,5 ml). Cuando se completó la desprotección, el producto se purificó por HPLC preparativa-EM (gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) (11 mg, 40 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,96 (s a, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,97-6,93 (m, 2H), 4,60 (td, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,77-3,68 (m, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,48 (dd, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,95-2,82 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 464,9.

**Ejemplo 177.** 6-(3-{2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (enantiómero individual)



**Etapa 1.** S-(2-Aminoetil)-2-(benciloxi)-4-metoxinicotinonitrilo

Se añadió azida de sodio (330 mg, 5,1 mmoles) a una disolución de 4-metilbencenosulfonato de 2-[6-(benciloxi)-5-ciano-4-metoxipiridin-3-il]etilo (1,5 g, 3,4 mmoles, preparado como en el Ejemplo 171, Etapa 3) en DMF (15 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante un total de 85 min. Tras enfriarse a TA, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado dos veces, agua de nuevo una vez, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró proporcionando un aceite amarillo claro. El aceite se disolvió en una mezcla de THF (27 ml) y agua (3,0 ml), y se añadió trifetilfosfina (0,99 g, 3,8 mmoles). La reacción se agitó durante 16 h y el disolvente se eliminó luego a vacío. La cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-10 % de metanol en DCM que contenía 1 % de trietilamina, proporcionó el producto como un aceite amarillo claro (780 mg, 80 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,96 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,41-7,27 (m, 3H), 5,46 (s, 2H), 4,32 (s, 3H), 2,86 (t, 2H), 2,63 (t, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 284,0.

**Etapa 2.** 6-(Benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo

Una disolución de 5-(2-aminoetil)-2-(benciloxi)-4-metoxinicotinonitrilo (0,78 g, 2,8 mmoles) en metanol (80 ml) se trató con disolución de hidróxido de amonio (40 ml, 600 mmoles) y se agitó a TA durante 6 días. La eliminación de disolvente a vacío proporcionó el producto como un sólido blanco (700 mg, 100 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 252,1.

**Etapa 3.** 6-Hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo

Una disolución de cloruro de acetilo (0,50 ml, 7,0 mmoles) en metanol (100 ml) se preparó y se agitó durante 3 h. La disolución se mezcló con 6-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (0,59 g, 2,3 mmoles) y se agitó a TA durante 3 días. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el producto como un polvo blanco, se supuso rendimiento teórico. CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 162,1.

**Etapa 4.** 6-Cloro-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo

Una disolución de 6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (0,38 g, 2,4 mmoles) en cloruro de fosforilo (12 ml, 130 mmoles) se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA y se vertió sobre hielo picado. Se añadió NaOH sólido lentamente a la disolución enfriada para lograr un pH entre 6 y 7. La disolución se extrajo tres veces con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El producto en bruto se adsorbió sobre gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0-10 % de MeOH en DCM, proporcionó el producto como un sólido amarillo claro (230 mg, 49 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,31 (s a, 1H), 7,76 (s, 1H), 3,73 (t, 2H), 3,02 (dt, 2H); (M+H)<sup>+</sup>: 180,0/182,1.

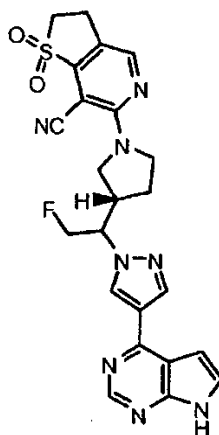
*Etapas 5. 6-(3-{2-Ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo*

5 Se combinaron 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,14 g, 0,32 mmoles, del Ejemplo 15, Etapa 3), 6-cloro-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (0,045 g, 0,25 mmoles) y 4-metilmorfolina (0,083 ml, 0,75 mmoles) en NMP (0,10 ml) y la reacción se calentó a 90 °C durante 15 h. Tras enfriarse a TA, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con tres porciones adicionales de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente mezcla de hexanos:EtOAc:MeOH (100:0:0) a (0:98:2), proporcionó el producto deseado (20 mg, 14 %). CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 581,1.

15 *Etapas 6. 6-(3-{2-Ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo*

Se trató 6-(3-{2-ciano-1-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (12 mg, 0,021 mmoles) con óxido de manganeso (IV) (12 mg, 0,14 mmoles) en THF (0,37 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y luego se calentó a 68 °C durante 16 h. Se añadió óxido de manganeso (IV) adicional (18 mg, 0,21 mmoles) y el calentamiento continuó a esta temperatura durante 24 h. Tras el enfriamiento, la reacción se filtró, aclarando con metanol. El filtrado se concentró y el residuo se agitó con 1:1 de TFA/DCM durante 1 h. Los disolventes se eliminaron de nuevo a vacío y el residuo se agitó en MeOH (1 ml) que contenía EDA (0,2 ml). Se usó HPLC preparativa-EM (eluyendo con un gradiente de ACN/H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH) proporcionando el producto como la base libre (2,2 mg, 24 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,68 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,87-4,79 (m, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,87-3,69 (m, 3H), 3,39 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,08-2,96 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 449,1.

30 **Ejemplo 178. 1,1-Dióxido de 6-((3S)-3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (enantiómero individual)**



Una disolución de 1,1-dióxido de 6-cloro-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (del Ejemplo 171, Etapa 8; 0,015 g, 0,065 mmoles) y 4-(1-{2-fluoro-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]etil}-1H-pirazol-4-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (del Ejemplo 70, Etapa 7; 0,020 g, 0,046 mmoles) en DMF (1 ml de ) que contenía 4-metilmorfolina (15 µl, 0,14 mmoles) se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción en bruto se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron. El producto se desprotegió agitando en una disolución de TFA y DCM (1:1) durante una hora, seguido de evaporación y agitación con exceso de etilendiamina en metanol durante 20 min. La HPLC preparativa-EM, eluyendo con un gradiente de ACN y H<sub>2</sub>O que contenía 0,15 % de NH<sub>4</sub>OH, seguido de liofilización, proporcionó el producto como la base libre. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,01 (s a, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,04-4,69 (m, 2H), 4,57-4,40 (m, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,86-3,65 (m, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,16-2,98 (m, 1H), 2,03-1,72 (m, 2H); CL-EM (M+H)<sup>+</sup>: 493,2.

#### 60 **Ejemplo A: Ensayo de cinasas JAK *in vitro***

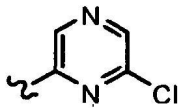
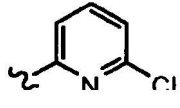
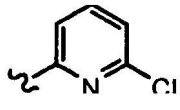
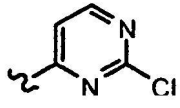
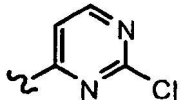
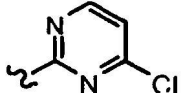
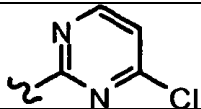
Los compuestos en el presente documento se probaron para la actividad inhibidora de dianas JAK según el siguiente ensayo *in vitro* descrito en Park y col., Analytical Biochemistry 1999, 269, 94-104. Los dominios catalíticos de JAK1 humana (a.a. 837-1142), Jak2 (a.a. 828-1132) y Jak3 (a.a. 781-1124) con una marca de His del extremo N se expresaron usando baculovirus en células de insecto y se purificaron. La actividad catalítica de JAK1, JAK2 o JAK3



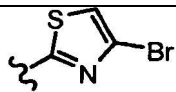
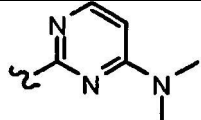
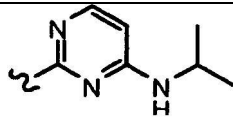
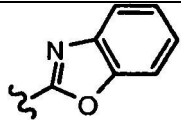
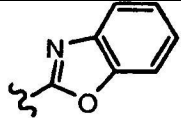
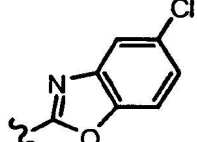
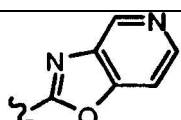
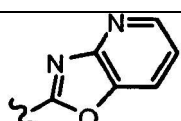
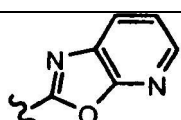
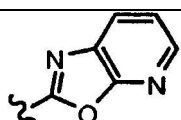
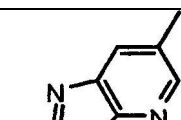
se ensayó midiendo la fosforilación de un péptido biotinilado. El péptido fosforilado se detectó por fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF). Las  $CI_{50}$  de los compuestos se midieron para cada cinasa en las reacciones de 40  $\mu$ L que contenían la enzima, ATP y péptido 500 nM en tampón Tris 50 mM (pH 7,8) con NaCl 100 mM, DTT 5 mM y 0,1 mg/ml (0,01 %) de BSA. La concentración de ATP en las reacciones fue 90  $\mu$ M para Jak1, 30  $\mu$ M para Jak2 y 3  $\mu$ M para Jak3 para condiciones de Km. Para las mediciones de  $CI_{50}$  1 mM, la concentración de ATP en las reacciones fue 1 mM. Las reacciones se llevaron a cabo a TA durante 1 h y luego se detuvieron con 20  $\mu$ l de EDTA 45 mM, SA-APC 300 nM, Eu-Py20 6 nM en tampón de ensayo (Perkin Elmer, Boston, MA). La unión al anticuerpo marcado con europio tuvo lugar durante 40 min y la señal de HTRF se midió en un lector de placas Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA).

Los compuestos en el presente documento se probaron para la actividad inhibidora de las dianas JAK1 y JAK2 según el ensayo del Ejemplo A (experimentos realizados a Km o 1 mM como se indica). Los datos se muestran en las siguientes Tablas A-E. El símbolo “+” indica una  $CI_{50} \leq 50$  nM; el símbolo “++” indica una  $CI_{50} > 50$  y  $\leq 100$  nM; y el símbolo “+++” indica una  $CI_{50} > 100$  y  $\leq 500$  nM.

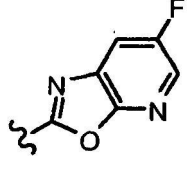
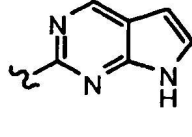
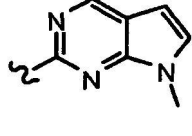
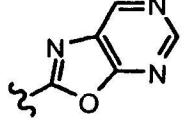
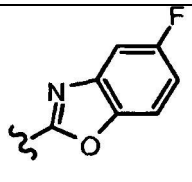
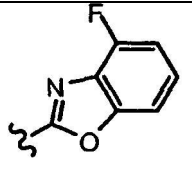
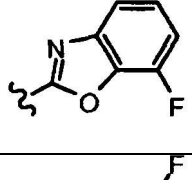
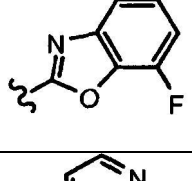
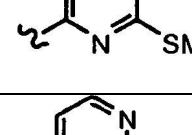
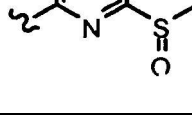
Tabla A

Ejemplo No.	R=	Forma de Sal	Condiciones de ensayo	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2 / JAK1 IC <sub>50</sub> ratio
1 (rac)		-	Km	+	3
2, Paso 2a		-	Km	+	7.3
2, Paso 2b		-	Km	+	3.7
3, Paso 2a		-	Km	+	2.3
3, Paso 2b		-	Km	+	8.5
4a		-	Km	+	8.8
4b		-	Km	+	3.7

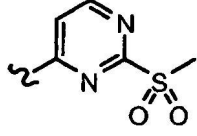
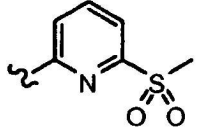
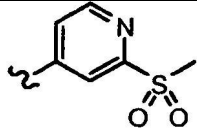
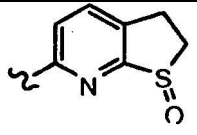
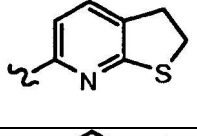
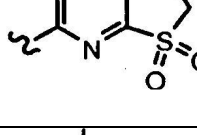
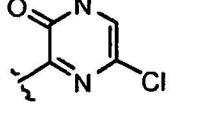
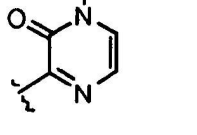
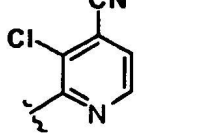
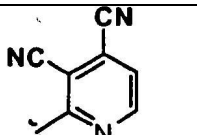
(continuada)

Ejemplo No.	R=	Forma de Sal	Condiciones de ensayo	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2 / JAK1 IC <sub>50</sub> ratio
5		TFA	Km	+	2.2
6		-	Km	+	>5
7		-	Km	+	4.7
9, Step 3a		-	Km	+	1.9
9, Step 3b		-	Km	+	6.3
10		-	Km	+	1.9
11		-	Km	+	2.9
12		-	Km	+	2.4
13a		-	Km	+	12
13b		-	Km	+	2.1
14		-	Km	+	4

(continuada)

Ejemplo No.	R=	Forma de Sal	Condiciones de ensayo	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2 / JAK1 IC <sub>50</sub> ratio
5 15		-	Km	+	6.8
10 15		-	1 mM	+	11.4
15 20		-	1 mM	+++	8
20 25		-	1 mM	++	10.3
25 30		-	1 mM	+	5.3
30 35		-	1 mM	+	10.4
35 40		-	1 mM	+	31.8
40 45		-	1 mM	+	>7
45 50		-	1 mM	+	2.3
50 55		-	1 mM	+	2.5

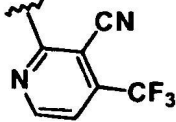
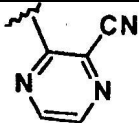
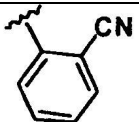
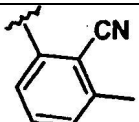
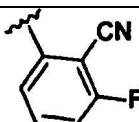
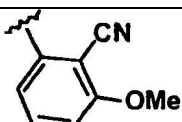
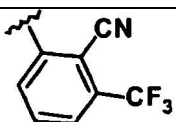
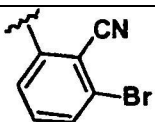
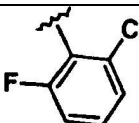
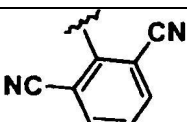
(continuada)

Ejemplo No.	R=	Forma de Sal	Condiciones de ensayo	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2 / JAK1 IC <sub>50</sub> ratio
5 25		-	1 mM	+	34
10 26		-	1 mM	++	5.2
15 27		-	1 mM	+	14
20 28		-	1 mM	+	4
25 29		-	1 mM	+	12
30 30		-	1 mM	+	14.5
35 36		TFA	1 mM	++	6
40 37		TFA	1 mM	+	>8.7
45 38		TFA	1 mM	++	3.3
50 39		TFA	1 mM	+	15.5
55 60					
65					

(continuada)


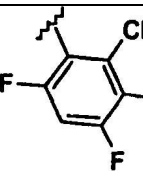
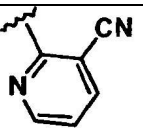

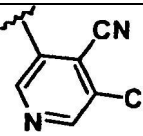
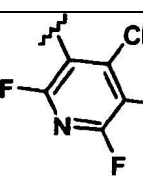
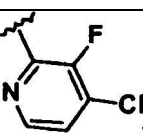
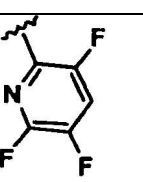
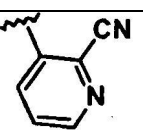
Ejemplo No.	R=	Forma de Sal	Condiciones de ensayo	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2 / JAK1 IC <sub>50</sub> ratio
5 40		-	1 mM	+	7.1
10 41		-	1 mM	+	11
15 42		-	Km	+	6.0
20 43		2TFA	Km	+	2.5
25 44		2TFA	Km	+	3
30 45		-	Km	+	7.4
35 46		-	1 mM	+	3.7
40 47		TFA	1 mM	+	6.9
45 48		TFA	1 mM	+	>30
50 49		TFA	1 mM	+	10.2
55 60 65					

(continuada)

Ejemplo No.	R=	Forma de Sal	Condiciones de ensayo	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2 / JAK1 IC <sub>50</sub> ratio
5		TFA	1 mM	+	15.4
10		TFA	1 mM	+	6.8
15		TFA	1 mM	+	2
20		TFA	1 mM	+	>7.7
25		TFA	1 mM	+	4.6
30		TFA	1 mM	+	>8
35		TFA	1 mM	+	>10
40		TFA	1 mM	+	37
45		TFA	1 mM	+	8
50		TFA	1 mM	+	6.5
55					
60					

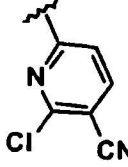
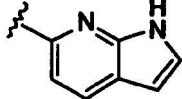
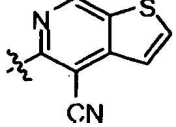
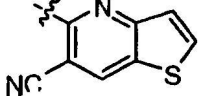
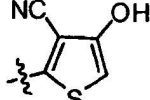
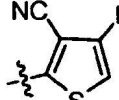
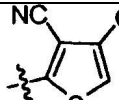
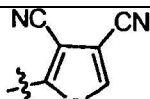
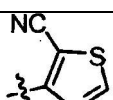
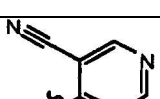
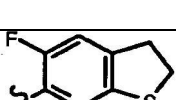
65

(continuada)

Ejemplo No.	R=	Forma de Sal	Condiciones de ensayo	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2 / JAK1 IC <sub>50</sub> ratio
5 60		TFA	1 mM	+	6.6
10 61		TFA	1 mM	+	6.4
15 62		TFA	1 mM	+	7.1
20 63		TFA	1 mM	+	7.3
25 64		TFA	1 mM	+	11
30 65		TFA	1 mM	+	9.4
35 66		TFA	1 mM	+	>20
40 67		TFA	1 mM	+	5.6
45 68		TFA	1 mM	+	8.2
50 65					
55					
60					
65					



(continuada)

Ejemplo No.	R=	Forma de Sal	Condiciones de ensayo	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2 / JAK1 IC <sub>50</sub> ratio
5 69		TFA	1 mM	+	6.5
10 73		TFA	1 mM	+	1.7
15 74		-	1 mM	+	6.2
20 75		-	1 mM	+	4.6
25 76		-	1 mM	+	51.1
30 77		-	1 mM	+	39.1
35 78		-	1 mM	+	32.1
40 79		-	1 mM	+	20.0
45 82		-	1 mM	+	6.7
50 84		TFA	1 mM	+	11.5
55 87		2TFA	1 mM	+	8.1
60 65					

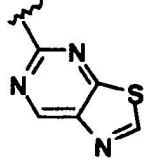
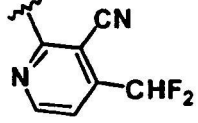
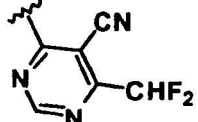
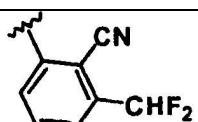
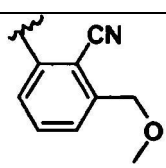
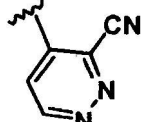
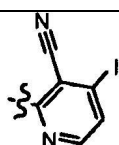
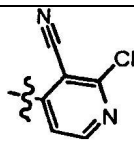
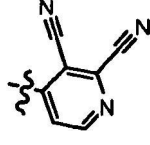
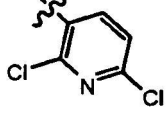
(continuada)

Ejemplo No.	R=	Forma de Sal	Condiciones de ensayo	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2 / JAK1 IC <sub>50</sub> ratio
5 88		2TFA	1 mM	+	40.0
10 89		TFA	1 mM	+	3.1
15 90		TFA	1 mM	+	4.3
20 91A		2TFA	1 mM	+	6.9
25 91B		2TFA	1 mM	+	7.0
30 92		TFA	1 mM	+	>12.5
35 93		TFA	1 mM	+	5.3
40 94		TFA	1 mM	+	17.9
45 95		2TFA	1 mM	+	16.4
50 96		3TFA	1 mM	+	16.3
55 98		TFA	1 mM	+	>9.1
60 98		TFA	1 mM	+	>9.1
65					

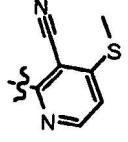
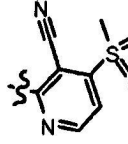
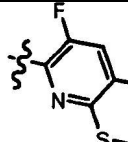
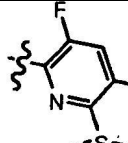
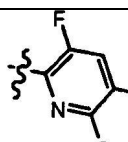
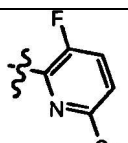
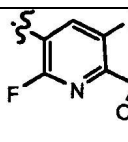
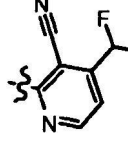
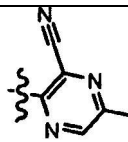
(continuada)

Ejemplo No.	R=	Forma de Sal	Condiciones de ensayo	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2 / JAK1 IC <sub>50</sub> ratio
5 99		TFA	1 mM	+	7.6
10 100		2TFA	1 mM	+	>7.4
15 101		1.5TFA	1 mM	+	4.0
20 104		TFA	1 mM	+	5.9
25 105		TFA	1mM	+	3.0
30 106		TFA	1mM	+	12.6
35 107		TFA	1 mM	+	4.8
40 108		TFA	1 mM	+	5.7
45 109		TFA	1 mM	+	5.0
50 109		TFA	1 mM	+	5.0
55 109		TFA	1 mM	+	5.0
60 109		TFA	1 mM	+	5.0
65 109		TFA	1 mM	+	5.0

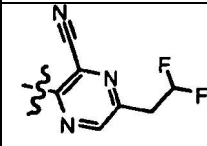
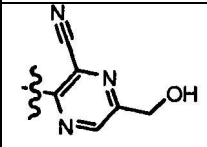
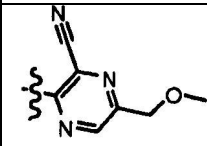
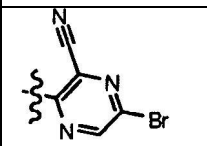
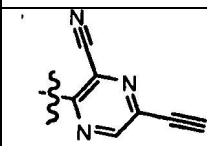
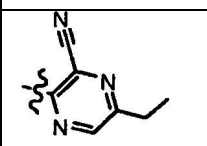
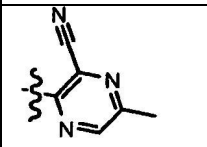
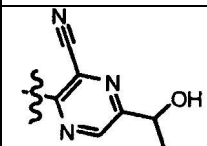
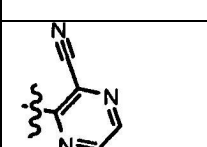
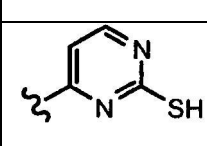
(continuada)

Ejemplo No.	R=	Forma de Sal	Condiciones de ensayo	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2 / JAK1 IC <sub>50</sub> ratio
5 102		TFA	1 mM	+	12.8
10 103		TFA	1 mM	+	22.8
15 110		TFA	1 mM	+	17.6
20 111		TFA	1 mM	+	37.6
25 112		-	1 mM	+	35.7
30 116		TFA	1 mM	+	6.0
35 122		TFA	1 mM	+	188.0
40 123		TFA	1 mM	+	>16.7
45 124		TFA	1 mM	+	>10.5
50 125		TFA	1 mM	+	132.5
55 60 65					

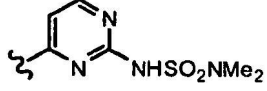
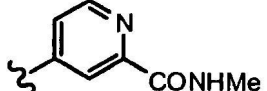
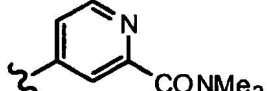
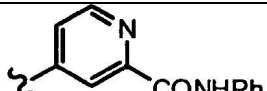
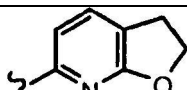
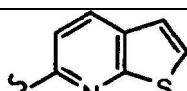
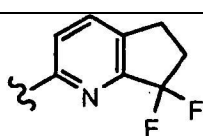

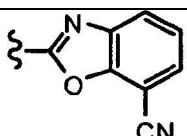
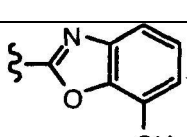
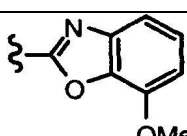
(continuada)

Ejemplo No.	R=	Forma de Sal	Condiciones de ensayo	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2 / JAK1 IC <sub>50</sub> ratio
5 127		TFA	1 mM	+	11.0
10 128		TFA	1 mM	+	4.7
15 129		TFA	1 mM	+	5.9
20 130		TFA	1 mM	+	14.8
25 131		TFA	1 mM	+	8.1
30 133		TFA	1 mM	++	3
35 134		TFA	1 mM	+	17
40 136		TFA	1 mM	+	>5
45 138		TFA	1 mM	+	17.5
50 55 60 65					

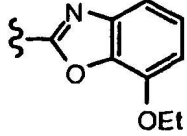
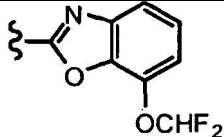
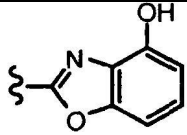
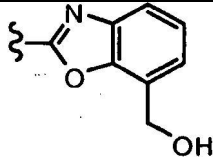
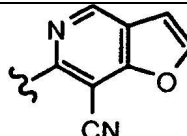
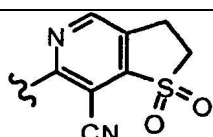
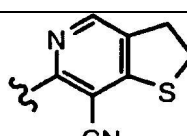
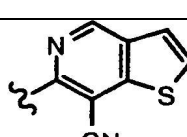
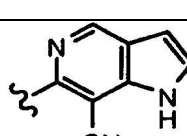
(continuada)

Ejemplo No.	R=	Forma de Sal	Condiciones de ensayo	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2 / JAK1 IC <sub>50</sub> ratio
5 139		TFA	1 mM	+	10.7
10 140		TFA	1 mM	+	17.4
15 141		TFA	1 mM	+	16.2
20 142		TFA	1 mM	+	14.2
25 143		TFA	1 mM	+	>4.5
30 144		TFA	1 mM	+	>6.9
35 145		TFA	1 mM	+	>11.1
40 146		TFA	1 mM	+	>4.8
45 147		TFA	1 mM	+	3.3
50 150		-	1 mM	+	3.2
55 60 65					

(continuada)

Ejemplo No.	R=	Forma de Sal	Condiciones de ensayo	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2 / JAK1 IC <sub>50</sub> ratio
5 151		-	1 mM	+	12.5
10 152		-	1 mM	+	6.7
15 153		-	1 mM	+	>11.1
20 154		-	1 mM	+	>11.8
25 155		-	1 mM	++	5.3
30 156		-	1 mM	+	8.0
35 157		2 TFA	1 mM	+	>5.3
40 159		TFA	1 mM	+	12.9
45 160		-	1 mM	+	>11.4
50 161		-	1 mM	+	24.7
55 162		-	1 mM	+	7.7
60 162					
65					

(continuada)

Ejemplo No.	R=	Forma de Sal	Condiciones de ensayo	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2 / JAK1 IC <sub>50</sub> ratio
5 163		-	1 mM	+	3.3
10 164		-	1 mM	+	10.9
15 165		-	1 mM	+	7.1
20 166		-	1 mM	+	>8.7
25 169		-	1 mM	+	> 13.3
30 172		-	1 mM	+	20.0
35 173		-	1 mM	+	>27.3
40 175		-	1 mM	+	15.4
45 177		-	1 mM	+	>5.4

65



Tabla B

5

10

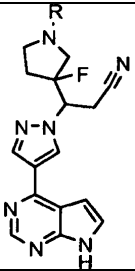
15

20

25

30

35



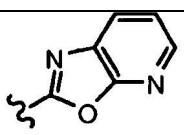
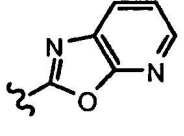
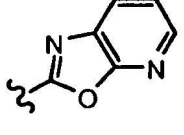
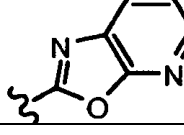
Ejemplo No.	R=	Forma de Sal	Condiciones de ensayo	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2 / JAK1 IC <sub>50</sub> ratio
31, Etapa 4a, enantiomero 1		-	1 mM	++	5.6
31, Etapa 4a, enantiomero 2		-	1 mM	++	5.1
31, Etapa 4b, enantiomero 1		-	1 mM	+++	>2.5
31, Etapa 4b, enantiomero 2		-	1 mM	+++	0.8

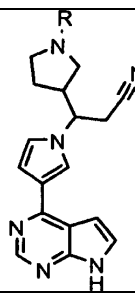
Tabla C

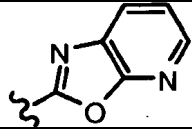
45

50

55

60

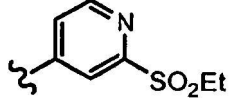
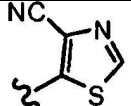
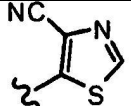
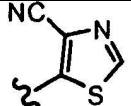
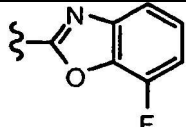
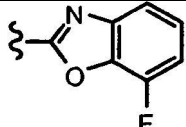
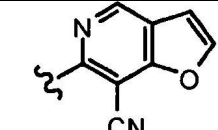
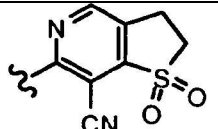
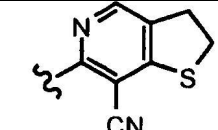
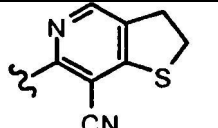


Ejemplo No.	R=	Forma de Sal	Condiciones de ensayo	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2 / JAK1 IC <sub>50</sub> ratio
32, Etapa 2a, enantiomero 1		-	Km	+	3.7

(continuada)

Ejemplo No.	R=	Forma de Sal	Condiciones de ensayo	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2 / JAK1 IC <sub>50</sub> ratio
5 32, Etapa 2a, enantiomer 2		-	Km	+	5.7
10 32, Etapa 2b (racemato)		-	Km	++	0.2
15 33		H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	1 mM	+	34
20 34, enantiomero 1		-	1 mM	+	5.6
25 34, enantiomero 2		-	1 mM	+	13.8
30 35		-	1 mM	+	4.2
35 81 enantiomero 1		-	1 mM	+	40.0
40 81 enantiomero 2		-	1 mM	+	8.1
45 114, enantiomero 1		TFA	1 mM	+	4.9
50 115, enantiomero 1		TFA	1 mM	+	9.3
55 113, (racemato)		TFA	1 mM	+	8.7
60 65					

(continuada)

Ejemplo No.	R=	Forma de Sal	Condiciones de ensayo	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2 / JAK1 IC <sub>50</sub> ratio
5 148-rac		-	1 mM	+	4.0
10 149-rac		-	1 mM	+	14.5
15 149-1		-	1 mM	+	9.9
20 149-2		-	1 mM	+	4.5
25 158-1		-	1 mM	+	22.5
30 158-2		-	1 mM	+	19.0
35 170-rac		-	1 mM	+	4.5
40 171-rac		-	1 mM	+	21.9
45 174-1		-	1 mM	+	28.5
50 174-2		-	1 mM	+	11.1

65

(continuada)

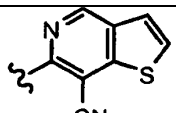
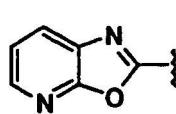
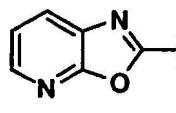
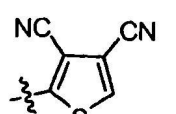
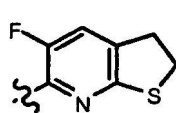
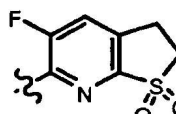
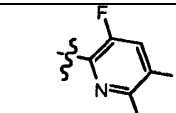
Ejemplo No.	R=	Forma de Sal	Condiciones de ensayo	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2 / JAK1 IC <sub>50</sub> ratio
176-rac		-	1 mM	+	53.3

Tabla D

Ejemplo No.	R=	Forma de Sal	Condiciones de ensayo	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2 / JAK1 IC <sub>50</sub> ratio
70 (3S-enantiomero)		H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	1 mM	+	15
71 (3R-enantiomero)		H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	1 mM	+	5.9
80		-	1 mM	+	12.1
85		2TFA	1 mM	+	5.3
86		4TFA	1 mM	+	13.0
132		TFA	1 mM	+	8.9

(continuada)

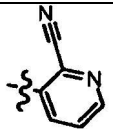
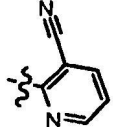
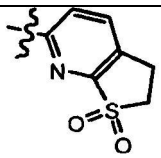
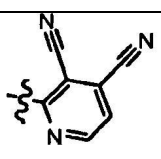
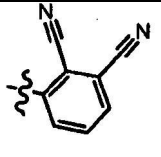
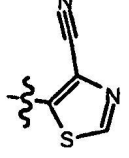
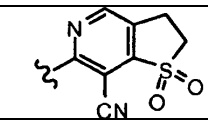
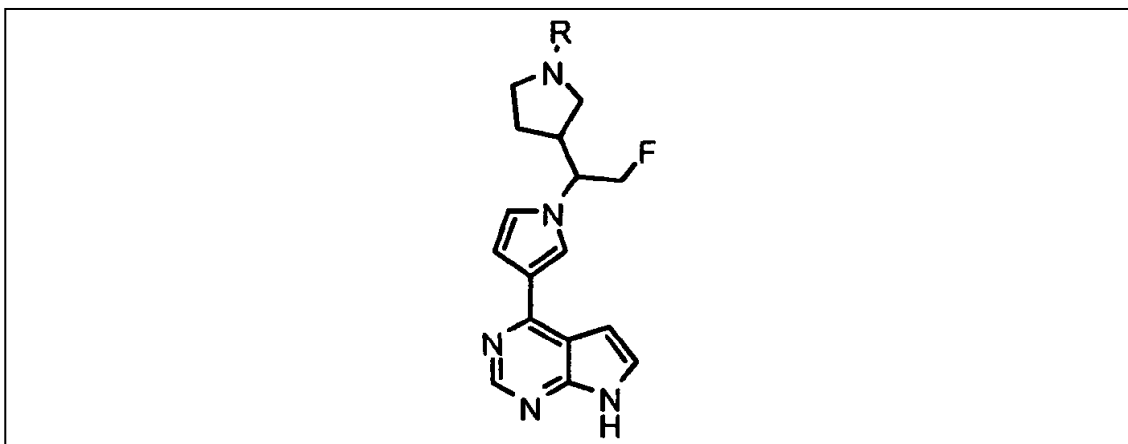
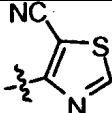
Ejemplo No.	R=	Forma de Sal	Condiciones de ensayo	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2 / JAK1 IC <sub>50</sub> ratio
117		TFA	1 mM	+	3.7
118		TFA	1 mM	+	2.8
119		TFA	1 mM	+	7.6
120		TFA	1 mM	+	3.5
121		TFA	1 mM	+	4.4
126		TFA	1 mM	+	5.9
178		-	1 mM	+	31.8

Tabla E



(continuada)

Ejemplo No.	R=	Forma de Sal	Condiciones de ensayo	JAK1 IC <sub>50</sub> (nM)	JAK2 / JAK1 IC <sub>50</sub> ratio
83		-	1 mM	+	11.3

**Ejemplo B: Ensayos celulares**

Líneas de células cancerosas dependientes de citocinas y, por tanto, de la transducción de señales de JAK/STAT, para el crecimiento, pueden sembrarse a 6000 células por pocillo (formato de placa de 96 pocillos) en RPMI 1640, 10 % de SBF y 1 nG/ml de citocina apropiada. Los compuestos pueden añadirse a las células en DMSO/medio (concentración final 0,2 % de DMSO) e incubarse durante 72 h a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub>. El efecto del compuesto sobre la viabilidad celular se evalúa usando el ensayo viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (Promega) seguido de cuantificación en TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA). Los posibles efectos inespecíficos de los compuestos se miden en paralelo usando una línea celular accionada por no JAK con la misma lectura del ensayo. Todos los experimentos se realizan normalmente por duplicado.

Las líneas celulares anteriores también pueden usarse para examinar los efectos de compuestos sobre la fosforilación de cinasas JAK o posibles sustratos aguas abajo tales como proteínas STAT, Akt, Shp2 o Erk. Estos experimentos pueden realizarse siguiendo una inanición de citocinas durante la noche, seguido de una breve preincubación con el compuesto (2 h o menos) y estimulación de citocinas de aproximadamente 1 h o menos. Entonces, las proteínas se extraen de las células y se analizan por técnicas conocidas para aquellos instruidos en la materia que incluyen transferencia Western o ELISA usando anticuerpos que pueden diferenciar entre proteína fosforilada y total. Estos experimentos pueden utilizar células normales o cancerosas para investigar la actividad de compuestos sobre la biología de la supervivencia de células tumorales o sobre mediadores de enfermedad inflamatoria. Por ejemplo, con respecto a lo último, citocinas tales como IL-6, IL-12, IL-23 o IFN pueden usarse para estimular la activación de JAK produciendo la fosforilación de proteína(s) STAT y posiblemente en perfiles transcripcionales (evaluados por tecnología de matriz o qPCR) o producción y/o secreción de proteínas, tales como IL-17. La capacidad de los compuestos para inhibir estos efectos mediados por citocinas puede medirse usando técnicas comunes a aquellas instruidas en la materia.

Los compuestos en el presente documento también pueden probarse en modelos celulares diseñados para evaluar su potencia y actividad contra JAK mutantes, por ejemplo, la mutación JAK2V617F hallada en trastornos proliferativos mieloides. Estos experimentos utilizan frecuentemente células dependientes de citocinas de linaje hematológico (por ejemplo, BaF/3) en las que cinasas JAK naturales o mutantes se expresan ectópicamente (James, C. y col., Nature 434:1144-1148; Staerk, J. y col., JBC 280:41893-41899). Los criterios de valoración incluyen los efectos de compuestos sobre la supervivencia celular, proliferación y proteínas JAK, STAT, Akt o Erk fosforiladas.

Ciertos compuestos en el presente documento han sido evaluados o pueden evaluarse para su actividad inhibidora de la proliferación de linfocitos T. Tal ensayo puede considerarse un segundo ensayo de proliferación accionado por citocinas (es decir, JAK) y también un simple ensayo de supresión o inhibición inmunitaria de la activación inmunitaria. Lo siguiente es una breve descripción de cómo tales experimentos pueden realizarse. Se preparan células mononucleares de sangre periférica (CMSP) a partir de muestras de sangre completa humana usando el procedimiento de separación en Ficoll Hypaque y pueden obtenerse linfocitos T (fracción 2000) a partir de CMSP por elutriación. Linfocitos T humanos recientemente aislados pueden mantenerse en medio de cultivo (RPMI 1640 complementado con 10 % de suero bovino fetal, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina) a una densidad de  $2 \times 10^6$  células/ml a 37 °C durante hasta 2 días. Para el análisis de la proliferación celular estimulada por IL-2, linfocitos T se tratan primero con fitohemaglutinina (PHA) a una concentración final de 10 µg/ml durante 72 h. Después de lavar una vez con PBS, 6000 células/pocillo se siembran en placas de 96 pocillos y se tratan con compuestos a diferentes concentraciones en el medio de cultivo en presencia de 100 U/ml de IL-2 humana (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Israel). Las placas se incuban a 37 °C durante 72 h y el índice de proliferación se evalúa usando reactivos luminiscentes de CellTiter-Glo siguiendo el protocolo sugerido por el fabricante (Promega; Madison, WI).

**Ejemplo C: Eficacia antitumoral *in vitro***

Los compuestos en el presente documento pueden evaluarse en modelos de xenoinjerto de tumor humano en ratones inmunodeprimidos. Por ejemplo, una variante tumorigénica de la línea celular de plasmacitoma INA-6 puede usarse para inocular ratones SCID subcutáneamente (Burger, R. y col., Hematol J. 2:42-53, 2001). Los animales portadores de tumor pueden entonces aleatorizarse en grupos de tratamiento con fármaco o vehículo y pueden administrarse diferentes dosis de compuestos por cualquier número de las vías usuales que incluyen oral, i.p. o infusión continua usando bombas implantables. El crecimiento tumoral se sigue con el tiempo usando compases

calibradores. Además, las muestras tumorales pueden recogerse en cualquier momento después del inicio del tratamiento para el análisis como se ha descrito anteriormente (Ejemplo B) para evaluar los efectos de compuestos sobre la actividad de JAK y rutas de señalización aguas abajo. Además, la selectividad del (de los) compuesto(s) puede(n) evaluarse usando modelos de tumor de xenoinjerto que son accionados por otras cinasas conocidas (por ejemplo, Bcr-Abl) tales como el modelo de tumor K562.

#### **Ejemplo D: Respuesta de hipersensibilidad retardada por contacto de piel murina**

Los compuestos en el presente documento también pueden probarse para sus eficacias (para inhibir dianas JAK) en el modelo de prueba de hipersensibilidad retardada murina accionada por linfocitos T. La respuesta de hipersensibilidad tipo retardada (DTH) por contacto de piel murina se considera que es un modelo válido de dermatitis de contacto clínica, y otros trastornos inmunitarios de la piel mediados por linfocitos T, tales como psoriasis (Immunol Today. 1998 Jan; 19(1):37-44). La DTH murina comparte múltiples características con la psoriasis, que incluye el infiltrado inmunitario, el aumento concomitante en citocinas inflamatorias e hiperproliferación de queratinocitos. Además, muchas clases de agentes que son eficaces en el tratamiento de psoriasis en la clínica también son inhibidores eficaces de la respuesta de DTH en ratones (Agents Actions. 1993 Jan;38(1-2):116-21).

En el día 0 y 1, ratones Balb/c se sensibilizan con una administración tópica en su abdomen rasurado con el antígeno 2,4-dinitro-fluorobenceno (DNFB). En el día 5, las orejas se miden para espesor usando un micrómetro de ingeniero. Esta medición se registra y se usa como nivel inicial. Entonces, ambas orejas de los animales se exponen por una administración tópica de DNFB en un total de 20 µl (10 µl sobre el pabellón auricular interno y 10 µl sobre el pabellón auricular externo) a una concentración del 0,2 %. Veinticuatro a setenta y dos h después de la exposición, las orejas se miden de nuevo. El tratamiento con los compuestos de prueba se administró durante todas las fases de sensibilización y exposición (día -1 a día 7) o antes de y durante toda la fase de exposición (normalmente por la tarde del día 4 al día 7). El tratamiento de los compuestos de prueba (en concentración diferente) se administró tanto sistémicamente como tópicamente (administración tópica del tratamiento a las orejas). Las eficacias de los compuestos de prueba se indican por una reducción en la hinchazón de la oreja comparando con la situación sin el tratamiento. Los compuestos que producen una reducción del 20 % o más se consideraron eficaces. En algunos experimentos, los ratones se exponen pero no se sensibilizan (control negativo).

El efecto inhibitor (que inhibe la activación de las rutas de JAK-STAT) de los compuestos de prueba puede confirmarse por análisis inmunohistoquímico. La activación de la(s) ruta(s) JAK-STAT produce la formación y translocalización de factores de transcripción funcionales. Además, la entrada de células inmunitarias y la elevada proliferación de queratinocitos debe también proporcionar cambios únicos en el perfil de expresión en la oreja que pueden investigarse y cuantificarse. Secciones de oreja fijadas en formalina e incorporadas en parafina (recogidas después de la fase de exposición en el modelo de DTH) se someten a análisis inmunohistoquímico usando un anticuerpo que interacciona específicamente con STAT3 fosforilado (clon 58E12, Cell Signaling Technologies). Las orejas de ratón se tratan con compuestos de prueba, vehículo o dexametasona (un tratamiento clínicamente eficaz para psoriasis), o sin ningún tratamiento, en el modelo de DTH para comparaciones. Los compuestos de prueba y la dexametasona pueden producir cambios transcripcionales similares tanto cualitativa como cuantitativamente, y tanto los compuestos de prueba como dexametasona pueden reducir el número de células infiltrantes. Tanto la administración sistémica como tópica de los compuestos de prueba puede producir efectos inhibidores, es decir, reducción en el número de células infiltrantes e inhibición de los cambios transcripcionales.

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

Los compuestos en el presente documento pueden evaluarse en modelos de roedor o de no roedor diseñados para duplicar una respuesta de inflamación única o compleja. Por ejemplo, los modelos de roedor de artritis pueden usarse para evaluar el potencial terapéutico de compuestos dosificados preventivamente o terapéuticamente. Estos modelos incluyen, pero no se limitan a, artritis inducida por colágeno en ratón o rata, artritis inducida por adyuvante en rata y artritis inducida por anticuerpo de colágeno. Enfermedades autoinmunitarias que incluyen, pero no se limitan a, esclerosis múltiple, diabetes mellitus tipo 1, uveoretinitis, tiroiditis, miastenia grave, nefropatías por inmunoglobulina, miocarditis, sensibilización de las vías respiratorias (asma), lupus o colitis también pueden usarse para evaluar el potencial terapéutico de los compuestos en el presente documento. Estos modelos están muy establecidos en la comunidad científica y son conocidos para aquellos instruidos en la materia (Current Protocols in Immunology, vol 3., Coligan, J.E. y col., Wiley Press.; Methods in Molecular Biology: vol. 225, Inflammation Protocols, Winyard, P.G. y Willoughby, D.A., Humana Press, 2003.).

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

Los agentes pueden evaluarse en uno o más modelos preclínicos de ojo seco conocidos para aquellos instruidos en la materia que incluyen, pero no se limitan a, el moldeo de glándula lagrimal de concaivalina A (ConA) de conejo, el modelo de ratón de escopolamina (subcutánea o transdérmica), el moldeo de glándula lagrimal de ratón de toxina botulínica o distintos modelos autoinmunes de roedor espontáneos que producen disfunción de la glándula ocular (por ejemplo NOD-SCID, MRL/lpr o NZB/NZW) (Barabino y col., Experimental Eye Research 2004, 79, 613-621 y Schrader y col., Developmental Ophthalmology, Karger 2008,41, 298-312, cada uno de los cuales se incorpora en el

presente documento por referencia en su totalidad). Los criterios de valoración en estos modelos pueden incluir histopatología de las glándulas oculares y ojo (córnea, etc.) y posiblemente la prueba clásica de Schirmer o versiones modificada de la misma (Barabino y col.) que miden la producción de lágrima. La actividad puede evaluarse dosificando mediante múltiples vías de administración (por ejemplo, sistémica o tópica) que pueden empezar antes de o después de que exista enfermedad medible.

Los agentes pueden evaluarse en uno o más modelos preclínicos de uveítis conocidos para aquellos instruidos en la materia. Éstos incluyen, pero no se limitan a, modelos de uveítis autoinmune experimental (EAU) y uveítis inducida por endotoxinas (EIU). Los experimentos de EAU pueden realizarse en conejo, rata o ratón y pueden implicar pasivar o activar la inmunización. Por ejemplo, cualquiera de un número de antígenos retinianos puede usarse para sensibilizar animales a un inmunogén relevante después de que los animales puedan exponerse ocularmente al mismo antígeno. El modelo EIU es más agudo e implica administración local o sistémica de lipopolisacárido a dosis subletales. Los criterios de valoración para tanto los modelos EIU como EAU pueden incluir examen fundoscópico, histopatología, entre otros. Estos modelos se revisan por Smith y col. (Immunology and Cell Biology, 1998, 76, 497-512). La actividad se evalúa dosificando mediante múltiples vías de administración (por ejemplo, sistémica o tópica) que puede empezar antes de o después de que exista la enfermedad medible. Algunos modelos enumerados anteriormente también pueden desarrollar escleritis/epiescleritis, corioditis, ciclitis o iritis y son, por tanto, útiles en investigar la posible actividad de compuestos para el tratamiento terapéutico de estas enfermedades.

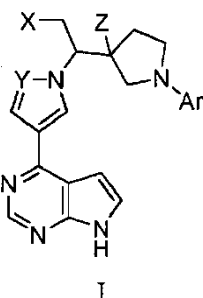
También pueden evaluarse agentes en uno o más modelos preclínicos de conjuntivitis conocidos para aquellos instruidos en la materia. Éstos incluyen, pero no se limitan a, modelos de roedor que utilizan cobaya, rata o ratón. Los modelos de cobaya incluyen aquellos que utilizan inmunización activa o pasiva y/o protocolos de exposición inmune con antígenos tales como albúmina de huevo o ambrosía (revisado en Groneberg, D.A. y col., Allergy 2003, 58, 1101-1113). Los modelos de rata y de ratón son similares en el diseño general a aquellos en la cobaya (también revisado por Groneberg). La actividad puede evaluarse dosificando mediante múltiples vías de administración (por ejemplo, sistémica o tópica) que puede empezar antes de o después de que exista la enfermedad medible. Los criterios de valoración para tales estudios pueden incluir, por ejemplo, análisis histológico, inmunológico, bioquímico o molecular de tejidos oculares tales como la conjuntiva.

Se han descrito varias realizaciones de la invención.



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo; en la que:

X es ciano o halógeno;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> fluorado o flúor;

Ar es arilo C<sub>6-14</sub>, heteroarilo C<sub>1-14</sub>, cicloalquil C<sub>7-14</sub>-arilo condensado, heterocicloalquil C<sub>6-14</sub>-arilo condensado, cicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado o heterocicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, cicloalquil C<sub>3-14</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-14</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-14</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, aril C<sub>6-14</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-13</sub>, heteroaril C<sub>1-13</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>3</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -O C(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup> y -NR<sup>b</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>1a</sup> independientemente seleccionados; y en el que dicho cicloalquilo C<sub>3-14</sub>, cicloalquil C<sub>3-14</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-14</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-14</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo C<sub>6-14</sub>, aril C<sub>6-14</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-13</sub> y heteroaril C<sub>1-13</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>2a</sup> independientemente seleccionados;

cada R<sup>1a</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilamino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilamino, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilamino, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonil-(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, carbamilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carbamilo y di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamilo; cada R<sup>2a</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, carboxi, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilamino, di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilamino, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilamino, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonil-(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, carbamilo, alquil C<sub>1-4</sub>-carbamilo y di-alquil C<sub>1-4</sub>-carbamilo;

cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-7</sub> y heteroaril C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; en los que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>x</sup> independientemente seleccionados; y en los que dicho cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-7</sub> y heteroaril C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>y</sup> independientemente seleccionados;

o cualquier R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup>, junto con el resto al que están unidos, pueden formar un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, en el que dicho anillo de heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos independientemente seleccionados de hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino;

o cualquier R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo de heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o anillo de heteroarilo, en el que dicho anillo de heterocicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos independientemente seleccionados de hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino; cada R<sup>x</sup> está independientemente seleccionado de hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino; y

cada R<sup>y</sup> está independientemente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino;

a condición de que no se supere la valencia de cada átomo en los restos opcionalmente sustituidos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, en el que (a) Y es N; o (b) Y es CH.

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, en el que (a) X es ciano; (b) X es cloro o flúor; o (c) X es flúor.

5 4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, en el que (a) Z es hidrógeno; o (b) Z es flúor.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, en el que

10 (a) Ar está seleccionado de fenilo, heteroarilo C<sub>1-6</sub> monocíclico, heteroarilo C<sub>1-9</sub> bicíclico, cicloalquil C<sub>7-14</sub>-arilo condensado bicíclico, heterocicloalquil C<sub>6-14</sub>-arilo condensado bicíclico, cicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado bicíclico y heterocicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

15 (b) Ar está seleccionado de fenilo, heteroarilo C<sub>1-6</sub> monocíclico, heteroarilo C<sub>1-9</sub> bicíclico y heterocicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

(c) Ar es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

20 (d) Ar es heteroarilo C<sub>1-6</sub> monocíclico, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

(e) Ar es heteroarilo C<sub>1-9</sub> bicíclico, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

25 (f) Ar es heterocicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado bicíclico, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

(g) Ar es cicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado bicíclico, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

30 (h) Ar está seleccionado de fenilo, un anillo de tiazol, un anillo de piridina, un anillo de piridimina, un anillo de pirazina, un anillo de benzo[d]oxazol, un anillo de oxazol[4,5-c]piridina, un anillo de oxazol[5,4-b]piridina, un anillo de oxazol[5,4-d]pirimidina, un anillo de 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, un anillo de 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de quinazolina, un anillo de quinolina y un anillo de quinoxalina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

35 (i) Ar está seleccionado de fenilo, un anillo de tiazol, un anillo de piridina, un anillo de piridimina, un anillo de pirazina, un anillo de benzo[d]oxazol, un anillo de oxazol[4,5-c]piridina, un anillo de oxazol[5,4-b]piridina, un anillo de oxazol[5,4-d]pirimidina, un anillo de 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, un anillo de 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de quinazolina, un anillo de quinolina, un anillo de pirrol[2,3-b]piridina, un anillo de oxazol[4,5-b]piridina, un anillo de 3-oxo-3,4-dihidropirazina y un anillo de quinoxalina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

40 (j) Ar está seleccionado de fenilo, un anillo de tiazol, un anillo de piridina, un anillo de piridimina, un anillo de pirazina, un anillo de benzo[d]oxazol, un anillo de oxazol[4,5-c]piridina, un anillo de oxazol[5,4-b]piridina, un anillo de oxazol[5,4-d]pirimidina, un anillo de 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, un anillo de 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de quinazolina, un anillo de quinolina, un anillo de pirrol[2,3-b]piridina, un anillo de oxazol[4,5-b]piridina, un anillo de 3-oxo-3,4-dihidropirazina, un anillo de quinoxalina, un anillo de oxazol[5,4-d]pirimidina, un anillo de tieno[3,2-b]piridina, un anillo de tieno[2,3-c]piridina, un anillo de tiofeno, un anillo de tiazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo de tieno[2,3-b]piridina, un anillo de 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina, un anillo de 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina, un anillo de furo[3,2-c]piridina, un anillo de 2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridina, un anillo de S-oxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridina, un anillo de S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridina, un anillo de tieno[3,2-c]piridina y un anillo de 1H-pirrol[3,2-c]piridina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

45 (k) Ar está seleccionado de fenilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridimin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2-ilo, oxazol[4,5-c]piridin-2-ilo, oxazol[5,4-b]piridin-2-ilo, oxazol[5,4-d]pirimidin-2-ilo, 7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilo, 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, quinazolin-2-ilo, quinolin-2-ilo y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

50 (l) Ar está seleccionado de fenilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridimin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2-ilo, oxazol[4,5-c]piridin-2-ilo, oxazol[5,4-b]piridin-2-ilo, oxazol[5,4-d]pirimidin-2-ilo, 7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilo, 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, quinazolin-2-ilo, quinolin-2-ilo, pirrol[2,3-b]piridin-6-ilo, oxazol[4,5-b]piridin-2-ilo, 3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilo y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados; o

55 (m) Ar está seleccionado de fenilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridimin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2-ilo, oxazol[4,5-c]piridin-2-ilo, oxazol[5,4-b]piridin-2-ilo, oxazol[5,4-d]pirimidin-2-ilo, 7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilo, 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-

5 b]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, quinazolin-2-ilo, quinolin-2-ilo, pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilo, oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilo, 3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilo, quinoxalin-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, pirimidin-5-ilo, oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, tieno[3,2-b]piridin-5-ilo, tieno[2,3-c]piridin-5-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-ilo, tieno[2,3-b]piridin-6-ilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-6-ilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-ilo, furo[3,2-c]piridin-6-ilo, 2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, tieno[3,2-c]piridin-6-ilo y 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados.

10 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, en el que

15 (a) cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-6</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-6</sub>, heteroaril C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>d</sup> y -NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>d</sup>; en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>1a</sup> independientemente seleccionados; en el que dicho cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-6</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-6</sub> y heteroaril C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>2a</sup> independientemente seleccionados;

20 (b) cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> y -NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>d</sup>;

25 (c) cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; o

(d) cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de flúor, bromo, cloro, ciano, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi, isopropilamino, dimetilamino, metiltio, metilsulfinilo y metilsulfonylo.

30 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, en el que

35 (a) cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-7</sub> y heteroaril C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>;

(b) cada R<sup>3</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, fenilo y heteroarilo C<sub>1-7</sub>;

(c) cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>; o

(d) cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H y alquilo C<sub>1-6</sub>.

40 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, en el que cada R<sup>1a</sup> está independientemente seleccionado de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino; y

45 cada R<sup>2a</sup> está independientemente seleccionado de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, en el que:

50 (a) X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

55 Ar está seleccionado de fenilo, heteroarilo C<sub>1-6</sub> monocíclico, heteroarilo C<sub>1-9</sub> bicíclico, cicloalquil C<sub>7-14</sub>-arilo condensado bicíclico, heterocicloalquil C<sub>6-14</sub>-arilo condensado bicíclico, cicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado bicíclico y heterocicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

60 cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-6</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-6</sub>, heteroaril C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>d</sup> y -NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>d</sup>; en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>1a</sup> independientemente seleccionados; en el que dicho cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-6</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-6</sub> y heteroaril C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>2a</sup> independientemente seleccionados;

65 cada R<sup>1a</sup> está independientemente seleccionado de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>,

- haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino;
- 5 cada R<sup>2a</sup> está independientemente seleccionado de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino;
- 10 cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-7</sub> y heteroaril C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; en los que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>x</sup> independientemente seleccionados; y en los que dicho cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-7</sub> y heteroaril C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>y</sup> independientemente seleccionados;
- 15 cada R<sup>x</sup> está independientemente seleccionado de hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino; y
- 20 cada R<sup>y</sup> está independientemente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino;
- (b) X es ciano o flúor;
- Y es CH o N;
- 25 Z es hidrógeno o flúor;
- Ar está seleccionado de fenilo, heteroarilo C<sub>1-6</sub> monocíclico, heteroarilo C<sub>1-9</sub> bicíclico, cicloalquil C<sub>7-14</sub>-arilo condensado bicíclico, heterocicloalquil C<sub>6-14</sub>-arilo condensado bicíclico, cicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado bicíclico, cicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado bicíclico y heterocicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;
- 30 cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-6</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-6</sub>, heteroaril C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)NR<sup>c</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>d</sup> y -NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>d</sup>; en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>1a</sup> independientemente seleccionados; en el que dicho cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-6</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-6</sub> y heteroaril C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>2a</sup> independientemente seleccionados;
- 35 cada R<sup>1a</sup> está independientemente seleccionado de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino;
- 40 cada R<sup>2a</sup> está independientemente seleccionado de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino;
- 45 cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-7</sub> y heteroaril C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; en los que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>x</sup> independientemente seleccionados; y en los que dicho cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-7</sub> y heteroaril C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>y</sup> independientemente seleccionados;
- 50 cada R<sup>x</sup> está independientemente seleccionado de hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino; y
- 55 cada R<sup>y</sup> está independientemente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino;
- (c) X es ciano o flúor;
- Y es CH o N;
- 60 Z es hidrógeno o flúor;
- Ar está seleccionado de fenilo, heteroarilo C<sub>1-6</sub> monocíclico, heteroarilo C<sub>1-9</sub> bicíclico y heterocicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;
- 65 cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-6</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-6</sub>, heteroaril C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>d</sup> y -NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>d</sup>; en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> y alquinilo C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>1a</sup> independientemente seleccionados; en el que dicho cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-6</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-6</sub> y heteroaril C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>2a</sup> independientemente

- seleccionados;  
 cada R<sup>1a</sup> está independientemente seleccionado de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinito, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino;
- 5 cada R<sup>2a</sup> está independientemente seleccionado de flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinito, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino;
- 10 cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-7</sub> y heteroaril C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; en los que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alqueno C<sub>2-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>x</sup> independientemente seleccionados; y en los que dicho cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-7</sub> y heteroaril C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>y</sup> independientemente seleccionados;
- 15 cada R<sup>x</sup> está independientemente seleccionado de hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino; y  
 cada R<sup>y</sup> está independientemente seleccionado de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino y di-alquil C<sub>1-4</sub>-amino;
- 20 (d) X es ciano o flúor;  
 Y es CH o N;  
 Z es hidrógeno o flúor;  
 Ar está seleccionado de fenilo, heteroarilo C<sub>1-6</sub> monocíclico, heteroarilo C<sub>1-9</sub> bicíclico, cicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado bicíclico y heterocicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado bicíclico; cada uno de los cuales está
- 25 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;  
 cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> y -NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>d</sup>;
- 30 cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-7</sub> y heteroaril C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>;
- (e) X es ciano o flúor;  
 Y es CH o N;  
 Z es hidrógeno o flúor;
- 35 Ar está seleccionado de fenilo, heteroarilo C<sub>1-6</sub> monocíclico, heteroarilo C<sub>1-9</sub> bicíclico y heterocicloalquil C<sub>2-14</sub>-heteroarilo condensado bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;  
 cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> y -NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>d</sup>;
- 40 cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, heterocicloalquil C<sub>2-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, fenil-alquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilo C<sub>1-7</sub> y heteroaril C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>;
- (f) X es ciano o flúor;  
 Y es CH o N;  
 Z es hidrógeno o flúor;
- 45 Ar está seleccionado de fenilo, un anillo de tiazol, un anillo de piridina, un anillo de piridimina, un anillo de pirazina, un anillo de benzo[d]oxazol, un anillo de oxazol[4,5-c]piridina, un anillo de oxazol[5,4-b]piridina, un anillo de oxazol[5,4-d]pirimidina, un anillo de 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, un anillo de 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de quinazolina, un anillo de quinolina y un anillo de quinoxalina; cada uno de los cuales está
- 50 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;  
 cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> y -NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>d</sup>; y  
 cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, fenilo y heteroarilo C<sub>1-7</sub>;
- 55 (g) X es ciano o flúor;  
 Y es CH o N;  
 Z es hidrógeno o flúor;
- Ar está seleccionado de fenilo, un anillo de tiazol, un anillo de piridina, un anillo de piridimina, un anillo de pirazina, un anillo de benzo[d]oxazol, un anillo de oxazol[4,5-c]piridina, un anillo de oxazol[5,4-b]piridina, un
- 60 anillo de oxazol[5,4-d]pirimidina, un anillo de 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, un anillo de 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de quinazolina, un anillo de quinolina, un anillo de pirrol[2,3-b]piridina, un anillo de oxazol[4,5-b]piridina, un anillo de 3-oxo-3,4-dihidropirazina y un anillo de quinoxalina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;
- 65 cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> y -NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>d</sup>; y

cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, fenilo y heteroarilo C<sub>1-7</sub>;

(h) X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

5 Z es hidrógeno o flúor;

Ar está seleccionado de fenilo, un anillo de tiazol, un anillo de piridina, un anillo de piridimina, un anillo de pirazina, un anillo de benzo[d]oxazol, un anillo de oxazol[4,5-c]piridina, un anillo de oxazol[5,4-b]piridina, un anillo de oxazol[5,4-d]pirimidina, un anillo de 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, un anillo de 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo de quinazolina, un anillo de quinolina, un anillo de pirrol[2,3-b]piridina, un anillo de oxazol[4,5-b]piridina, un anillo de 3-oxo-3,4-dihidropirazina, un anillo de quinoxalina, un anillo de oxazol[5,4-d]pirimidina, un anillo de tieno[3,2-b]piridina, un anillo de tieno[2,3-c]piridina, un anillo de tiofeno, un anillo de tiazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo de tieno[2,3-b]piridina, un anillo de 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina, un anillo de 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina, un anillo de furo[3,2-c]piridina, un anillo de 2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridina, un anillo de S-oxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridina, un anillo de S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridina, un anillo de tieno[3,2-c]piridina y un anillo de 1H-pirrol[3,2-c]piridina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

10 cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> y -NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>d</sup>; y  
15 cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-7</sub>, fenilo y heteroarilo C<sub>1-7</sub>;

(i) X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

25 Ar está seleccionado de fenilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridimin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2-ilo, oxazol[4,5-c]piridin-2-ilo, oxazol[5,4-b]piridin-2-ilo, oxazol[5,4-d]pirimidin-2-ilo, 7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilo, 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, quinazolin-2-ilo, quinolin-2-ilo y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

30 cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; y

cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

(j) X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

35 Z es hidrógeno o flúor;

Ar está seleccionado de fenilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridimin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2-ilo, oxazol[4,5-c]piridin-2-ilo, oxazol[5,4-b]piridin-2-ilo, oxazol[5,4-d]pirimidin-2-ilo, 7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilo, 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, quinazolin-2-ilo, quinolin-2-ilo y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

40 cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; y

cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H y alquilo C<sub>1-6</sub>;

(k) X es ciano o flúor;

45 Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar está seleccionado de fenilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridimin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2-ilo, oxazol[4,5-c]piridin-2-ilo, oxazol[5,4-b]piridin-2-ilo, oxazol[5,4-d]pirimidin-2-ilo, 7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilo, 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, quinazolin-2-ilo, pirrol[2,3-b]piridin-6-ilo, oxazol[4,5-b]piridin-2-ilo, 3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilo, quinolin-2-ilo y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

50 cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; y

cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H y alquilo C<sub>1-6</sub>;

(l) X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

60 Ar está seleccionado de fenilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridimin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2-ilo, oxazol[4,5-c]piridin-2-ilo, oxazol[5,4-b]piridin-2-ilo, oxazol[5,4-d]pirimidin-2-ilo, 7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilo, 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, quinazolin-2-ilo, quinolin-2-ilo y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

65 cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; y

cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H y metilo;

(m) X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar está seleccionado de fenilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridimin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2-ilo, oxazolo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, 7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-2-ilo, 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, quinazolin-2-ilo, pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilo, oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilo, 3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilo, quinolin-2-ilo, quinoxalin-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, pirimidin-5-ilo, oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, tieno[3,2-b]piridin-5-ilo, tieno[2,3-c]piridin-5-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-ilo, tieno[2,3-b]piridin-6-ilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-6-ilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-ilo, furo[3,2-c]piridin-6-ilo, 2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, tieno[3,2-c]piridin-6-ilo y 1H-pirrolol[3,2-c]piridin-6-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; y

cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H, alquilo C<sub>1-6</sub> y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

(n) X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar está seleccionado de fenilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridimin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2-ilo, oxazolo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, 7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-2-ilo, 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, quinazolin-2-ilo, pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilo, oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilo, 3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilo, quinolin-2-ilo, quinoxalin-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, pirimidin-5-ilo, oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, tieno[3,2-b]piridin-5-ilo, tieno[2,3-c]piridin-5-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-ilo, tieno[2,3-b]piridin-6-ilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-6-ilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-ilo, furo[3,2-c]piridin-6-ilo, 2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, tieno[3,2-c]piridin-6-ilo y 1H-pirrolol[3,2-c]piridin-6-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> y -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; y

cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> está independientemente seleccionado de H y alquilo C<sub>1-6</sub>;

(o) X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar está seleccionado de fenilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridimin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2-ilo, oxazolo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, 7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-2-ilo, 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, quinazolin-2-ilo, quinolin-2-ilo y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de flúor, bromo, cloro, ciano, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi, isopropilamino, dimetilamino, metiltio, metilsulfinito y metilsulfonilo;

(p) X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar está seleccionado de fenilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridimin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2-ilo, oxazolo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, 7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-2-ilo, 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, quinazolin-2-ilo, quinolin-2-ilo, pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilo, oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilo, 3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilo y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de flúor, bromo, cloro, ciano, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi, isopropilamino, dimetilamino, metiltio, metilsulfinito y metilsulfonilo; o

(q) X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar está seleccionado de fenilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridimin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, benzo[d]oxazol-2-ilo, oxazolo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, 7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-2-ilo, 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo, quinazolin-2-ilo, quinolin-2-ilo, pirrolo[2,3-b]piridin-6-ilo, oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilo, 3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-ilo, quinoxalin-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, pirimidin-5-ilo, oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, tieno[3,2-b]piridin-5-ilo, tieno[2,3-c]piridin-5-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-ilo, tieno[2,3-b]piridin-6-ilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-6-ilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-ilo, furo[3,2-c]piridin-6-ilo, 2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, S-oxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo, tieno[3,2-c]piridin-6-ilo y 1H-pirrolol[3,2-c]piridin-6-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;

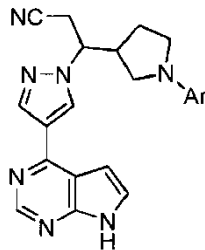
cada R<sup>1</sup> está independientemente seleccionado de flúor, bromo, cloro, ciano, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi, isopropilamino, dimetilamino, metiltio, metilsulfinilo y metilsulfonilo.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5-9, que tiene:

5

(a) fórmula Ia:

10



15

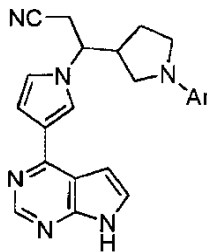
Ia

o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo;

20

(b) fórmula Ib:

25

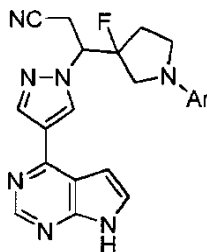


30

o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo;

(c) fórmula Ic:

35



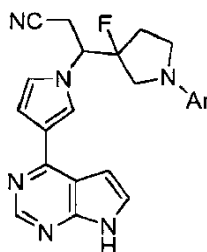
40

o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo;

45

(d) fórmula Id:

50



55

Id

o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo;

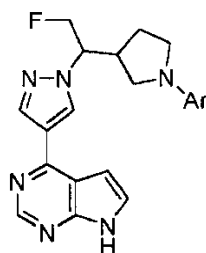
60

(e) fórmula Ie:

65



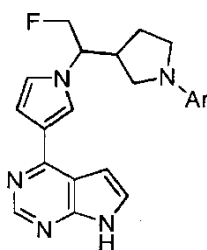
5



10

o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo; o  
(f) fórmula If:

15



20

If

25

o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, en el que

30

- (a) dicho Ar está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados;  
(b) dicho Ar está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados; o  
(c) dicho Ar está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos R<sup>1</sup> independientemente seleccionados.

35

12. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

(a) dicho compuesto está seleccionado de:

40

- 3-[1-(6-cloropirazin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-(6-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-(2-cloropirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-(4-cloropirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-{1-[4-(dimetilamino)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-{1-[4-(isopropilamino)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-(1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-((1-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-((1-[1,3]oxazolo[4,5-b]piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-((1-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-(6-metil[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-(6-fluoro[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-prazol-1-il]-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]propanonitrilo;  
3-[1-(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-((1-[1,3]oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-(5-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;

65

il]propanonitrilo;  
 3-[1-(4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 3-[1-(7-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 5 3-[1-(5,7-difluoro-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 3-{1-[2-(metiltio)pirimidin-4-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 10 3-{1-[2-(metilsulfinil)pirimidin-4-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 3-{1-[2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 15 3-{1-[6-(metilsulfonyl)piridin-2-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 3-{1-[2-(metilsulfonyl)piridin-4-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 20 3-[1-(1-ossido-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 3-[1-(2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 3-[1-(1,1-diossido-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 25 3-((3-fluoro-1-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 3-((1-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrolo-1-il]propanonitrilo;  
 3-[1-(1,1-diossido-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrolo-1-il]propanonitrilo;  
 30 3-[1-(1-ossido-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrolo-1-il]propanonitrilo;  
 3-[1-(6-cloro-4-metil-3-ossido-3,4-dihidropirazin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 35 3-[1-(4-metil-3-ossido-3,4-dihidropirazin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 3-cloro-2-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)isonicotinonitrilo;  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)piridin-3,4-dicarbonitrilo);  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-(metiltio)benzonitrilo);  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-(metilsulfonyl)benzonitrilo);  
 40 3-[1-(8-cloroquinolin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 3-[1-(3-idrossiquinoxalin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 3-[1-(8-cloroquinazolin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 45 3-[1-(6-cloro-1-ossidopiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 3-[1-(8-fluoroquinazolin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 3-[1-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 50 2-cloro-6-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)benzonitrilo;  
 3-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)ftalonitrilo);  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)nicotinonitrilo);  
 3-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo);  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)benzonitrilo);  
 55 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-metilbenzonitrilo);  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-fluorobenzonitrilo);  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-metoxibenzonitrilo);  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-(trifluorometil)benzonitrilo);  
 60 2-bromo-6-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)benzonitrilo);  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-3-fluorobenzonitrilo);  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)isofaltonitrilo);  
 6-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,3-difluorobenzonitrilo);  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-3,5,6-trifluorobenzonitrilo);  
 65 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo);

3-cloro-5-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)isonicotinonitrilo;  
 3-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,5,6-trifluoroisonicotinonitrilo;  
 3-{1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-[1-(3,5,6-trifluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]propanonitrilo;  
 3-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)piridin-2-carbonitrilo;  
 2-cloro-6-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo;  
 2-((3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)[1,3]oxazolo[5,4-b]piridina;  
 2-((3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-fluoroetil)pirrolidin-1-il)oxazolo[5,4-b]piridina;  
 3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de los mismos; o  
 (b) dicho compuesto está seleccionado de:

5-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-carbonitrilo;  
 5-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo;  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-4-hidroxitiofeno-3-carbonitrilo;  
 4-bromo-2-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofeno-3-carbonitrilo;  
 4-cloro-2-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofeno-3-carbonitrilo;  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofeno-3,4-dicarbonitrilo;  
 2-((3-{(1R)-2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofeno-3,4-dicarbonitrilo;  
 2-((3-{2-ciano-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofeno-3,4-dicarbonitrilo;  
 4-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo;  
 5-((3-{2-fluoro-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo;  
 4-((3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo;  
 4-((1-(2-fluoro-1-[1-(5-fluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]etil)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;  
 4-((1-(2-fluoro-1-[1-(5-fluoro-1,1-dioxido-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]etil)-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina;  
 3-[1-(5-fluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 3-[1-(6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 3-[1-(5,6-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 3-{1-[6-cloro-3-fluoro-5-(hidroximetil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 3-((4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(1-(5-amino-6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il)propanonitrilo;  
 N-(2-(3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)formamida;  
 3-{1-[6-(etilsulfonil)-3-fluoropiridin-2-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 3-[1-(6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-5-fluoro-4-(metoximetil)nicotinonitrilo;  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-4-(metoximetil)nicotinonitrilo;  
 4-((3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-6-metoxipirimidin-5-carbonitrilo;  
 3-((4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(1-(6-(etilsulfonil)-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il)propanonitrilo;  
 2-((3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo;  
 3-{1-[3,5-difluoro-4-(metoximetil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-[1-[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il]pirrolidin-3-

- il]propanonitrilo;  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-4-  
 (difluorometil)nicotinonitrilo;  
 3-((4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(1-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)pirrolidin-3-  
 5 il]propanonitrilo;  
 3-((4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(1-(3-amino-6-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-  
 il]propanonitrilo;  
 4-((3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)piridazin-3-carbonitrilo;  
 6-((3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-5-fluoronicotinonitrilo;  
 10 2-((3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-5-fluoronicotinonitrilo;  
 2-((3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-5-metilnicotinonitrilo;  
 4-((3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-6-  
 (difluorometil)pirimidin-5-carbonitrilo;  
 2-((3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-6-  
 15 (difluorometil)benzonitrilo;  
 2-((3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-6-  
 (metoximetil)benzonitrilo;  
 4-((3-(1-(3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)piridazin-3-carbonitrilo;  
 2-((3-(1-(3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo;  
 20 3-((3-(1-(3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo;  
 4-((3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-fluoroetil)pirrolidin-1-il)piridazin-3-carbonitrilo;  
 3-((3-(2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)piridin-2-carbonitrilo;  
 2-((3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo;  
 4-((1-[1-(1-(1,1-dioxido-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-2-fluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-7H-  
 25 pirrolo[2,3-d]pirimidina;  
 2-((3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-fluoroetil)pirrolidin-1-il)piridin-3,4-dicarbonitrilo;  
 3-((3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)ftalonitrilo;  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-4-yodonicotinonitrilo;  
 2-cloro-4-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo;  
 30 4-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)piridin-2,3-dicarbonitrilo;  
 3-[1-(2,6-dicloropiridin-3-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 5-((3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo;  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-4-(metiltio)nicotinonitrilo;  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-4-  
 35 (metilsulfonil)nicotinonitrilo;  
 3-{1-[3,5-difluoro-6-(metiltio)piridin-2-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-  
 il]propanonitrilo;  
 3-{1-[3,5-difluoro-6-(metilsulfonil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-  
 40 il]propanonitrilo;  
 3-((1-(3,5-difluoro-6-((2,2-trifluoroetil)-sulfonil)piridin-2-il)pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-  
 il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
 4-[1-(1-{1-[3,5-difluoro-6-(metilsulfonil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il}-2-fluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo-[2,3-  
 d]pirimidina;  
 3-{1-[3-fluoro-6-(metilsulfonil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-  
 45 il]propanonitrilo;  
 3-{1-[2,5-difluoro-6-(metilsulfonil)piridin-3-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-  
 il]propanonitrilo;  
 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-4-(1-  
 fluoroetil)nicotinonitrilo;  
 50 3-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-(difluorometil)pirazin-  
 2-carbonitrilo;  
 3-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-(2,2-  
 difluoroetil)pirazin-2-carbonitrilo;  
 3-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-(idrossimetil)pirazin-2-  
 55 carbonitrilo;  
 3-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-(metoximetil)pirazin-2-  
 carbonitrilo;  
 6-bromo-3-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)pirazin-2-  
 carbonitrilo;  
 60 3-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-etinilpirazin-2-  
 carbonitrilo;  
 3-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-etilpirazin-2-  
 carbonitrilo;  
 3-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-metilpirazin-2-  
 65 carbonitrilo;  
 3-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-metilpirazin-2-

- carbonitrilo;  
3-fluoro-5-(3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)piridin-2-carbonitrilo;  
3-{1-[2-(etilsulfonil)piridin-4-il]pirrolidin-3-il}-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo;  
5 5-((3-{2-ciano-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo;  
3-[1-(2-mercaptopirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
N-[4-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)pirimidin-2-il]-N,N-dimetilsulfonamida;  
10 4-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-N-metilpiridin-2-carboxamida;  
4-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida;  
15 4-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-N-fenilpiridin-2-carboxamida;  
3-[1-(2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(1-tieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]propanonitrilo;  
20 3-[1-(7,7-difluoro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-(7-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-(7-bromo-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
25 2-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-benzoxazol-7-carbonitrilo;  
3-[1-(7-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-(7-metoxi-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
30 3-((4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(1-(7-etoxibenzo[d]oxazol-2-il)pirrolidin-3-il)propanonitrilo;  
3-((4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(1-(7-(difluorometoxi)benzo[d]oxazol-2-il)pirrolidin-3-il)propanonitrilo;  
35 3-[1-(4-hidroxi-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
3-[1-(7-(hidroximetil)-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo;  
40 6-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)furo[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo;  
6-((3-{2-ciano-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo;  
45 1,1-dióxido de 6-((3-{2-ciano-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo;  
1,1-dióxido de 6-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo;  
6-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo;  
50 6-((3-{2-ciano-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo;  
6-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo;  
6-((3-{2-ciano-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo;  
55 6-((3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo; y  
1,1-dióxido de 6-(((3S)-3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo,
- 60 o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de los mismos.

13. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es 6-(3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.

14. Una sal seleccionada de un sal de ácido trifluoroacético y una sal de ácido fosfórico del compuesto según una

cualquiera de las reivindicaciones 12-13.

- 5 15. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es 3-[1-(6-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.
- 10 16. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es (R)-3-[1-(6-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.
- 15 17. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es (S)-3-[1-(6-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.
18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 19. Un procedimiento de modulación de una actividad de JAK1 *ex vivo* que comprende poner en contacto JAK1 con un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.
- 25 20. Un procedimiento según la reivindicación 19, en el que dicho compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, es selectivo para JAK1 con respecto a JAK2.
- 30 21. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, un trastorno mieloproliferativo, una enfermedad inflamatoria o rechazo de trasplante de órgano.
- 35 22. Un compuesto, sal o N-óxido para su uso según la reivindicación 21, en el que dicha enfermedad autoinmunitaria es un trastorno de la piel, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis juvenil, diabetes tipo I, lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, miastenia grave, nefropatías por inmunoglobulina, miocarditis o trastorno tiroideo autoinmune.
- 40 23. Un compuesto, sal o N-óxido para su uso según la reivindicación 21, en el que dicha enfermedad autoinmunitaria es un trastorno de la piel y dicho trastorno de la piel es dermatitis atópica, psoriasis, sensibilización de la piel, irritación de la piel, erupción cutánea, dermatitis de contacto o sensibilización alérgica por contacto.
- 45 24. Un compuesto, sal o N-óxido para su uso según la reivindicación 21, en el que dicho cáncer es  
 (a) un tumor sólido;  
 (b) cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman o cáncer pancreático; o  
 (c) linfoma, leucemia o mieloma múltiple.
- 50 25. Un compuesto, sal o N-óxido para su uso según la reivindicación 21, en el que dicho trastorno mieloproliferativo (MPD) es policitemia verdadera (PV), trombocitemia esencial (ET), mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM), mielofibrosis primaria (MFP), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), síndrome hipereosinofílico (SHE), mielofibrosis idiopática (MFI) o enfermedad sistémica de mastocitos (ESM).
- 55 26. Un compuesto, sal o N-óxido para su uso según la reivindicación 21, en el que dicho trastorno mieloproliferativo es  
 (a) mielofibrosis; o  
 (b) mielofibrosis primaria (MFP).
- 60 27. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, para su uso en un procedimiento de modular una JAK1.
- 65 28. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, para la preparación de un medicamento para su uso en  
 (a) un procedimiento de modular una JAK1; o  
 (b) tratar una enfermedad autoinmunitaria, un cáncer, un trastorno mieloproliferativo, una enfermedad inflamatoria o rechazo de trasplante de órgano.