SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-169876- -00000-0000
Fecha: 2011-12-09 17:07:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 434

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"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 LA QUINASA JANUS".**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A61P 35/00**

71. SOLICITANTE **INCYTE CORPORATION**

DOMICILIO WILMINGTON, ESTADO DE DELAWARE, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. [illegible]

(FORMA P 10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-169876- -00000-0000
Fecha: 2011-12-09 17:07:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 434

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: **INCYTE CORPORATION.** Dirección: Experimental Station, Route 141 & Henry Clay Road, Building E336, Wilmington, DE 19880, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Wilmington, Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: RODGERS, James D.; SHEPARD, Stacey; ARVANITIS, Argyrios, G.; WANG, Haisheng, STORACE, Louis; FOLMER, Beverly; SHAO, Lixin; ZHU, Wenyu y GLENN, Joseph P. Dirección: 2 Hillside Lane, Landenberg, PA 19350; 3407 Avalon Ct., Voorhees, NJ 0843; 101 Willow Glen Drive, Kennett Square, PA 19348; 207 Hockessin Circle, Hockessin. DE 19707; 1409 Bohemia Mill Road, Middletown, DE 19709; 201 Deergrass Road, Hockessin, DE 19707; 22 Golf View Drive, Apt. A5, Newark, DE 19702; 21 Abel Place, Media, PA 19063 y 103 Deer Horn Dr., Mount Royal, NJ 08061. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/035783 Fecha: 21/05/10

Publicación Internacional No. WO 2010/135650 A1 Fecha: 25/11/10

⑥ Título (54) **"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 LA QUINASA JANUS"**

⑦ Clasificación Internacional (51) A61P 35/00

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐

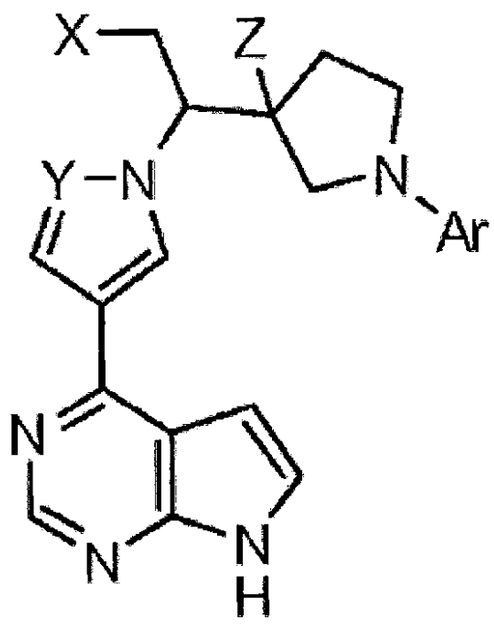
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	22/05/09	61/180,622
US	13/07/09	61/225,092

⑨ Comprobante de Pago No. 11-111109 **Fecha:** 15-11-2011

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [ ] Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] Traducción de los anexos al reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: Reporte de búsqueda internacional, anexos al reporte de búsqueda internacional, publicación y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



I

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 111109

Bogotá D.C., Noviembre 15 de 2011 - 14:33:08

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	415004634	15/11/2011	20.124.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	571.000.00	571.000.00
				$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-***-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-169876- -00000-0000
Fecha: 2011-12-09 17:07:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 434

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

3

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 16/07 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 13 de febrero de 2007 por el Sr. Gabriel Ricaurte Echeverri, c. c. 25965 de Bogotá, Traductor Oficial según resolución No. 3987 de agosto 17 de 1981 expedida por el Ministerio de Justicia.

= = =

El Estado de Maryland

Oficina del
Secretario de Estado

Sello de caucho en Latín

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. a sido firmado por Robert P. Duckworth
3. actuando en su capacidad de Escribiente del Circuito de la Corte para el Condado, Anne Arundel
4. lleva el sello/estampilla de Circuito de la Corte para el Condado, Anne Arundel

Certificado

5. en Annapolis, Maryland
6. el 22 de Enero, 2007

Esta copia corresponde con el original que tuve a la vista
Bogotá D.C.
17 NOV. 2011
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (E.P.)

Ministerio de Justicia
Resolución 17 de 1981

1

4

7. por el Secretario de Estado de Maryland

8.Sello	10. Firma
Sello en alto relieve estampado sobre papel metalizado con escudo en el centro de la Oficina del Secretario de Estado de Maryland **No. 190799**	(Firmado Ilegiblemente) Secretario de Estado Interino

= = =

58074

Estado de Maryland, Condado de Anne Arundel, Sct

Yo, ROBERT P. DUCKWORTH, Escribiente del Circuito de la Corte para el Condado, Anne Arundel, Maryland, una corte de registro, por el presente acto certifico que Ahmad Miski era un comisionado/ Notario Público nombrado y calificado el 5 de mayo, 2005.

En testimonio de lo cual, he puesto mi firma y estampado el sello de la corte a los 22 días de enero, 2007.

Firmado: Robert P. Duckworth, Escribiente

Corte del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland

Sello en alto relieve estampado sobre papel metalizado con escudo en el centro de la Corte del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland.

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá D.C.
17 NOV. 2011
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PR

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

565952

2001 FEB 14 P 12:36

Gabriel Eduardo

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Esta copia corresponde con el original que tuve a la vista

Bogotá D.C.

17 NOV. 2011

ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (E.N. PROP.)

El documento lleva en el fondo centrado el sello de caucho de la Corte del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland.

= = =

Documento de poder bilingüe ingles, español otorgado ante el Notario Público, Ahmad Miski, el 5 de mayo de 2007 por Patricia A. Schreck, en su carácter de EVP y Consejero General de la sociedad, INCYTE CORPORATION a favor de Alicia Lloreda y/o Gustavo Tamayo y/o Ignacio Santamaría y/o Enrique Álvarez.

Firmado: Patricia A. Schreck, EVP Consejero General

El Notario debe otorgarlo en el otro lado

Sello Notarial de caucho estampado en alto relieve del Notario Público Ahmad Miski, Condado de Anne Arundel, MD, enero 22, 2007

Mi comisión expira 05/01/2009

Firmado ilegiblemente_____

= = =

Certificación Notarial bilingüe ingles, español que aparece sin firma

Sello Notarial estampado en alto relieve del Notario Público

Barbara A. Temple, Estado de Delaware.

Sello Notarial de caucho del Notario Público, Barbara A. Temple.

Condado de New Castle, Delaware

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista

Bogotá D.C.

17 NOV. 2011

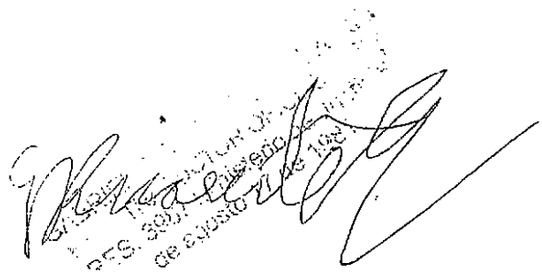
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

Mi comisión expira marzo 16, 2008.

= = =

Es traducción fiel y completa de un documento escrito en inglés del cual queda copia en esta oficina y a la cual me remito para su confrontación.

Derechos de traducción: $ 45.000





The State of Maryland

Office of the Secretary of State

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
   This public document
2. has been signed by **Robert P. Duckworth**
3. acting in the capacity of **Clerk of the Circuit Court for Anne Arundel County**
4. bears the seal/stamp of the **Circuit Court for Anne Arundel County**

Certified

5. at Annapolis, Maryland
6. the **22nd day of January, 2007**
7. by The Secretary of State of Maryland
8. Seal

9. Signature

Dennis C. Schaffer

Interim Secretary of State

No. 190799

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá D.C.
17 NOV. 2011
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (E.P.)

58074

State of Maryland, Anne Arundel County, Sct.

I, ROBERT P. DUCKWORTH, Clerk of the Circuit Court for Anne Arundel County, Maryland, a court of record, do hereby certify that **Ahmad Miski** was a commissioned/appointed and qualified Notary Public commencing on the 5th day of May, 2005.

In Testimony Whereof, I have hereunto set my hand and affixed the seal of the court this 22nd day of January, 2007.

Robert P. Duckworth

Robert P. Duckworth, Clerk
Circuit Court for Anne Arundel County, Maryland

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
17 NOV.
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO

9

Los abajo firmados,

Incyte Corporation
Una sociedad organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware E.U.A.
con domicilio en
Experimental Station,
Route 141 & Henry Clay Road
Building E336
Wilmington, DE 19880
nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 5 Enero, 2007

The undersigned,

Incyte Corporation
A corporation organized and existing under the laws of State Delaware, E.U.A
domiciled at
Experimental Station,
Route 141 & Henry Clay Road
Building E336
Wilmington, DE 19880
hereby appoint ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts; we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 1/5/07, Wilmington, DE

Patricia A. Schreck, EVP + General Counsel
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

Esta copia concuerda con el original que tuve a la vista
Bogotá D.C.
17 NOV. 2011
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

JAN 22 2007

My Commission Expires
05/01/2009

Esta copia concuerda con el original que tuve a la vista
17 NOV. 2011
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de Delaware (ss
Condado de New Castle
Hoy 5 de Enero de 2007, compareció Patricia A. Schreck, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es EVP y consejero General de Incyte Corporation la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware, domiciliada en la ciudad de Wilmington Condado de New Castle de Estado de Delaware, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de Delaware; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Estado de , con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of Delaware ss
County of New Castle
On this 5 day of January, 2007, personally came
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the General Counsel of Inc. , the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, domiciled at the City of Wilmington County of New Castle State of Delaware, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the State of Delaware; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles of incorporation of said Corporation executed at , State of , under date of , and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Barbara A. Temple
Notary Public, New Castle County, Delaware
My Commission Expires March 16, 2008

Esta copia concuerda con el original que tuve a la vista
Bogotá D.C.
17 NOV. 2011
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

LLOREDA
CAMACHO & Co.
Abogados

INCYTE CORPORATION.
SOLICITUD DE PATENTE PCT
SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/US2010/035783

ARTE FINAL (1)

CALLE 72 No. 5-83 PISO 5o. APARTADO AEREO 12304 PBX 3264270 - 6069700 - TELEFAX: 6069701 BOGOTA, D.C.- COLOMBIA.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 12-12-11

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
61/180,622	22-05-09	US
61/225,092	13-07-09	US

(51) Int Cl: A61P 35/00

(71) Solicitante(s): **INCYTE CORPORATION.**

(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) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 22-12-2011

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 21-05-10
No. de solicitud: ***PCT/US2010/035783***

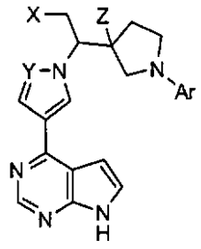
(87) Publicación internacional
Fecha: ***25-11-10***
No. publicación: ***WO 2010/135650 A1***

(54) Titulo: **"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 LA QUINASA JANUS".**

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente invención se relaciona con derivados de N-(hetero)aril-pirrolidina de Fórmula I:



I

que son inhibidores de JAK, tal como inhibidores selectivos de JAK1 , útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con JAK, entre las que se incluyen, por ejemplo, los trastornos inflamatorios y autoinmunes y también el cáncer.

Sector: Industria farmacéutica, compuestos inhibidores de la Janus quinasa (JAK), especificamente los derivados de N-(hetero)aril-pirrolidina de pirazol-4-il-pirrolo[2,3-d]pirimidinas y pirrol-3-il-pirrolo[2,3-d]pirimidinas, y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, los cuales son útiles para el tratamiento de trastornos dermatológicos, inflamatorios, autoinmunes y cáncer entre otros trastornos.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) No. de solicitud:
(22) Fecha de solicitud: 12-12-11
(51) Clasificación Internacional: A61P 35/00

(71) Solicitante(s): **INCYTE CORPORATION**

(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) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31)	***No. Prioridad***	(32)	***Fecha***	(33)	***País***
		61/180,622		22-05-09		US
		61/225,092		13-07-09		US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 22-12-11
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 21-05-10
No. de solicitud: ***PCT/US2010/035783***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***25-11-10***
No. publicación: ***WO 2010/135650 A1***

(54) Titulo: **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 LA QUINASA JANUS.**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) No. de solicitud:
(22) Fecha de solicitud: 12-12-11
(51) Clasificación Internacional: A61P 35/00

(71) Solicitante(s): **INCYTE CORPORATION**

(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.

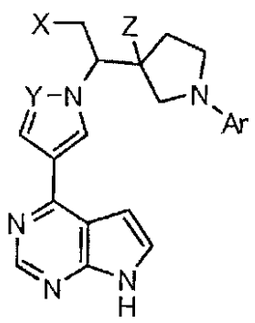
(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
61/180,622	22-05-09	US
61/225,092	13-07-09	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 22-12-11
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 21-05-10
No. de solicitud: ***PCT/US2010/035783***

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***25-11-10***
No. Publicación: ***WO 2010/135650 A1***



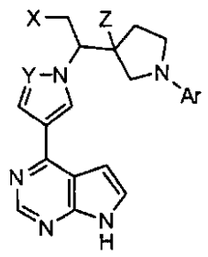
I

(54) Titulo: **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 LA QUINASA JANUS.**

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente invención se relaciona con derivados de N-(hetero)aril-pirrolidina de Fórmula I:



I

que son inhibidores de JAK, tal como inhibidores selectivos de JAK1 , útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con JAK, entre las que se incluyen, por ejemplo, los trastornos inflamatorios y autoinmunes y también el cáncer.

Sector: Industria farmacéutica, compuestos inhibidores de la Janus quinasa (JAK), específicamente los derivados de N-(hetero)aril-pirrolidina de pirazol-4-il-pirrolo[2,3-d]pirimidinas y pirrol-3-il-pirrolo[2,3-d]pirimidinas, y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, los cuales son útiles para el tratamiento de trastornos dermatológicos, inflamatorios, autoinmunes y cáncer entre otros trastornos.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 20443-180WO1	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US2010/035783	International filing date *(day/month/year)* 21/05/2010	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 22/05/2009
Applicant INCYTE CORPORATION		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.
2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)
3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)
4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:
5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority
6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/035783

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P35/00 A61K31/519 C07D487/04
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/117494 A1 (VERTEX PHARMA [US]; LEDEBOER MARK [US]; MESSERSMITH DAVID [US]; MALTAI) 18 October 2007 (2007-10-18)	1-78
Y	claims 1, 9	1-78
Y	WO 2007/070514 A1 (INCYTE CORP [US]; RODGERS JAMES D [US]; SHEPARD STACEY [US]; MADUSKUIE) 21 June 2007 (2007-06-21) page 259; claim 1; example 742	1-78
A	WO 99/65909 A1 (PFIZER PROD INC [US]; BLUMENKOPF TODD ANDREW [US]; FLANAGAN MARK EDWAR) 23 December 1999 (1999-12-23) claim 1	1-78

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 August 2010	23/08/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Lewis, Sara

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2010/035783

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007117494 A1	18-10-2007	AU 2007235487 A1	18-10-2007
		CA 2648250 A1	18-10-2007
		CN 101460499 A	17-06-2009
		EP 2001884 A1	17-12-2008
		JP 2009532475 T	10-09-2009
		KR 20090018895 A	24-02-2009
		US 2009227607 A1	10-09-2009
		US 2009088445 A1	02-04-2009
WO 2007070514 A1	21-06-2007	AR 057995 A1	09-01-2008
		AU 2006326548 A1	21-06-2007
		CA 2632466 A1	21-06-2007
		EA 200870048 A1	27-02-2009
		EC SP088540 A	30-07-2008
		EP 1966202 A1	10-09-2008
		JP 2009519340 T	14-05-2009
		KR 20080079677 A	01-09-2008
		US 2010022522 A1	28-01-2010
		US 2007135461 A1	14-06-2007
WO 9965909 A1	23-12-1999	AP 1157 A	30-06-2003
		AT 270673 T	15-07-2004
		AU 758427 B2	20-03-2003
		AU 4054599 A	05-01-2000
		BG 65063 B1	31-01-2007
		BG 105122 A	31-10-2001
		BR 9912171 A	10-04-2001
		CA 2335186 A1	23-12-1999
		CN 1305479 A	25-07-2001
		CO 5320601 A1	30-09-2003
		CZ 20004726 A3	13-03-2002
		DE 69918552 D1	12-08-2004
		DE 69918552 T2	04-11-2004
		DK 1087971 T3	11-10-2004
		EG 23758 A	08-08-2007
		EP 1087971 A1	04-04-2001
		ES 2223172 T3	16-02-2005
		HK 1036800 A1	27-02-2004
		HR 20000886 A2	31-10-2001
		HU 0103472 A2	28-02-2002
		ID 27595 A	12-04-2001
		IS 5721 A	21-11-2000
		IS 5722 A	21-11-2000
		JP 3497823 B2	16-02-2004
		JP 2002518394 T	25-06-2002
		MA 26653 A1	20-12-2004
WO 9965909 A1		NO 20006454 A	15-02-2001
		NZ 508034 A	28-11-2003
		OA 11571 A	01-07-2004
		PA 8474101 A1	29-09-2000
		PL 345118 A1	03-12-2001
		PT 1087971 E	29-10-2004
		SK 18992000 A3	06-08-2002
		TR 200003720 T2	21-03-2001
		TW 542834 B	21-07-2003
		UA 63013 C2	15-03-2001
		ZA 9904003 A	18-12-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2010/035783

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date

DOCUMENTOS ANEXOS AL REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

1. WO 2007/117494 A1
2. WO 2007/070514 A1
3. WO 99/65909 A1

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
18 October 2007 (18.10.2007)

(10) International Publication Number
WO 2007/117494 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/008367

(22) International Filing Date: 5 April 2007 (05.04.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/789,441 5 April 2006 (05.04.2006) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED** [US/US]; 130 Waverly St., Cambridge, MA 02139 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **LEDEBOER, Mark** [US/US]; 36 Faulkner Hill Road, Acton, MA 01720 (US). **MESSERSMITH, David** [US/US]; 16 Herbert Street, Somerville, MA 02144 (US). **MALTAIS, Francois** [CA/US]; 24 Randolph Dive, Tewksbury, MA 01876 (US). **GAO, Huai** [CN/US]; 25 Sunnyside Lane, Lincoln, MA 01773 (US). **WANG, Tiansheng** [US/US]; 2 Dunbar Way, Concord, MA 01742 (US). **CAO, Jingrong** [CN/US]; 45 Madison Avenue, Newton, MA 02165 (US). **DUFFY, John** [US/US]; 175 Carriage Hill Raod, Northborough, MA 01532 (US). **MARTINEZ-BOTELLA, Gabriel** [ES/US]; 5291 Washington Street, West Roxbury, MA 02132 (US). **FORSTER, Cornelia** [US/US]; 8 Nancy Avenue, Pelham, NH 03076 (US). **MARONE, Valerie** [US/US]; 128 Princeton Street, Medford, MA 02155 (US). **WANNAMAKER, Marion** [US/US]; 375 Harvard Road, Stow, MA 01775 (US). **SALITURO, Francesco** [US/US]; 25 Baker Dirve, Marlboro, MA 01752 (US). **PIERCE, Albert** [US/US]; 295 Harvard Street, Apt 308, Cambridge, MA 02138 (US). **FARMER, Luc** [CA/US]; 19 Howe Lane, Foxboro, MA 02035 (US).

(74) Agent: **BROWN, Karen, E.**; Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139 (US).

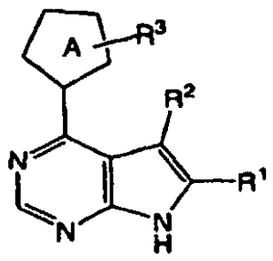
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: DEAZAPURINES USEFUL AS INHIBITORS OF JANUS KINASES



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I): useful as inhibitors of protein kinases, particularly of JAK family kinases. The invention also provides pharmaceutically acceptable compositions comprising said compounds and methods of using the compositions in the treatment of various disease, conditions, or disorders.

WO 2007/117494 A1

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
21 June 2007 (21.06.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/070514 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/047369

(22) International Filing Date:
12 December 2006 (12.12.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/749,905	13 December 2005 (13.12.2005)	US
60/810,231	2 June 2006 (02.06.2006)	US
60/850,625	10 October 2006 (10.10.2006)	US
60/856,872	3 November 2006 (03.11.2006)	US
60/859,404	16 November 2006 (16.11.2006)	US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **INCYTE CORPORATION** [US/US]; Experimental Station, Experimental Station, Route 141 & Henry Clay Road, Building E336, Wilmington, Delaware 19880 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **RODGERS, James D.** [US/US]; 2 Hillside Lane, Landenberg, Pennsylvania 19350 (US). **SHEPARD, Stacey** [US/US]; 3407 Avalon Ct., Voorhees, NJ 08043 (US). **MADUSKUIE, Thomas P.** [US/US]; 613 Foulkstone Road, Wilmington, DE 19803 (US). **WANG, Haisheng** [US/US]; 207 Hockessin Circle, Hockessin, DE 19707 (US). **FALAHATPISHEH, Nikoo** [US/US]; 1822 Foulk Road, Wilmington, DE 19810 (US). **RAFALSKI, Maria** [US/US]; 908 Fairthorne Avenue, Greenville, DE 19807 (US). **ARVANITIS, Argyrios G.** [US/US]; 101 Willow Glen Drive, Kennett Square, PA 19348 (US). **STORACE, Louis** [US/US]; 1409 Bohemia Mill Road, Middletown, DE 19709 (US). **JALLURI, Ravi Kumar** [US/US]; 234 Honey Locust Drive, Avondale, PA 19311 (US). **FRIDMAN, Jordan S.** [US/US]; 50 Willow Creek Lane, Newark, DE 19711 (US). **VADDI, Krishna** [IN/US]; 7 Stonebridge Drive, Hockessin, DE 19707 (US).

(74) Agent: **GODDARD, Christine A.**; Fish & Richardson P.C., PO Box 1022, Minneapolis, MN 55440-1022 (US).

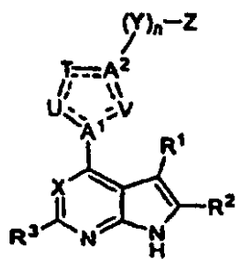
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: HETEROARYL SUBSTITUTED PYRROLO[2,3-B]PYRIDINES AND PYRROLO[2,3-B]PYRIMIDINES AS JANUS KINASE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The present invention provides heteroaryl substituted pyrrolo[2,3-b]pyridines (I) and heteroaryl substituted pyrrolo[2,3-b]pyrimidines that modulate the activity of Janus kinases and are useful in the treatment of diseases related to activity of Janus kinases including, for example, immune-related diseases, skin disorders, myeloid proliferative disorders, cancer, and other diseases.

WO 2007/070514 A1

PCT WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6 :
C07D 487/04, A61K 31/505 // (C07D 487/04, 239:00, 209:00)

A1

(11) International Publication Number: **WO 99/65909**

(43) International Publication Date: 23 December 1999 (23.12.99)

(21) International Application Number: PCT/IB99/01110

(22) International Filing Date: 14 June 1999 (14.06.99)

(30) Priority Data:
60/089,886 19 June 1998 (19.06.98) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

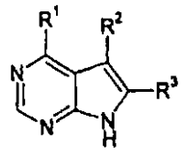
(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: BLUMENKOPF, Todd, Andrew [US/US]; 9 Fairway Lane, Old Lyme, CT 06371 (US). FLANAGAN, Mark, Edward [US/US]; 10 Queen Eleanor Drive, Gales Ferry, CT 06335 (US). BROWN, Matthew, Frank [US/US]; 66 Greenhaven Road, Pawcatuck, CT 06379 (US). CHANGELIAN, Paul, Steven [US/US]; 4 Squirrel Lane, East Greenwich, RI 02818 (US).

(74) Agents: SPIEGEL, Allen, J. et al.; Simpson, Alison, Urquhart–Dykes & Lord, 91 Wimpole Street, London W1M 8AH (GB).

(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published
With international search report.

(54) Title: PYRROLO[2,3–d]PYRIMIDINE COMPOUNDS



(I)

(57) Abstract

A compound of formula (I) wherein R^1, R^2 and R^3 are as defined in the formula which are inhibitors of the enzyme protein tyrosine kinases such as Janus Kinase 3 and as such are useful therapy as immunosuppresive agents for organ transplants, lupus, multiple sclesoris, rheumatoid arthritis, psoriasis, Type I diabetes and complications from diabetes, cancer, asthma, atopic dermatitis, autoimmune thyroid disorders, ulcerative colitis, Crohn's disease, Alzheimer's disease, Leukemia and other autoimmune diseases.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
25 November 2010 (25.11.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/135650 A1

(51) International Patent Classification:
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/035783

(22) International Filing Date:
21 May 2010 (21.05.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/180,622 22 May 2009 (22.05.2009) US
61/225,092 13 July 2009 (13.07.2009) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **INCYTE CORPORATION** [US/US]; Experimental Station-Building E336/207, Route 141 & Henry Clay Road, Wilmington, DE 19880 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **RODGERS, James, D.** [US/US]; 2 Hillside Lane, Landenberg, PA 19350 (US). **SHEPARD, Stacey** [US/US]; 3407 Avalon Ct., Voorhees, NJ 08043 (US). **ARVANITIS, Argyrios, G.** [US/US]; 101 Willow Glen Drive, Kennett Square, PA 19348 (US). **WANG, Haisheng** [US/US]; 207 Hockessin Circle, Hockessin, DE 19707 (US). **STORACE, Louis** [US/US]; 1409 Bohemia Mill Road, Middletown, DE 19709 (US). **FOLMER, Beverly** [US/US]; 201 Deergrass Road, Hockessin, DE 19707 (US). **SHAO, Lixin** [US/US]; 22 Golf View Drive, Apt. A5, Newark, DE 19702 (US). **ZHU, Wenyu** [CN/US]; 21 Abel Place, Media, PA 19063 (US). **GLENN, Joseph P.** [US/US]; 103 Deer Horn Dr., Mount Royal, NJ 08061 (US).

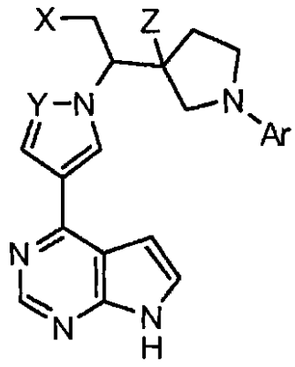
(74) Agents: **GODDARD, Christine, A.** et al.; Fish & Richardson P.C., P.O. Box 1022, Minneapolis, MN 55440-1022 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Published:
— *with international search report (Art. 21(3))*

(54) Title: N-(HETERO)ARYL-PYRROLIDINE DERIVATIVES OF PYRAZOL-4-YL-PYRROLO[2,3-d]PYRIMIDINES AND PYRROL-3-YL-PYRROLO[2,3-d]PYRIMIDINES AS JANUS KINASE INHIBITORS



I

(57) Abstract: The present invention relates to N-(hetero)aryl-pyrrolidine derivatives of Formula (I): which are JAK inhibitors, such as selective JAK1 inhibitors, useful in the treatment of JAK-associated diseases including, for example, inflammatory and autoimmune disorders, as well as cancer.

WO 2010/135650 A1

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2010/035783	21.05.2010	22.05.2009

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

Applicant
INCYTE CORPORATION

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of this opinion
see form PCT/ISA/210

Authorized Officer
Lewis, Sara
Telephone No. +49 89 2399-2837

25

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2010/035783

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   b. (time)

      ☐ in the international application as filed

      ☐ together with the international application in electronic form

      ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-78
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-78
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-61, 75-78
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Reference is made to the following documents:

D1 WO 2007/117494 A1 (VERTEX PHARMA [US]) 18 October 2007

D2 WO 2007/070514 A1 (INCYTE CORP [US]) 21 June 2007

D3 WO 99/65909 A1 (PFIZER PROD INC [US]) 23 December 1999

2 Novelty

D1-D3 disclose substituted pyrrolo[2,3-d]pyrimidines as Janus kinase inhibitors. The current application consists of a novel selection from D1. The current application differs from D2 on account of aryl group attached to the pyrrolidine ring. The current application differs from D3 mainly on account of the pyrrole or pyrazole ring. Thus the subject matter of claims 1-78 meets the requirements of novelty pursuant to Article 33(2) PCT.

3 Inventive step

The current application discloses substituted pyrrolo[2,3-d]pyrimidines as Janus kinase inhibitors. D1 is the closest prior art for the assessment of inventive step and discloses substituted pyrrolo[2,3-d]pyrimidines having the same activity. In the light of D1, the problem to be solved is the provision of further substituted pyrrolo[2,3-d]pyrimidines as Janus kinase inhibitors having unexpected effects or properties over the compounds of the prior art. As mentioned above, the current application consists of a selection from D1 therefore inventive step may only be established in a comparative manner. Furthermore the current application only differs from example 742 of D2 on account of the aryl group. The skilled person would readily combine the teachings of D1 and D2 to arrive at the compounds of the current application with the expectation that they would have the same activity, without using inventive skill. Thus the subject-matter of claims 1-78 does not meet the requirements of Article 33(3) PCT.

4 As to claims 62-74, it should be noted that the patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

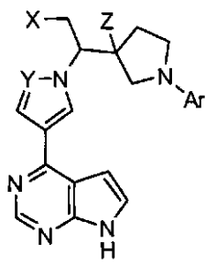
Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

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 LA QUINASA JANUS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con derivados de N-(hetero)aril-pirrolidina de Fórmula I:



I

que son inhibidores de JAK, tal como inhibidores selectivos de JAK1 , útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con JAK, entre las que se incluyen, por ejemplo, los trastornos inflamatorios y autoinmunes y también el cáncer.

SECTOR: Industria farmacéutica, compuestos inhibidores de la Janus quinasa (JAK), específicamente los derivados de N-(hetero)aril-pirrolidina de pirazol-4-il-pirrolo[2,3-d]pirimidinas y pirrol-3-il-pirrolo[2,3-d]pirimidinas, y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, los cuales son útiles para el tratamiento de trastornos dermatológicos, inflamatorios, autoinmunes y cáncer entre otros trastornos.

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 LA QUINASA JANUS

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se relaciona con derivados de N-(hetero)aril-pirrolidina de fórmula I, así como con composiciones que los contienen y con métodos para usarlos, donde dichos derivados son inhibidores de JAK, tales como inhibidores selectivos de JAK1, que son útiles en el tratamiento de las enfermedades asociadas con las JAK, incluyendo, por ejemplo, trastornos inflamatorios y autoinmunes, así como el cáncer.

ANTECEDENTES

Las proteína quinasas (PK) son un grupo de enzimas que regulan diversos procesos biológicos importantes incluyendo el crecimiento, la supervivencia y la diferenciación celular, la formación de órganos y morfogénesis, la neovascularización, la reparación y regeneración de tejidos, entre otros. Las proteína quinasas ejercen sus funciones fisiológicas a través de la catálisis de la fosforilación de proteínas (o sustratos) y de esa manera modulan las actividades celulares de dichos sustratos en diversos contextos biológicos. Además de las funciones en los tejidos/órganos normales, muchas proteína quinasas también cumplen funciones más especializadas en una pluralidad de enfermedades humanas, incluyendo cáncer. Un subconjunto de las proteína quinasas (también denominadas proteína quinasas oncogénicas), puede causar formación y crecimiento de tumores cuando se desregulan y contribuir de esa manera en el mantenimiento y el progreso de tumores. Hasta este momento, las proteína quinasas oncogénicas representan uno de los grupos más grandes y más atractivos de blancos proteicos para la intervención de cáncer y el desarrollo de drogas.

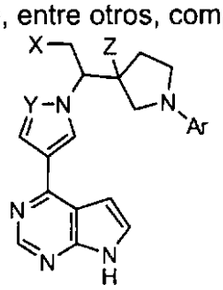
La familia de quinasas Janus (JAK) participa en la regulación dependiente de citoquinas de la proliferación y la función de las células que participan en la respuesta inmune. En la actualidad hay cuatro miembros en la familia JAK de mamíferos: JAK1 (también conocida como quinasa Janus 1), JAK2 (también conocida como quinasa Janus 2), JAK3 (también conocida como quinasa Janus, leucocito; JAKL; L-JAK y quinasa Janus 3) y TYK2 (también conocida como proteína tirosina quinasa 2). Las proteínas JAK tienen un tamaño que varía entre 120 y 140 kDa, y comprenden siete dominios de homología JAK (JH) conservados; uno de éstos es un dominio catalítico funcional de quinasa, y otro es un dominio de pseudoquinasa que potencialmente tiene una función reguladora y/o sirve como sitio de anclaje para las STAT.

El bloqueo de la transducción de señales a nivel de las quinasas JAK resulta prometedor para el desarrollo de tratamientos para enfermedades inflamatorias, para enfermedades autoinmunes, para enfermedades mieloproliferativas y para cánceres humanos, entre otros. También se contempla que la inhibición de las quinasas JAK presente beneficios terapéuticos en pacientes que sufren de trastornos inmunes de la piel, tales como la psoriasis y la sensibilización cutánea. En consecuencia, los inhibidores de las quinasas Janus, o de quinasas relacionadas, son muy buscados, y en varias publicaciones se describen clases efectivas de compuestos. Por ejemplo, determinados inhibidores de JAK, incluyendo las pirrolopiridinas y las pirrolopirimidinas, se describen en la Publicación de Solicitud de los EEUU N° 2007/0135461, presentada el 12 de Diciembre de 2006.

Por consiguiente, constantemente se necesitan agentes novedosos o mejorados que inhiban quinasas, tales como las quinasas Janus, para desarrollar nuevos fármacos más eficaces para tratar el cáncer y otras enfermedades. Las composiciones y los métodos descriptos en la presente se dirigen a estas necesidades y a otros fines.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

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



I

o sales aceptables farmacéuticamente o N-óxidos de los mismos; donde:

X es ciano o halógeno;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilo fluorado, o flúor;

Ar es C_{6-14} arilo, C_{1-14} heteroarilo, C_{7-14} cicloalquilarilo fusionado, C_{6-14} heterocicloalquilarilo fusionado, C_{2-14} cicloalquilheteroarilo fusionado, o C_{2-14} heterocicloalquilheteroarilo fusionado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-14} cicloalquilo, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-14} heterocicloalquilo, C_{2-14} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{6-14} arilo, C_{6-14} aril-C_{1-4}-alquilo, C_{1-13} heteroarilo, C_{1-13}heteroaril-C_{1-4}-alquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, , $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)NR^eR^f$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^cC(=O)R^d$, $-NR^cC(=O)OR^d$, $-NR^cC(=O)NR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^d$, y $-NR^bS(=O)_2NR^eR^f$; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, y C_{2-6} alquinilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{1a} seleccionados en forma independiente; y donde dicho C_{3-14} cicloalquilo, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-14} heterocicloalquilo, C_{2-14} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{6-14} arilo, C_{6-14} aril-C_{1-4}-alquilo, C_{1-13} heteroarilo, y C_{1-13} heteroaril-C_{1-4}-alquilo están

cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{2a} seleccionados en forma independiente;

cada R^{1a} se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, amino, C_{1-4} alquilamino, di-C_{1-4}-alquilamino, C_{1-4} alquilcarbonilo, carboxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-4}-alquilcarbonilamino, di-C_{1-4}-alquilcarbonilamino, C_{1-4}-alcoxicarbonilamino, C_{1-4}-alcoxicarbonil-(C_{1-4} alquil)amino, carbamilo, C_{1-4} alquilcarbamilo, y di-C_{1-4}-alquilcarbamilo;

cada R^{2a} se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, amino, C_{1-4} alquilamino, di-C_{1-4}-alquilamino, C_{1-4} alquilcarbonilo, carboxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-4}-alquilcarbonilamino, di-C_{1-4}-alquilcarbonilamino, C_{1-4}-alcoxicarbonilamino, C_{1-4}-alcoxicarbonil-(C_{1-4} alquil)amino, carbamilo, C_{1-4} alquilcarbamilo, y di-C_{1-4}-alquilcarbamilo;

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-7} heteroarilo, y C_{1-7} heteroaril-C_{1-4}-alquilo; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, y C_{2-6} alquinilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^x seleccionados en forma independiente; y donde dicho C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-7} heteroarilo, y C_{1-7} heteroaril-C_{1-4}-alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^y seleccionados en forma independiente;

o cualquiera de R^c y R^d, junto con la unidad a la cual están unidos, pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros, donde dicho anillo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4

grupos seleccionados en forma independiente entre hidroxilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino;

o cualquiera de R^e y R^f, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heteroarilo o heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, donde dicho anillo heterocicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados en forma independiente entre hidroxilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino;

cada R^x se selecciona en forma independiente entre hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino; y

cada R^y se selecciona en forma independiente entre hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino;

siempre que no se exceda la valencia de cada átomo en las unidades opcionalmente sustituidas.

La presente invención además provee composiciones farmacéuticas, que comprenden un compuesto de Fórmula I como se describe aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también provee métodos para modular una actividad de JAK1 que comprenden poner en contacto JAK1 con un compuesto de Fórmula I como se describe aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.

La presente invención además provee métodos de tratamiento de una enfermedad autoinmune, un cáncer, un trastorno mieloproliferativo, una enfermedad inflamatoria, o el rechazo a un transplate de órganos en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad

terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I como se describe aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.

La presente invención también provee compuestos de fórmula I, o sales aceptables farmacéuticamente o N-óxidos de los mismos, como se describe aquí para usar en métodos de tratamiento de enfermedades autoinmunes, cáncer, trastornos mieloproliferativos, enfermedades inflamatorias, o rechazo de transplantes de órganos.

La presente invención además provee compuestos de fórmula I como se describe aquí, o sales aceptables farmacéuticamente o N-óxidos de los mismos, para usar en métodos de modulación de una JAK1.

La presente invención también provee usos de compuestos de fórmula I como se describe aquí, o sales aceptables farmacéuticamente o N-óxidos de los mismos, para la preparación de medicamentos para usar en métodos de modulación de una JAK1.

Esta solicitud invoca el beneficio de Las Solicitudes Provisorias de los Estados Unidos No. 61/180,622, presentada el 22 de mayo de 2009 y Nro 61/225,092, presentada el 13 de julio de 2009 que se incorporan respectivamente como referencia en su totalidad.

En los dibujos que se acompañan y su descripción se presentan los detalles de una o más formas de realización de la invención. A partir de la discripción, de los dibujos y de las reivindicaciones se podrán apreciar otras características, objetos y ventajas de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

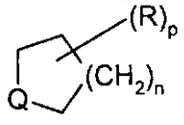
En diversas partes de la presente memoria descriptiva, se describen sustituyentes de compuestos de la invención en grupos o en rangos. La invención incluye específicamente cada uno y cada subcombinación individual de los miembros de estos grupos y rangos. Por ejemplo, el término "alquilo C_{1-6}" describe específica e individualmente metilo, etilo, alquilo C_3, alquilo C_4, alquilo C_5 y alquilo C_6.

Además la intención es que los compuestos de la invención sean estables. Según se usa en la presente "estable" se refiere a un compuesto que es suficientemente resistente como para sobrevivir la aislación hasta un grado de pureza útil desde una mezcla de reacción, y preferiblemente se puede formular en un agente terapéutico eficaz.

Además, se apreciará que determinadas características de la invención, que, por razones de claridad, se describen en el contexto de formas de realización separadas, también pueden proporcionarse combinadas en una única realización. Del mismo modo, varias formas de realización de la invención, que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación apropiada.

La expresión "de n miembros" donde n es un entero, típicamente describe al número de átomos que forman el anillo en una unidad donde el número de átomos que forman el anillo es n. Por ejemplo, el piperidinilo es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros y el 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

Para los compuestos de la invención en los cuales una variable aparece más de una vez, cada variable puede ser una unidad diferente que se selecciona en forma independiente entre el grupo que define la variable. Por ejemplo, donde una estructura se describe con dos grupos R que están presentes simultáneamente en el mismo compuesto, los dos grupos R pueden representar diferentes unidades que se seleccionan en forma independiente entre los grupos definidos para R. En otro ejemplo, cuando un sustituyente (opcionalmente múltiples sustituyentes) se designa en la forma:



Entonces se entiende que el sustituyente R puede estar presente en el anillo un número p de veces, y R puede ser una unidad diferente en cada caso. Se

entiende que cada grupo R puede reemplazar a cualquiera de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo del anillo, incluyendo uno o ambos de los átomos de hidrógeno de los $(CH_2)_n$. Además, en el ejemplo anterior, en el caso en que la variable Q se haya definido incluyendo hidrógenos, como por ejemplo cuando se dice que Q es CH_2, NH, etc., cualquier sustituyente optativo, tal como R en el ejemplo anterior, puede reemplazar a un hidrógeno de la variable Q así como también a un hidrógeno en cualquier otro componente del anillo que no sea variable.

Para los compuestos de la invención en los cuales una variable aparece más de una vez, cada variable puede ser una unidad diferente que se selecciona en forma independiente entre el grupo que define la variable. Por ejemplo, donde una estructura se describe con dos grupos R que están presentes simultáneamente en el mismo compuesto, los dos grupos R pueden representar unidades diferentes que se seleccionan en forma independiente entre los grupos definidos para R.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido. Tal como se la usa en la presente, la expresión "sustituido" significa que se elimina un átomo de hidrógeno y es reemplazado por un sustituyente. Tal como se la usa en la presente, la expresión "sustituido con oxo" significa que se eliminan dos átomos de hidrógeno de un átomo de carbono y son reemplazados por un oxígeno unido por una unión doble al átomo de carbono. Se entiende que la sustitución en un átomo determinado está limitada por la valencia.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m} alquilo", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que puede ser de cadena lineal o ramificada, con entre n y m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene entre 1 y 12, entre 1 y 8, entre 1 y 6, ó entre 1 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo unidades incluyen, pero de manera no taxativa, un grupos químicos tales

como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, tert-butilo, isobutilo, sec-butilo, 2-metil-1-butilo, n-pentilo, 3-pentilo, n-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, n-heptilo, n-octilo, etcétera.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m} alquileno", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo conector alquilo divalente con entre n y m átomos de carbono. En algunas realizaciones, la unidad alquileno contiene entre 2 y 6, o entre 2 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquileno incluyen, pero de manera no taxativa, etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, propano-1,2-diilo, butano-1,4-diilo, butano-1,3-diilo, butano-1,2-diilo, 2-metil-propano-1,3-diilo, etcétera.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m} alquenilo", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo con uno o más uniones dobles carbono-carbono y entre n y m átomos de carbono. En algunas realizaciones, la unidad alquenilo contiene entre 2 y 6, o entre 2 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero de manera no taxativa, etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-butenilo, *sec*-butenilo, etcétera.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m} alquenileno", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquenilo divalente. En algunas realizaciones, la unidad alquenileno contiene entre 2 y 6, o entre 2 y 4 átomos de carbono.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m} alquinilo", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo con una o más uniones triples carbono-carbono y entre n y m átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero de manera no taxativa, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo, etcétera. En algunas realizaciones, la unidad alquinilo contiene entre 2 y 6 o entre 2 y 4 átomos de carbono.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m} alquinileno", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo

alquinilo divalente. En algunas realizaciones, la unidad alquinileno contiene entre 2 y 6, o entre 2 y 4 átomos de carbono.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m} alcoxi", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo, donde el grupo alquilo tiene entre n y m átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi y isopropoxi), t-butoxi, etcétera. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene entre 1 y 6 o entre 1 y 4 átomos de carbono.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "carboxi", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -C(=O)OH.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m}-alcoxicarbonil-(C_{n-m} alquil)amino", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -N(alquil)-C(=O)O(alquilo), donde cada alquilo tiene en forma independiente entre n y m átomos de carbono.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m}-alcoxicarbonilamino", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -NH-C(=O)O(alquilo), donde el alquilo tiene entre n y m átomos de carbono.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m} alcoxicarbonilo", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -C(=O)O-alquilo, donde el grupo alquilo tiene entre n y m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene entre 1 y 6 o entre 1 y 4 átomos de carbono.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m} alquilcarbonilo", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -C(=O)-alquilo, donde el grupo alquilo tiene entre n y m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene entre 1 y 6 o entre 1 y 4 átomos de carbono.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m}-alquilcarbonilamino", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -NHC(=O)-alquilo, donde el grupo alquilo tiene entre n y m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene entre 1 y 6 o entre 1 y 4 átomos de carbono.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "di-C_{n-m}-alquilcarbonilamino", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -N(alquil)C(=O)-alquilo, donde cada grupo alquilo tiene independientemente entre n y m átomos de carbono. En algunas realizaciones, cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 6 o entre 1 y 4 átomos de carbono.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "amino" se refiere a un grupo de fórmula -NH_2.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m} alquilamino", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -NH(alquilo), donde el grupo alquilo tiene entre n y m átomos de carbono.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "di-C_{n-m}-alquilamino", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -N(alquilo)$_2$, donde cada uno de los grupos alquilo tiene independientemente entre n y m átomos de carbono. En algunas realizaciones, cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 6 o entre 1 y 4 átomos de carbono.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "carbamilo", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -C(=O)NH_2.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m} alquilcarbamilo", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -C(=O)-NH(alquilo), donde el grupo alquilo tiene entre n y m

átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene entre 1 y 6 o entre 1 y 4 átomos de carbono.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "di-C_{n-m}-alquilcarbamilo", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula $-C(=O)-N(alquilo)_2$, donde cada grupo alquilo tiene independientemente entre n y m átomos de carbono. En algunas realizaciones, cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 6 o entre 1 y 4 átomos de carbono.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m}-alquiltio", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -S-alquilo, donde el alquilo tiene entre n y m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene entre 1 y 6 o entre 1 y 4 átomos de carbono.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m}-alquilsulfinilo", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -S(=O)-alquilo, donde el alquilo tiene entre n y m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene entre 1 y 6 o entre 1 y 4 átomos de carbono.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m}-alquilsulfonilo", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula $-S(=O)_2$-alquilo, donde el alquilo tiene entre n y m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene entre 1 y 6 o entre 1 y 4 átomos de carbono.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "carbonilo", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo -C(=O)-, que es una unidad divalente de un carbono unida adicionalmente a un átomo de oxígeno con una unión doble.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "ciano", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula

-CN, donde los átomos de carbono y nitrógeno están unidos entre sí por una triple unión.

Tal como se los usa en la presente, los términos "halo" y "halógeno", ya sea que se los emplee solos o en combinación con otros términos, se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m} haloalcoxi", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-haloalquilo, donde el grupo haloalquilo tiene entre n y m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene entre 1 y 6 o entre 1 y 4 átomos de carbono. Un ejemplo de grupo haloalcoxi es $-OCF_3$.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m} haloalquilo", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo con entre n y m átomos de carbono y un átomo de halógeno a 2x+1 átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, donde "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 entre 1 y 6 o entre 1 y 4 átomos de carbono. Un ejemplo de un grupo haloalquilo es $-CF_3$.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m} alquilo fluorado", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un C_{n-m} haloalquilo donde los átomos de halógeno se seleccionan entre flúor. En algunas realizaciones, C_{n-m} haloalquilo fluorado es fluorometilo, difluorometilo, o trifluorometilo.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m} cicloalquilo", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a una unidad hidrocarburo cíclico no aromático, que opcionalmente puede contener uno o más grupos alquenileno como parte de la estructura del anillo, y que tiene entre n y m átomos de carbono miembros del anillo. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono- o policíclico (por ejemplo, con 2, 3, ó 4 anillos

fusionados, con unión puente, o espiro). En la definición de cicloalquilo también se incluyen las unidades que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados al anillo cicloalquilo (por ejemplo, con una unión en común con este), por ejemplo, benzo derivados de ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, etcétera. La expresión "cicloalquilo" también incluye grupos cicloalquilo y grupos espirocicloalquilo al extremo de un puente. Tal como se la usa en la presente, la expresión "grupos cicloalquilo al extremo de un puente" se refiere a unidades hidrocarburo cíclico no aromáticas que contienen al menos un carbono al extremo de un puente, como por ejemplo adamantan-1-ilo. Tal como se la usa en la presente, la expresión "grupos espirocicloalquilo" se refiere a unidades hidrocarburo no aromáticas que contienen al menos dos anillos fusionados en un único átomo de carbono, como por ejemplo espiro[2,5]octano, etcétera. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 14 miembros en el anillo, entre 3 y 10 miembros en el anillo, o entre 3 y 7 miembros en el 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 C_{3-7} cicloalquilo monocíclico. Uno o más átomos que forman el anillo de carbono de un grupo cicloalquilo pueden estar oxidados para formar uniones puente carbonilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo, etcétera. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es adamantan-1-ilo.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m} cicloalquil-C_{o-p} alquilo", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -alquilen-cicloalquilo, donde la porción cicloalquilo tiene entre n y m átomos de carbono y la porción alquileno tiene entre o y p átomos de carbono. En algunas realizaciones, la porción alquileno tiene entre 1 y 4, entre 1 y 3, entre 1 y 2, o 1 átomo(s) de carbono. En algunas realizaciones, la porción alquileno es metileno. En algunas realizaciones, la porción cicloalquilo tiene entre 3 y 14

miembros en el anillo, entre 3 y 10 miembros en el anillo, o entre 3 y 7 miembros en el anillo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, la porción cicloalquilo es monocíclica. En algunas realizaciones, la porción cicloalquilo es un grupo C_{3-7} cicloalquilo monocíclico.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m} heterocicloalquilo", "anillo C_{n-m} heterocicloalquilo", o "grupo C_{n-m} heterocicloalquilo", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un anillo no aromático o a un sistema de anillos no aromáticos, que opcionalmente puede contener uno o más grupos alquenileno como parte de la estructura del anillo, que tiene al menos un heteroátomo miembro del anillo que se selecciona en forma independiente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, y que tiene entre n y m átomos de carbono miembros del anillo. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono- o policíclicos (por ejemplo, con 2, 3 ó 4 anillos fusionados, con unión puente, o espiro). En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo es un grupo monocíclico o bicíclico con 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos que se seleccionan en forma independiente entre nitrógeno, azufre y oxígeno. En la definición de heterocicloalquilo también se incluyen las unidades que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (por ejemplo, con una unión en común) con el anillo no aromático, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina etcétera. Los grupos heterocicloalquilo también pueden incluir grupos heterocicloalquilo y grupos espiroheterocicloalquilo al extremo de un puente. Tal como se la usa en la presente, la expresión "grupo heterocicloalquilo al extremo de un puente" se refiere a una unidad heterocicloalquilo que contiene al menos un átomo al extremo de un puente, como por ejemplo azadamantan-1-ilo etcétera. Tal como se la usa en la presente, la expresión "grupo espiroheterocicloalquilo" se refiere a una unidad heterocicloalquilo que contiene al menos dos anillos fusionados por un único átomo, como por ejemplo [1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano-N-ilo]; etcétera. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene entre 3 y 20

átomos que forman el anillo, entre 3 y 10 átomos que forman el anillo, o entre aproximadamente 3 y 8 átomos que forman el anillo. Los átomos de carbono o heteroátomos en el(los) anillo(s) del grupo heterocicloalquilo pueden estar oxidados para formar un grupo carbonilo, o sulfonilo (u otro conector oxidada) o un átomo de nitrógeno puede estar cuaternizado. En algunas realizaciones, la porción heterocicloalquilo es un grupo heterocicloalquilo C_{2-7} monocíclico.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m} heterocicloalquil-C_{o-p} alquilo", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -alquilen-heterocicloalquilo, donde la porción heterocicloalquilo tiene entre n y m átomos de carbono y la porción alquileno tiene entre o y p átomos de carbono. En algunas realizaciones, la porción alquileno tiene entre 1 y 4, entre 1 y 3, entre 1 y 2, o 1 átomo(s) de carbono. En algunas realizaciones, la porción alquileno es metileno. En algunas realizaciones, la porción heterocicloalquilo tiene entre 3 y 14 miembros en el anillo, entre 3 y 10 miembros en el anillo, o entre 3 y 7 miembros en el anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, la porción heterocicloalquilo es monocíclica. En algunas realizaciones, la porción heterocicloalquilo es un grupo C_{2-7} heterocicloalquilo monocíclico.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m} arilo", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a una unidad hidrocarburo aromático monocíclica o policíclica (por ejemplo, con 2, 3 ó 4 anillos fusionados) con entre n y m átomos de carbono miembros del anillo, tal como, pero de manera no taxativa, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antracenilo, fenantrenilo, etcétera. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen entre 6 y 14 átomos de carbono, aproximadamente entre 6 y 10 átomos de carbono, o aproximadamente 6 átomos de carbonos. En algunas realizaciones, el grupo arilo es un grupo monocíclico o bicíclico.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m} aril-C_{o-p}-alquilo", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -alquilen-arilo, donde la porción arilo tiene entre n y m átomos de carbono miembros del anillo y la porción alquileno tiene entre o y p átomos de carbono. En algunas realizaciones, la porción alquileno tiene entre 1 y 4, entre 1 y 3, entre 1 y 2, o 1 átomo(s) de carbono. En algunas realizaciones, la porción alquileno es metileno. En algunas realizaciones, la porción arilo es fenilo. En algunas realizaciones, el grupo arilo es un grupo monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, el grupo arilalquilo es bencilo.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m} heteroarilo", "anillo C_{n-m} heteroarilo", o "grupo C_{n-m} heteroarilo", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a una unidad hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, con 2, 3 ó 4 anillos fusionados), con uno o más miembros en el anillo que son heteroátomos que se seleccionan en forma independiente entre nitrógeno, azufre y oxígeno y con entre n y m átomos de carbono miembros del anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo es un grupo monocíclico o bicíclico con 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos que se seleccionan en forma independiente entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero de manera no taxativa, pirrolilo, azolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, bencisoxazolilo, imidazo[1,2-b]tiazolilo y otros similares. Los átomos de carbono o heteroátomos en el(los) anillo(s) del grupo heteroarilo pueden estar oxidados para formar un grupo carbonilo, o sulfonilo (u otro conector oxidado) o un átomo de nitrógeno puede estar cuaternizado, con la condición de que se conserve la naturaleza aromática del anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene entre 5 y 10 átomos de carbono.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m} heteroaril-C_{o-p}-alquilo", ya sea que se la emplee sola o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -alquilen-heteroarilo, donde la porción heteroarilo tiene entre n y

m átomos de carbono miembros del anillo y la porción alquileno tiene entre o y p átomos de carbono. En algunas realizaciones, la porción alquileno tiene entre 1 y 4, entre 1 y 3, entre 1 y 2, o 1 átomo(s) de carbono. En algunas realizaciones, la porción alquileno es metileno. En algunas realizaciones, la porción heteroarilo es un grupo monocíclico o bicíclico con 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos que se seleccionan en forma independiente entre nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, la porción heteroarilo tiene entre 5 y 10 átomos de carbono.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m} heterocicloalquilheteroarilo fusionado" se refiere a una unidad con un grupo heteroarilo fusionado a un grupo heterocicloalquilo, con entre n y m átomos de carbono miembros del anillo en la unidad, donde la unidad se une al átomo de nitrógeno del anillo pirrolidina de Fórmula I a través del grupo heteroarilo. En algunas realizaciones, el C_{n-m} heterocicloalquilheteroarilo fusionado tiene 2-14, 3-14, 4-14, 5-14, 5-12, 5-10, ó 6-9 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el C_{n-m} heterocicloalquilheteroarilo fusionado 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, y otros similares.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m} fusionado cicloalquilheteroarilo" se refiere a una unidad con un grupo heteroarilo fusionado a un grupo cicloalquilo, con entre n y m átomos de carbono miembros del anillo en la unidad, donde la unidad se une al átomo de nitrógeno del anillo pirrolidina de Fórmula I a través del grupo heteroarilo. En algunas realizaciones, el C_{n-m} cicloalquilheteroarilo fusionado tiene 2-14, 3-14, 4-14, 5-14, 5-12, o 5-10 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el C_{n-m} cicloalquilheteroarilo fusionado es 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-ilo y otros similares.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m} cicloalquilarilo fusionado" se refiere a una unidad con un grupo arilo fusionado a un grupo

cicloalquilo, con entre n y m átomos de carbono miembros del anillo en la unidad, donde la unidad se une al átomo de nitrógeno del anillo pirrolidina de Fórmula I a través del grupo arilo. En algunas realizaciones, el C_{n-m} cicloalquilarilo fusionado tiene 6-16, 6-15, 6-14, 6-13, 6-12, ó 6-10 átomos de carbono.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "C_{n-m} heterocicloalquilarilo fusionado" se refiere a una unidad con un grupo arilo fusionado a un grupo heterocicloalquilo, con entre n y m átomos de carbono miembros del anillo en la unidad, donde la unidad se une al átomo de nitrógeno del anillo pirrolidina de Fórmula I a través del grupo arilo. En algunas realizaciones, el C_{n-m} heterocicloalquilarilo fusionado tiene 6-16, 6-15, 6-14, 6-13, 6-12, ó 6-10 átomos de carbono.

Tal como se la usa en la presente, si aparece la expresión "bicíclico" antes del nombre de una unidad, esto indica que la unidad tiene dos anillos fusionados.

Tal como se la usa en la presente, si aparece la expresión "monocíclico" antes del nombre de una unidad, esto indica que la unidad tiene un único anillo.

A no ser que aquí se indique otra cosa, el punto de unión de un sustituyente generalmente está en la última porción del nombre (por ejemplo, un arilalquilo está unido a través de la porción alquileno del grupo).

Tal como se la usa en la presente, donde Ar se indica como "un anillo tiazol", "un anillo piridina", "un anillo pirimidina", etc., el anillo puede estar unido en cualquier posición del anillo, siempre que no se supere la valencia del átomo en el punto de unión. A diferencia de esto, en algunas realizaciones, el punto de unión exacto se indica claramente en el nombre (por ejemplo, "tiazol-2-ilo", "piridin-2-ilo", "piridin-3-ilo", "piridin-4-ilo", "piridimin-2-ilo" y "pirimidin-4-ilo"). Por ejemplo, el punto de unión para "tiazol-2-ilo" es la posición 2 del anillo.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son apropiadas para utilizar en contacto con los tejidos de

AB

seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, y con una razonable proporción beneficio/riesgo.

Tal como se la usa en la presente, la expresión, "temperatura ambiente" tal como se la usa en la presente, es como se la entiende en el arte, y en general se refiere a una temperatura, *por ejemplo* una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación en la cual se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, una temperatura entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 30 °C.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "poner en contacto" se refiere a poner las unidades indicadas juntas 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 con una JAK a un individuo o paciente, como por ejemplo un humano, así como también, por ejemplo, la introducción de un compuesto de la invención en una muestra que contiene un preparado celular o purificado que contienen a la JAK.

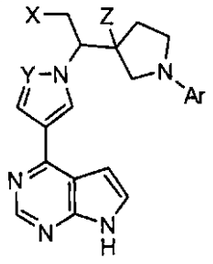
Tal como se la usa en la presente, los términos "individuo" o "paciente," que se utilizan como sinónimos, se refieren a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacunos, ovejas, caballos, o primates, y más preferentemente humanos.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que suscite la respuesta biológica o medicinal que está siendo buscada en un tejido, sistema, animal, individuo o humano por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico.

Tal como se la usa en la presente, la expresión "tratar" o "tratamiento" se refiere a uno o más de (1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que pueda estar predispuesto a padecer la enfermedad, condición o trastorno pero aún no ha experimentado o mostrado la patología o sintomatología de la enfermedad; (2) inhibir la

enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o que muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno; y (3) aliviar la enfermedad; por ejemplo, aliviar una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o que muestra la patología la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (por ejemplo, revirtiendo la patología y/o sintomatología) por ejemplo reduciendo la gravedad de la enfermedad.

La presente invención provee, entre otros, un compuesto de Fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo; donde:

X es ciano o halógeno;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilo fluorado, o flúor;

Ar es C_{6-14} arilo, C_{1-14} heteroarilo, C_{7-14} cicloalquilarilo fusionado, C_{6-14} heterocicloalquilarilo fusionado, C_{2-14} cicloalquilheteroarilo fusionado, o C_{2-14} heterocicloalquilheteroarilo fusionado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-14} cicloalquilo, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-14} heterocicloalquilo, C_{2-14} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{6-14} arilo, C_{6-14} aril-C_{1-4}-alquilo, C_{1-13} heteroarilo, C_{1-13}-heteroaril-C_{1-4}-alquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)NR^eR^f$, , $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^cC(=O)R^d$, $-NR^cC(=O)OR^d$, $-NR^cC(=O)NR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^d$, y $-NR^bS(=O)_2NR^eR^f$; donde

dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, y C_{2-6} alquinilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{1a} seleccionados en forma independiente; y donde dicho C_{3-14} cicloalquilo, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-14} heterocicloalquilo, C_{2-14} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{6-14} arilo, C_{6-14} aril-C_{1-4}-alquilo, C_{1-13} heteroarilo, y C_{1-13} heteroaril-C_{1-4}-alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{2a} seleccionados en forma independiente;

cada R^{1a} se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, amino, C_{1-4} alquilamino, di-C_{1-4}-alquilamino, C_{1-4} alquilcarbonilo, carboxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-4}-alquilcarbonilamino, di-C_{1-4}-alquilcarbonilamino, C_{1-4}-alcoxicarbonilamino, C_{1-4}-alcoxicarbonil-(C_{1-4} alquil)amino, carbamilo, C_{1-4} alquilcarbamilo, y di-C_{1-4}-alquilcarbamilo;

cada R^{2a} se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, amino, C_{1-4} alquilamino, di-C_{1-4}-alquilamino, C_{1-4} alquilcarbonilo, carboxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-4}-alquilcarbonilamino, di-C_{1-4}-alquilcarbonilamino, C_{1-4}-alcoxicarbonilamino, C_{1-4}-alcoxicarbonil-(C_{1-4} alquil)amino, carbamilo, C_{1-4} alquilcarbamilo, y di-C_{1-4}-alquilcarbamilo;

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-7} heteroarilo, y C_{1-7} heteroaril-C_{1-4}-alquilo; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, y C_{2-6} alquinilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^x seleccionados en forma independiente; y donde dicho C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-7} heteroarilo, y C_{1-7} heteroaril-C_{1-4}-alquilo están cada

uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^y seleccionados en forma independiente;

o cualquiera de R^c y R^d, junto con la unidad a la cual están unidos, pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros, donde dicho anillo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados en forma independiente entre hidroxilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino;

o cualquiera de R^e y R^f, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heteroarilo o heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, donde dicho anillo heterocicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados en forma independiente entre hidroxilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino;

cada R^x se selecciona en forma independiente entre hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino; y

cada R^y se selecciona en forma independiente entre hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino.

Queda entendido que no se excede la valencia de cada átomo en las unidades opcionalmente sustituidas.

En algunas formas de realización, Y es N. En algunas formas de realización, Y es CH.

En algunas formas de realización, X es ciano, flúor, o cloro. En algunas formas de realización, X es ciano o flúor. En algunas formas de realización, X es ciano. En algunas formas de realización, X es cloro o flúor. En algunas formas de realización, X es flúor.

En algunas formas de realización, Z es hidrógeno o flúor. En algunas formas de realización, Z es hidrógeno. En algunas formas de realización, Z es flúor.

En algunas formas de realización, Ar se selecciona entre fenilo, C_{1-6} heteroarilo monocíclico, C_{1-9} heteroarilo bicíclico, C_{7-14} cicloalquilarilo bicíclico fusionado, C_{6-14} heterocicloalquilarilo bicíclico fusionado, C_{2-14} cicloalquilheteroarilo bicíclico fusionado, y C_{2-14} heterocicloalquilheteroarilo bicíclico fusionado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente. En algunas formas de realización, Ar se selecciona entre fenilo, C_{1-6} heteroarilo monocíclico, C_{1-9} heteroarilo bicíclico, y C_{2-14} heterocicloalquilheteroarilo bicíclico fusionado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente. En algunas formas de realización, Ar es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente. En algunas formas de realización, Ar es C_{1-6} heteroarilo monocíclico, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente. En algunas formas de realización, Ar es C_{1-9} heteroarilo bicíclico, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente. En algunas formas de realización, Ar es C_{2-14} heterocicloalquilheteroarilo bicíclico fusionado, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente. En algunas formas de realización, Ar es C_{2-14} cicloalquilheteroarilo bicíclico fusionado, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente. En algunas formas de realización, Ar se selecciona entre fenilo, un anillo tiazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo pirazina, un anillo benzo[d]oxazol, un anillo oxazolo[4,5-c]piridina, un anillo oxazolo[5,4-b]piridina, un anillo oxazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, un anillo 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un

anillo quinazolina, un anillo quinolina, y un anillo quinoxalina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente. En algunas formas de realización, Ar se selecciona entre 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, y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente. En algunas formas de realización, Ar se selecciona entre fenilo, un anillo tiazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo pirazina, un anillo benzo[d]oxazol, un anillo oxazolo[4,5-c]piridina, un anillo oxazolo[5,4-b]piridina, un anillo oxazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, un anillo 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo quinazolina, un anillo quinolina, un anillo pirrolo[2,3-b]piridina, un anillo oxazolo[4,5-b]piridina, un anillo 3-oxo-3,4-dihidropirazina, y un anillo quinoxalina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente. En algunas formas de realización, Ar se selecciona entre 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, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente. En algunas formas de realización, Ar se selecciona entre fenilo, un anillo tiazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo pirazina, un anillo benzo[d]oxazol, un anillo oxazolo[4,5-

c]piridina, un anillo oxazolo[5,4-b]piridina, un anillo oxazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, un anillo 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo quinazolina, un anillo quinolina, un anillo pirrolo[2,3-b]piridina, un anillo oxazolo[4,5-b]piridina, un anillo 3-oxo-3,4-dihidropirazina, un anillo quinoxalina, un anillo oxazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo tieno[3,2-b]piridina, un anillo tieno[2,3-c]piridina, un anillo tiofeno, un anillo tiazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo tieno[2,3-b]piridina, un anillo 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina, un anillo 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina, un anillo furo[3,2-c]piridina, un anillo 2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridina, un anillo S-oxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridina, un anillo S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridina, un anillo tieno[3,2-c]piridina, y un anillo 1H-pirrolo[3,2-c]piridina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente. En algunas formas de realización, Ar se selecciona entre 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, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente.

En algunas formas de realización, cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6}

alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-6} heterocicloalquilo, C_{2-6} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-6} heteroarilo, C_{1-6} heteroaril-C_{1-4}-alquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-NR^cC(=O)R^d$, y $-NR^cC(=O)OR^d$; donde el C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, y C_{2-6} alquinilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{1a} seleccionados en forma independiente; donde el C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-6} heterocicloalquilo, C_{2-6} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-6} heteroarilo, y C_{1-6} heteroaril-C_{1-4}-alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{2a} seleccionados en forma independiente. En algunas formas de realización, cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^eR^f$, y $-NR^cC(=O)R^d$. En algunas formas de realización, cada R^1 se selecciona en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, y $-NR^eR^f$. En algunas formas de realización, cada R^1 se selecciona en forma independiente entre flúor, bromo, cloro, ciano, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi, isopropilamino, dimetilamino, metiltio, metilsulfinilo, y metilsulfonilo.

En algunas formas de realización, cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-7} heteroarilo, y C_{1-7} heteroaril-C_{1-4}-alquilo. En algunas formas de realización, cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, fenilo, y C_{1-7} heteroarilo. En algunas formas de realización, cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, y C_{1-6} haloalquilo. En algunas formas de realización, cada R^a,

R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H y C_{1-6} alquilo. En algunas formas de realización, cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H y metilo.

En algunas formas de realización:

cada R^{1a} se selecciona en forma independiente entre flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino; y

cada R^{2a} se selecciona en forma independiente entre flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino.

En algunas formas de realización:

X es ciano o flúor

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre fenilo, C_{1-6} heteroarilo monocíclico, C_{1-9} heteroarilo bicíclico, C_{7-14} cicloalquilarilo bicíclico fusionado, C_{6-14} heterocicloalquilarilo bicíclico fusionado, C_{2-14} cicloalquilheteroarilo bicíclico fusionado, y C_{2-14} heterocicloalquilheteroarilo bicíclico fusionado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-6} heterocicloalquilo, C_{2-6} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-6} heteroarilo, C_{1-6} heteroaril-C_{1-4}-
alquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-NR^cC(=O)R^d$, y $-NR^cC(=O)OR^d$; donde el C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, y C_{2-6} alquinilo están cada uno opcionalmente sustituido

57

con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{1a} seleccionados en forma independiente; donde el C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-6} heterocicloalquilo, C_{2-6} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-6} heteroarilo, y C_{1-6} heteroaril-C_{1-4}-alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{2a} seleccionados en forma independiente;

cada R^{1a} se selecciona en forma independiente entre flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino;

cada R^{2a} se selecciona en forma independiente entre flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino;

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-7} heteroarilo, y C_{1-7} heteroaril-C_{1-4}-alquilo; donde el C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, y C_{2-6} alquinilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^x seleccionados en forma independiente; y donde el C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-7} heteroarilo, y C_{1-7} heteroaril-C_{1-4}-alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^y seleccionados en forma independiente;

cada R^x se selecciona en forma independiente entre hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino; y

cada R^y se selecciona en forma independiente entre hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino.

En algunas formas de realización:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre fenilo, C_{1-6} heteroarilo monocíclico, C_{1-9} heteroarilo bicíclico, C_{7-14} cicloalquilarilo bicíclico fusionado, C_{6-14} heterocicloalquilarilo bicíclico fusionado, C_{2-14} cicloalquilheteroarilo bicíclico fusionado, C_{2-14} cicloalquilheteroarilo bicíclico fusionado, y C_{2-14} heterocicloalquilheteroarilo bicíclico fusionado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-6} heterocicloalquilo, C_{2-6} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-6} heteroarilo, C_{1-6} heteroaril-C_{1-4}-alquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-NR^cC(=O)R^d$, y $-NR^cC(=O)OR^d$; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, y C_{2-6} alquinilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{1a} seleccionados en forma independiente; donde dicho C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-6} heterocicloalquilo, C_{2-6} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-6} heteroarilo, y C_{1-6} heteroaril-C_{1-4}-alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{2a} seleccionados en forma independiente;

cada R^{1a} se selecciona en forma independiente entre flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino;

cada R^{2a} se selecciona en forma independiente entre flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino;

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-7} heteroarilo, y C_{1-7} heteroaril-C_{1-4}-alquilo; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, y C_{2-6} alquinilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^x seleccionados en forma independiente; y donde dicho C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-7} heteroarilo, y C_{1-7} heteroaril-C_{1-4}-alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^y seleccionados en forma independiente;

cada R^x se selecciona en forma independiente entre hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino; y

cada R^y se selecciona en forma independiente entre hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino.

En algunas formas de realización:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre fenilo, C_{1-6} heteroarilo monocíclico, C_{1-9} heteroarilo bicíclico, y C_{2-14} heterocicloalquilheteroarilo bicíclico fusionado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-6} heterocicloalquilo, C_{2-6} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-6} heteroarilo, C_{1-6} heteroaril-C_{1-4}-

alquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-NR^cC(=O)R^d$, y $-NR^cC(=O)OR^d$; donde el C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, y C_{2-6} alquinilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{1a} seleccionados en forma independiente; donde el C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-6} heterocicloalquilo, C_{2-6} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-6} heteroarilo, y C_{1-6} heteroaril-C_{1-4}-alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{2a} seleccionados en forma independiente;

cada R^{1a} se selecciona en forma independiente entre flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino;

cada R^{2a} se selecciona en forma independiente entre flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino;

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-7} heteroarilo, y C_{1-7} heteroaril-C_{1-4}-alquilo; donde el C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, y C_{2-6} alquinilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^x seleccionados en forma independiente; y donde el C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-7} heteroarilo, y C_{1-7} heteroaril-C_{1-4}-alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^y seleccionados en forma independiente;

cada R^x se selecciona en forma independiente entre hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino; y

cada R^y se selecciona en forma independiente entre hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino.

En algunas formas de realización:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre fenilo, C_{1-6} heteroarilo monocíclico, C_{1-9} heteroarilo bicíclico, C_{2-14} cicloalquilheteroarilo bicíclico fusionado, y C_{2-14} heterocicloalquilheteroarilo bicíclico fusionado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^eR^f$, y $-NR^cC(=O)R^d$;

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-7} heteroarilo, y C_{1-7} heteroaril-C_{1-4}-alquilo.

En algunas formas de realización:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre fenilo, C_{1-6} heteroarilo monocíclico, C_{1-9} heteroarilo bicíclico, y C_{2-14} heterocicloalquilheteroarilo bicíclico fusionado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^eR^f$, y $-NR^cC(=O)R^d$;

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-7} heteroarilo, y C_{1-7} heteroaril-C_{1-4}-alquilo.

En algunas formas de realización:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre fenilo, un anillo tiazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo pirazina, un anillo benzo[d]oxazol, un anillo oxazolo[4,5-c]piridina, un anillo oxazolo[5,4-b]piridina, un anillo oxazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, un anillo 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo quinazolina, un anillo quinolina, y un anillo quinoxalina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^eR^f$, y $-NR^cC(=O)R^d$; y

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, fenilo, y C_{1-7} heteroarilo.

En algunas formas de realización:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre 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, y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, y $-NR^eR^f$; y

cada R^a, R^b, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, y C_{1-6} haloalquilo.

En algunas formas de realización:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre 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, y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, y $-NR^eR^f$; y

cada R^a, R^b, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H y C_{1-6} alquilo.

En algunas formas de realización:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre 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, y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, y $-NR^eR^f$; y

cada R^a, R^b, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H y metilo.

En algunas formas de realización:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre 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, y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está

opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente; y

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre flúor, bromo, cloro, ciano, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi, isopropilamino, dimetilamino, metiltio, metilsulfinilo, y metilsulfonilo.

En algunas formas de realización:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre fenilo, un anillo tiazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo pirazina, un anillo benzo[d]oxazol, un anillo oxazolo[4,5-c]piridina, un anillo oxazolo[5,4-b]piridina, un anillo oxazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, un anillo 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo quinazolina, un anillo quinolina, un anillo pirrolo[2,3-b]piridina, un anillo oxazolo[4,5-b]piridina, un anillo 3-oxo-3,4-dihidropirazina, y un anillo quinoxalina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^eR^f$, y $-NR^cC(=O)R^d$; y

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, fenilo, y C_{1-7} heteroarilo.

En algunas formas de realización:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre 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, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, y $-NR^eR^f$; y

cada R^a, R^b, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, y C_{1-6} haloalquilo.

En algunas formas de realización:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre 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, y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, y $-NR^eR^f$; y

cada R^a, R^b, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H y C_{1-6} alquilo.

En algunas formas de realización:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre 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, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, y $-NR^eR^f$; y

cada R^a, R^b, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H y metilo.

En algunas formas de realización:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre 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, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre flúor, bromo, cloro, ciano, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi, isopropilamino, dimetilamino, metiltio, metilsulfinilo, y metilsulfonilo.

En algunas formas de realización:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre fenilo, un anillo tiazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo pirazina, un anillo benzo[d]oxazol, un anillo oxazolo[4,5-c]piridina, un anillo oxazolo[5,4-b]piridina, un anillo oxazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, un anillo 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo quinazolina, un anillo quinolina, un anillo pirrolo[2,3-b]piridina, un anillo oxazolo[4,5-b]piridina, un anillo 3-oxo-3,4-dihidropirazina, un anillo quinoxalina, un anillo oxazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo tieno[3,2-b]piridina, un anillo tieno[2,3-c]piridina, un anillo tiofeno, un anillo tiazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo tieno[2,3-b]piridina, un anillo 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina, un anillo 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina, un anillo furo[3,2-c]piridina, un anillo 2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridina, un anillo S-oxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridina, un anillo S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridina, un anillo tieno[3,2-c]piridina, y un anillo 1H-pirrolo[3,2-c]piridina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6}

haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^eR^f$, y $-NR^cC(=O)R^d$; y

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, fenilo, y C_{1-7} heteroarilo.

En algunas formas de realización:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre 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, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, y $-NR^eR^f$; y

cada R^a, R^b, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, y C_{1-6} haloalquilo.

En algunas formas de realización:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre 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, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, y $-NR^eR^f$; y

cada R^a, R^b, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H y C_{1-6} alquilo.

En algunas formas de realización:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre 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, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, y $-NR^eR^f$; y

cada R^a, R^b, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H y metilo.

En algunas formas de realización:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

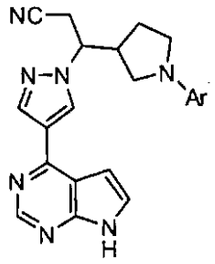
Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre 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, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre flúor, bromo, cloro, ciano, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi, isopropilamino, dimetilamino, metiltio, metilsulfinilo, y metilsulfonilo.

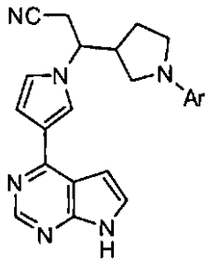
En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de fórmula Ia:



Ia

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

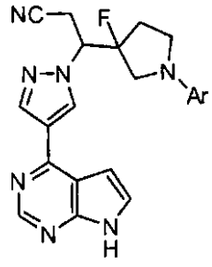
En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de fórmula Ib:



Ib

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

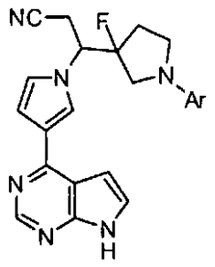
En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de fórmula Ic:



Ic

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

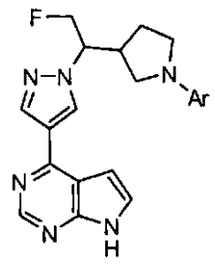
En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de fórmula Id:



Id

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

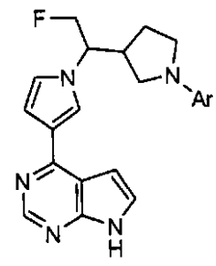
En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de fórmula Ie:



Ie

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

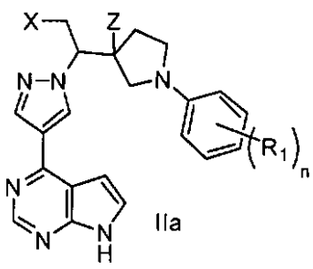
En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de fórmula If:

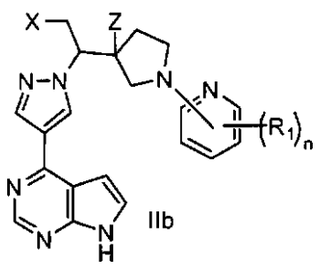


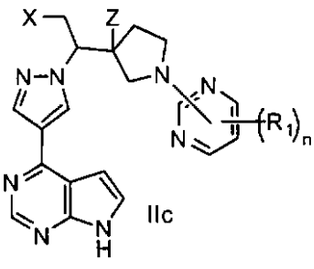
If

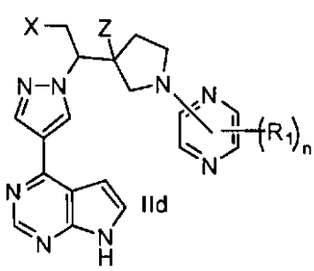
o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.

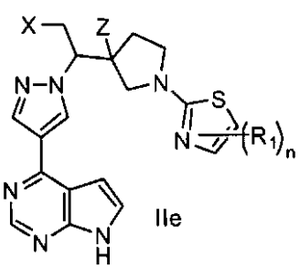
En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIg, IIh, IIi, IIj, IIm, IIn, o IIo:

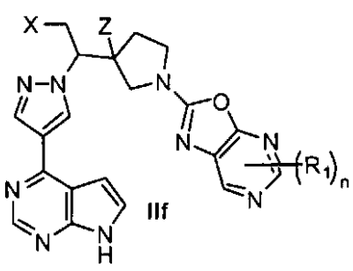

IIa

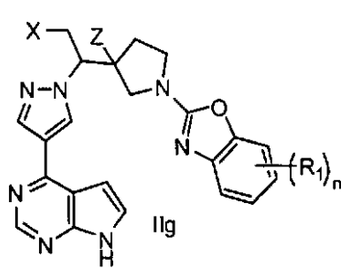

IIb

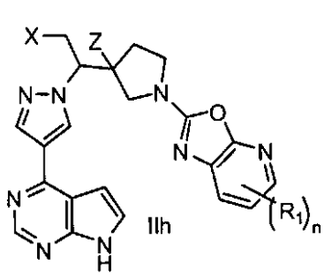

IIc

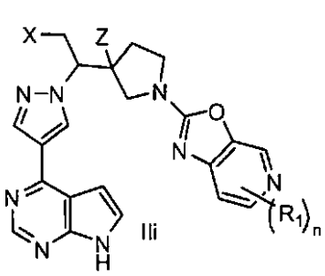

IId

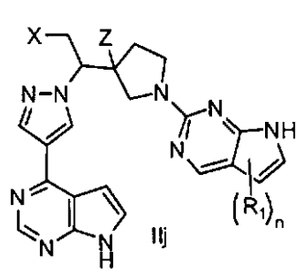

IIe

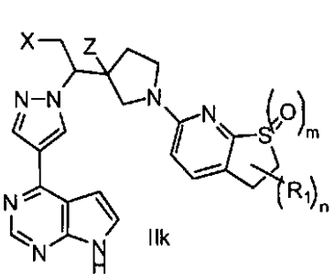

IIf

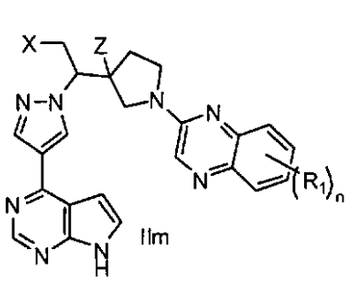

IIg

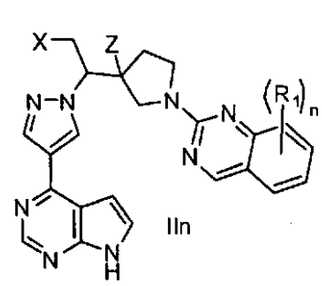

IIh

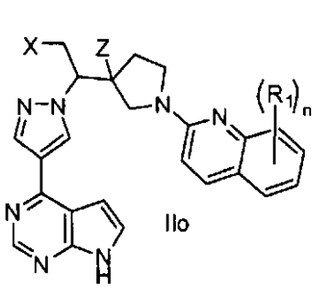

IIi


IIj


IIk


IIm

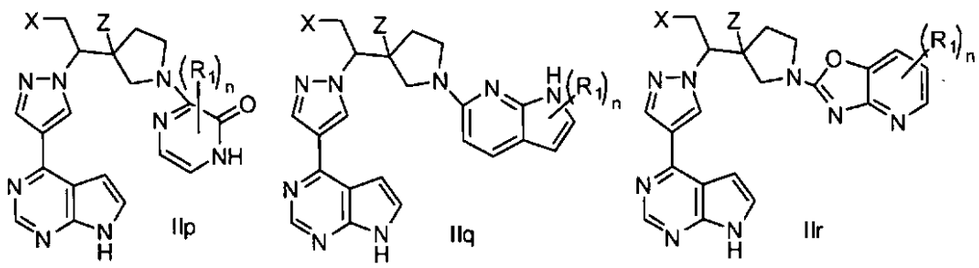

IIn


IIo

o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, donde cada n es un entero seleccionado entre 0 y 5; y m es un entero seleccionado entre 0 y 2; siempre que no se exceda la valencia de cada átomo en las unidades

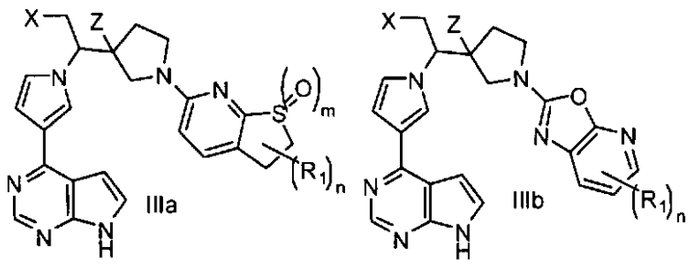
opcionalmente sustituidas. Cada una de las fórmulas precedentes puede represenar una forma de realización diferente. En algunas de las formas de realización precedentes, Z es hidrógeno. En algunas de las formas de realización precedentes, Z es flúor. En algunas de las formas de realización precedentes, X es ciano. En algunas de las formas de realización precedentes, X es flúor. En algunas de las formas de realización precedentes, Z es hidrógeno y X es ciano. En algunas de las formas de realización precedentes, Z es hidrógeno y X es flúor. En algunas de las formas de realización precedentes, Z es fluoro y X es ciano.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula IIp, IIq, o IIr:



o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, donde cada n es un entero seleccionado entre 0 y 5; siempre que no se exceda la valencia de cada átomo en las unidades opcionalmente sustituidas. Cada una de las fórmulas precedentes puede represenar una forma de realización diferente. En algunas de las formas de realización precedentes, Z es hidrógeno. En algunas de las formas de realización precedentes, Z es flúor. En algunas de las formas de realización precedentes, X es ciano. En algunas de las formas de realización precedentes, X es flúor. En algunas de las formas de realización precedentes, Z es hidrógeno y X es ciano. En algunas de las formas de realización precedentes, Z es hidrógeno y X es flúor. En algunas de las formas de realización precedentes, Z es fluoro y X es ciano.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula IIIa o IIIb:



IIIa IIIb

o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, donde cada n es un entero seleccionado entre 0 y 5; y m es un entero seleccionado entre 0 y 2; siempre que no se exceda la valencia de cada átomo en las unidades opcionalmente sustituidas. Cada una de las fórmulas precedentes puede represenar una forma de realización diferente. En algunas de las formas de realización precedentes, m es 1 o 2. En algunas de las formas de realización precedentes, Z es hidrógeno. En algunas de las formas de realización precedentes, Z es flúor. En algunas de las formas de realización precedentes, X es ciano. En algunas de las formas de realización precedentes, X es flúor. En algunas de las formas de realización precedentes, Z es hidrógeno y X es ciano. En algunas de las formas de realización precedentes, Z es hidrógeno y X es flúor. En algunas de las formas de realización precedentes, Z es fluoro y X es ciano.

En algunas formas de realización, Ar está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^1 seleccionados en forma independiente. En algunas formas de realización, Ar está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^1 seleccionados en forma independiente. En algunas formas de realización, Ar está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^1 seleccionados en forma independiente.

En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona entre:

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-ilpirrolidin-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-ilpirrolidin-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-ilpirrolidin-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-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;

3-(1–[1,3]oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilpirrolidin-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;

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-(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-(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;

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-ilpirrolidin-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-ilpirrolidin-3-il)-3–[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-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-pirrol-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-pirrol-1-il]propanonitrilo;

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;

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-hidroxiquinoxalin-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;

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;

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;

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;

2-(3-{2-ciano-1–[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)isoftalonitrilo;

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)-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]piridine;

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]piridine; 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,

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

En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona entre:

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-hidroxitiofen-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)tiofen-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)tiofen-3-carbonitrilo;

2-(3-{2-ciano-1–[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-

il]etil}pirrolidin-1-il)tiofen-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)tiofen-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)tiofen-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]pirimidine;

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]pirimidine;

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-ilpirrolidin-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-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)piridazine-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;

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)piridazine-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;

4-(3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-fluoroetil)pirrolidin-1-il)piridazine-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-pirrolo[2,3-d]pirimidine;

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;

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-(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-il]propanonitrilo;

3-(1-{3,5-difluoro-6–[(2,2,2-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]pirimidine;

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-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;

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-(hidroximetil)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;

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-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-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-(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;

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;

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-ilpirrolidin-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;

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;

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;

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;

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 ;

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;

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 del mismo.

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

La presente invención también incluye sales y N-óxidos aceptables para el uso farmacéutico de los compuestos descriptos en la presente. Tal como se las usa en la presente, las "sales aceptables para uso farmacéutico" hacen referencia a derivados de los compuestos que se exponen, donde el compuesto original se modifica convirtiendo una porción de ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales aceptables para el uso farmacéutico incluyen, a modo de ejemplo, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos, tal como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tal como ácidos

carboxílicos; y semejantes. Las sales aceptables para el uso farmacéutico de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto original, a partir del que se forman, por ejemplo, ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Las sales aceptables para el uso farmacéutico de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene una porción básica o ácida usando métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico o en una mezcla de ambos; generalmente se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo (ACN). Pueden hallarse listas de sales apropiadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales se incorpora por completo en la presente a modo de referencia.

Los compuestos que se describen en la presente pueden ser asimétricos (por ejemplo, pueden tener uno o más estereocentros). A no ser que se indique otra cosa, se incluyen todos los estereoisómeros, tales como los enantiómeros y los diasterómeros. Los compuestos descriptos en la presente que contienen átomos de carbono sustituidos de manera asimétrica pueden aislarse en formas con actividad óptica o racémicas. En la técnica se conocen métodos para preparar formas con actividad óptica a partir de materias primas con actividad óptica, tales como la resolución de mezclas racémicas o la síntesis estereoselectiva. También puede haber muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y semejantes en los compuestos descriptos en la presente, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos descriptos en la presente pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Cuando se menciona la estructura o el nombre de un compuesto que puede presentar

estereoisomerismo o eisomerismo geométrico sin referencia a configuraciones R/S o cis/trans específicas, se contemplan todos estos isómeros.

La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo por cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la especialidad. Un ejemplo incluye recristalización fraccionada usando un "ácido de resolución quiral" que es un ácido orgánico ópticamente activo que forma sales. Los agentes de resolución apropiados para los métodos de recristalización fraccional son, por ejemplo, los ácidos con actividad óptica, tales como las formas D y L del ácido tartárico, el ácido diacetiltartárico, el ácido dibenzoiltartárico, el ácido mandélico, el ácido málico, el ácido láctico o los distintos ácidos alcanforsulfóricos con actividad óptica, tales como el ácido β-alcanforsulfónico. Otros agentes de resolución apropiados para los métodos de cristalización incluyen las formas estereoisoméricas puras de α-metilbencilamina (por ejemplo, las formas *S* y *R*, o las formas diasteroméricas puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano y semejantes.

También puede efectuarse la resolución de mezclas racémicas por elución en una columna rellena con un agente de resolución con actividad óptica (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). Aquellos versados en la técnica pueden determinar el solvente de elución apropiado para la composición.

Los compuestos que se describen en la presente también incluyen las formas tautoméricas. Las formas tautoméricas son el resultado de intercambiar de una unión simple con una doble unión adyacente junto con la concomitante migración de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos con la misma fórmula empírica y carga total. Los ejemplos de tautómeros prototrópicos incluyen pares cetona-enol, pares amida-ácido imídico, pares lactama-lactima, pares amida-ácido imídico, pares enamina-imina, y formas anulares donde 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

tautoméricas pueden estar en equilibrio o pueden trabarse estéricamente en una forma mediante una sustitución apropiada.

Los compuestos que se describen en la presente también incluyen todos los isótopos de los átomos que los constituyen. Los isótopos incluyen aquellos átomos con el mismo número atómico pero diferente número de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

El término "compuesto", como se lo usa en la presente, ha de incluir todos los estereoisómeros, los tautómeros y los isótopos de las estructuras ilustradas o de los nombres químicos provistos, a menos que se indique lo contrario.

Todos los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos pueden hallarse en combinación con otras sustancias, tales como el agua y los solventes (por ejemplo, hidratos y solvatos), o pueden estar aislados.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención, y sus sales, se aíslan sustancialmente. "Se aíslan sustancialmente" significa que el compuesto se separa por lo menos parcial o sustancialmente del ambiente donde 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 por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 60%, por lo menos aproximadamente 70%, por lo menos aproximadamente 80%, por lo menos aproximadamente 90%, por lo menos aproximadamente 95%, por lo menos aproximadamente 97%, o por lo menos aproximadamente 99% en peso del compuesto de la invención, o sales o N-óxidos de los mismos.

Métodos

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, preferiblemente con selectividad sobre otras quinasas Janus. Por ejemplo, los compuestos de la invención preferiblemente inhiben JAK1 con preferencia sobre

una o más de JAK2, JAK3 y TYK2. En algunas formas de realización, los compuestos inhiben JAK1 con preferencia sobre JAK2 (por ejemplo, tienen una relación JAK1/JAK2 IC_{50} >1).

JAK1 cumple una función central en una cantidad de vías de señalización de citoquinas y de factores de crecimiento que, al desregularse, pueden resultar o contribuir en estados de enfermedad. Por ejemplo, los niveles de IL-6 están elevados en la artritis reumática, una enfermedad conocida por sus efectos perjudiciales (Fonesca, J.E. et al., Autoimmunity Reviews, 8:538-42, 2009). Como la señalización de la IL-6 tiene lugar al menos en parte a través de JAK1, a través del antagonismo directo de IL-6, o de manera indirecta por medio de la inhibición de JAK1, se espera que la inhibición provea un beneficio clínico (Guschin, D., N., et al Embo J 14:1421, 1995; Smolen, J. S., et al. Lancet 371:987, 2008). Más aun JAK1 está mutada en algunos cánceres, lo que da como resultado una supervivencia y un crecimiento indeseables y constitutivos de las células tumorales (Mullighan CG, Proc Natl Acad Sci U S A.106:9414-8, 2009; Flex E., et al. J Exp Med. 205:751-8, 2008). En otras enfermedades autoinmunes y en otros cánceres, los niveles sistémicos elevados de citoquinas inflamatorias que activan JAK1 también pueden contribuir a la enfermedad y/o a los síntomas asociados. Entonces, los pacientes con estas enfermedades pueden verse beneficiados por la inhibición de JAK1. Los inhibidores selectivos de JAK1 podrían ser eficaces, y al mismo tiempo permitirían evitar los efectos innecesarios y potencialmente indeseables de la inhibición de las otras quinasas JAK.

Los inhibidores que presentan selectividad por JAK1 en comparación con otras quinasas JAK pueden presentar diversas ventajas terapéuticas en comparación con los inhibidores menos selectivos. Con relación a la selectividad por JAK2, hay diversas citoquinas y factores de crecimiento importantes cuya señalización tiene lugar a través de JAK2, incluyendo, por ejemplo, la eritropoyetina (Epo) y la trombopoyetina (Tpo) (Parganas E, et al. Cell. 93:385-95, 1998). Epo es un factor de crecimiento clave para la producción de eritrocitos, por

lo que una reducción de la señalización dependiente de Epo puede resultar en cantidades reducidas de eritrocitos y en anemia (Kaushansky K, NEJM 354:2034-45, 2006). Tpo, otro ejemplo de un factor de crecimiento dependiente de JAK2, tiene una participación central en el control de la proliferación y la maduración de los megacariocitos – las células a partir de las que se producen las plaquetas (Kaushansky K, NEJM 354:2034-45, 2006). Por consiguiente, una señalización a través de Tpo reducida resultaría en una disminución en la cantidad de megacariocitos (megacariocitopenia) y en menores conteos de plaquetas en la circulación (trombocitopenia). Esto puede resultar en una hemorragia indeseable y/o descontrolada. También podría resultar deseable la inhibición reducida de otras JAK, tales como JAK3 y Tyk2, ya que se ha demostrado que los seres humanos que carecen de la versión funcional de estas quinasas sufren diversos trastornos, tales como la inmunodeficiencia severa-combinada o el síndrome de la hiperinmunoglobulina E (Minegishi, Y, et al. Immunity 25:745-55, 2006; Macchi P, et al. Nature. 377:65-8, 1995). Entonces, un inhibidor de JAK1 con una afinidad reducida por otras JAK tendría ventajas significativas respecto de un inhibidor menos selectivo, con relación a los efectos colaterales reducidos relacionados con la supresión inmune, la anemia y la trombocitopenia.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a los métodos para tratar una enfermedad o trastorno asociados con JAK en un individuo (por ejemplo, un paciente) administrando al individuo que necesita dicho tratamiento una cantidad o dosis efectiva para uso terapéutico de un compuesto, sal o N-óxido del mismo de la presente invención o una composición farmacéutica de cualquiera de los mencionados. Una enfermedad asociada con las JAK puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que esté directa o indirectamente relacionado con la expresión o actividad de la JAK, incluyendo sobreexpresión y/o niveles de actividad anormales. Una enfermedad asociada con las JAK también puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que puede prevenirse, mejorarse o

curarse modulando la actividad de la JAK. En algunas formas de realización, la enfermedad asociada con las JAK es una enfermedad asociada con JAK1.

Los ejemplos de enfermedades asociadas con las JAK incluyen enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario que incluyen, por ejemplo, rechazo de transplante de órganos (por ejemplo, rechazo de aloinjerto y enfermedad de injerto contra huésped).

Los ejemplos adicionales de enfermedades asociadas con las JAK incluyen enfermedades autoinmunes como por ejemplo esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis psoriática, diabetes de tipo I, lupus, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, miastenia gravis, nefropatías por inmunoglobulina, trastornos autoinmunes de tiroides, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), etcétera. En algunas formas de realización, la enfermedad autoinmune es un trastorno dermatológico ampolloso autoinmune como por ejemplo pémfigo vulgar (PV) o ampollosa pemfigoide (BP).

Otros ejemplos de enfermedades asociadas con las JAK incluyen afecciones alérgicas, tales como el asma, las alergias a los alimentos, la dermatitis eccematosa, la dermatitis de contacto, la dermatitis atópica y la rinitis. Los ejemplos adicionales de enfermedades asociadas a JAK incluyen enfermedades virales como por ejemplo por Virus de Epstein Barr (EBV), Hepatitis B, Hepatitis C, HIV, HTLV 1, Virus de Varicela-Zoster (VZV) y Papiloma Virus Humano (HPV).

Otros ejemplos de enfermedades asociadas con las JAK incluyen enfermedades asociadas con la renovación de los cartílagos, por ejemplo, la artritis gotosa, la artritis séptica o infecciosa, la artritis reactiva, la distrofia simpática refleja, la algodistrofia, el síndrome de Tietze, la atropatía costal, la osteoartritis deformante endémica, la enfermedad de Mseleni, la enfermedad de Handigodu, la degeneración resultante de la fibromialgia, el lupus eritematoso sistémico, el escleroderma o la espondilitis anquilosante.

Otros ejemplos de enfermedades asociadas con las JAK incluyen las malformaciones congénitas de los cartílagos, incluyendo la condrólisis hereditaria, las condrodisplasias y las pseudocondrodisplasias (por ejemplo, la microtia, la enotia y la crondrodisplasia metafiseal).

Los ejemplos adicionales de enfermedades o condiciones asociadas con la JAK incluyen trastornos dermatológicos como por ejemplo psoriasis (por ejemplo, psoriasis vulgar), dermatitis atópica, erupción cutánea, irritación cutánea, sensibilización cutánea (por ejemplo, dermatitis de contacto o dermatitis de contacto alérgica). Por ejemplo, cuando ciertas sustancias, que incluyen algunos farmacéuticos, se aplican tópicamente pueden causar la sensibilización de la piel. En algunas formas de realización, la co-administración o la administración en secuencia de por lo menos un inhibidor de JAK de la invención junto con el agente que causa la sensibilización no deseada puede contribuir a tratar dicha sensibilización o dermatitis no deseada. En algunas formas de realización, el trastorno de la piel se trata por administración tópica de por lo menos un inhibidor de JAK de la invención.

En otras formas de realización, la enfermedad asociada con las JAK es un cáncer, incluyendo aquellos caracterizados por tumores sólidos (por ejemplo, el cáncer de próstata, el cáncer renal, el cáncer hepático, el cáncer pancreático, el cáncer gástrico, el cáncer de mama, el cáncer de pulmón, los cánceres de cabeza y cuello, el cáncer tiroides, el glioblastoma, el sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Castleman, el leiomiosarcoma uterino, el melanoma, etcétera), los cánceres hematolñogicos (por ejemplo, el linfoma, la leucemia, tal como la leucemia linfobástica aguda, la leucemia mielógena aguda (AML) o el mieloma múltiple) y el cáncer de piel, tal como el linfoma cutáneo de las células T (CTCL) y el linfoma cutáneo de las células B. Los ejemplos de CTCL incluyen el síndrome de Sezary y la micosis fungoide.

En algunas formas de realización, los inhibidores de JAK que se describen en la presente, así como otros inhibidores de JAK, como los que se describen en

la Solicitud de los EEUU con Nº de Acta 11/637545, pueden usarse para tratar los cánceres asociados con la inflamación. En algunas formas de realización, el cáncer está asociado con una enfermedad intestinal inflamatoria. En algunas formas de realización, la enfermedad intestinal inflamatoria es la colitis ulcerosa. En algunas formas de realización, la enfermedad intestinal inflamatoria es la enfermedad de Crohn. En algunas formas de realización, el cáncer asociado con la inflamación es un cáncer asociado con la colitis. En algunas formas de realización, el cáncer asociado con la inflamación es el cáncer de colon o el cáncer colorrectal. En algunas formas de realización, el cáncer es el cáncer gástrico, un tumor carcinoide gastrointestinal, un tumor del estroma gastrointestinal (GIST), un adenocarcinoma, el cáncer del intestino delgado o el cáncer rectal.

Las enfermedades asociadas con las JAK también pueden incluir aquellas caracterizadas por la expresión de una JAK2 mutante, tal como una que tiene al menos una mutación en el dominio de la pseudo-quinasa (por ejemplo, JAK2V617F).

Las enfermedades asociadas con las JAK también incluyen los trastornos mieloproliferativos (MPD), tales como la policitemia vera (PV), la thrombocitemia esencial (ET), la mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM), la mielofibrosis primaria (PMF), la leucemia mielógena crónica (CML), la leucemia mielomonocitica crónica (CMML), el síndrome hipereosinofílico (HES), la enfermedad sistémica de los mastocitos (SMCD), y semejantes. En algunas formas de realización, el trastorno mieloproliferativo es la mielofibrosis primary (PMF) o la post policitemia vera/la mielofibrosis con trombocitemia esencial (Post-PV/ET MF).

En la presente invención también se proveen métodos para tratar la psoriasis u otros trastornos de la piel, que comprenden administrar una formulación tópica que contiene un compuesto de la invención.

En la presente invención también se provee un método para tratar los efectos colaterales dermatológicos de otros fármacos mediante la administración

del compuesto de la invención. Por ejemplo, numerosos agentes farmacéuticos dan como resultado reacciones alérgicas indeseables, que pueden manifestarse como irritaciones acneiformes o como dermatitis relacionadas. Los ejemplos de agentes farmacéuticos que presentan estos efectos colaterales indeseables incluyen las drogas contra el cáncer, tales como el gefitinib, el cetuximab, el erlotinib y semejantes. Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía sistémica o tópica (por ejemplo, localizados en las cercanías de la dermatitis), en combinación (por ejemplo, de manera simultánea o consecutiva) con el agente farmacéutico que tiene el efecto colateral dermatológico indeseable. En algunas formas de realización, el compuesto de la invención puede administrarse por vía tópica en combinación con uno o más fármacos, donde los otros fármacos, cuando se los administra en ausencia de un compuesto de la invención, provocan dermatitis de contacto, una sensibilización alérgica al contacto o un trastorno similar de la piel. Por consiguiente, las composiciones de la invención incluyen formulaciones tópicas que contienen el compuesto de la invención y otro agente farmacéutico que puede provocar dermatitis, trastornos de la piel o efectos colaterales relacionados.

Otras enfermedades asociadas con las JAK incluyen inflamación y enfermedades inflamatorias. Los ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen enfermedades inflamatorias del ojo (por ejemplo, iritis, uveítis, escleritis, conjuntivitis, o enfermedades relacionadas), enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio (por ejemplo, del tracto respiratorio superior incluso de la nariz y los senos como por ejemplo rinitis o sinusistis o del tracto respiratorio inferior que incluyen bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etcétera), miopatía inflamatoria como por ejemplo miocarditis, y otras enfermedades inflamatorias.

Los inhibidores de JAK que se describen aquí también pueden usarse para tratar lesiones de isquemia-reperfusión o una enfermedad o condición relacionada con un evento inflamatorio isquémico como por ejemplo apoplejía o arresto cardíaco. Los inhibidores de JAK que se describen en la presente también pueden

usarse para tratar los estados de enfermedad provocados por endotoxinas (por ejemplo, las complicaciones posteriores a la cirugía de derivación cardiaca o los estados crónicos provocados por las endotoxinas que contribuyen a la insuficiencia cardiaca crónica). Los inhibidores de JAK que se describen aquí pueden también usarse para tratar la anorexia, caquexia, o fatiga como por ejemplo aquellas que son el resultado de cáncer o que se asocian al mismo. Los inhibidores de JAK que se describen en la presente también pueden usarse para tratar la restenosis, la esclerodermitis o la fibrosis. Los inhibidores de JAK que se describen en la presente también pueden usarse para tratar afecciones relacionadas con la hipoxia o con la astrogliosis, tales como, por ejemplo, la retinopatía diabética, el cáncer o la neurodegeneración. Véanse, por ejemplo, Dudley, A.C. *et al. Biochem. J.* 2005, 390 (parte 2):427-36 y Sriram, K. *et al. J. Biol. Chem.* 2004, 279(19):19936-47. Publicación electrónica del 2 de Marzo de 2004. Los inhibidores de JAK que se describen en la presente pueden usarse para tratar la enfermedad de Alzheimer.

Los inhibidores de JAK que se describen en la presente también pueden usarse para tratar otras enfermedades inflamatorias, tales como el síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y el shock séptico.

Los inhibidores de JAK que se describen en la presente también pueden usarse para tratar la gota y la próstata con un tamaño incrementado debido, por ejemplo, a una hipertrofia prostática benigna o a una hiperplasia prostática benigna.

En algunas formas de realización, los inhibidores de JAK que se describen en la presente pueden usarse para tratar un trastorno de sequedad ocular. Como se lo usa en la presente, un "trastorno de sequedad ocular" abarca los estados de enfermedad que se resumen en Dry Eye Workshop (DEWS), donde se define la sequedad ocular como "una enfermedad multifactorial de las glándulas lacrimales y de la superficie ocular que da como resultado síntomas de incomodidad, molestia visual e inestabilidad de la película lacrimal, con daños potenciales sobre

la superficie del ojo". Está acompañada por una osmolaridad incrementada en la película lacrimal y por inflamación en la superficie del ojo. Véase "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, Abril de 2007. En algunas formas de realización, el trastorno de sequedad ocular se selecciona entre la sequedad ocular provocada por la deficiencia de lágrimas (ADDE) o la sequedad ocular provocada por la evaporación de las lágrimas, o combinaciones apropiadas de los anteriores.

En otro aspecto, en la presente invención se provee un método para tratar la conjuntivitis, la uveítis (incluyendo la uveítis crónica), la corioditis, la retinitis, la ciclitis, la escleritis, la epiescleritis o la iritis; para tratar la inflamación o el dolor relacionados con los transplantes de córnea, la LASIK (la queratomileusis in situ asistida con láser), la queratectomía fotorrefractiva o la LASEK (queratomileusis subepitelial asistida con láser); para inhibir la pérdida de agudeza visual relacionada con los transplantes de córnea, la LASIK, la queratectomía fotorrefractiva o la LASEK; o para inhibir el rechazo de transplantes en un paciente que lo necesite, que comprende administrarle al paciente una cantidad eficaz para el uso terapéutico del compuesto de la invención o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Adicionalmente, el compuesto de la invención, así como otros inhibidores de JAK, tales como los que se describen en la Solicitud de los EEUU con N° de Acta 11/637545, pueden usarse para tratar las disfunciones respiratorias o las insuficiencias asociadas con las infecciones virales, tales como la influenza y el SARS.

En algunas formas de realización, en la presente invención se provee un compuesto de fórmula I, una sal o un N-óxido farmacéuticamente aceptable de éste, como se describe en cualquiera de las formas de realización de la presente, para usarlos en un método para tratar cualquiera de las enfermedades o los trastornos que se describen en la presente. En algunas formas de realización, en

la presente invención se provee el uso de un compuesto de fórmula I, como se describe en cualquiera de las formas de realización de la presente, para preparar un medicamento para usar en un método para tratar cualquiera de las enfermedades o los trastornos que se describen en la presente.

En algunas formas de realización, en la presente invención se provee un compuesto de fórmula I, como se describe en la presente, una sal o un N-óxido farmacéuticamente aceptable de éste, para usarlo en un método para modular JAK1. En algunas formas de realización, en la presente invención también se provee el uso de un compuesto de fórmula I, como se describe en la presente, de una sal o un N-óxido farmacéuticamente aceptable de éste, para la preparación de un medicamento para usar en un método para modular JAK1.

Terapias de combinación

Es posible usar uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, así como inhibidores de Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK quinasas tales como, por ejemplo, aquellos descritos en WO 2006/056399, u otro agentes en combinación con los compuestos descriptos en la presente para el tratamiento de enfermedades, trastornos o condiciones asociadas con la JAK. Los uno o más agentes farmacéuticos adicionales pueden administrársele a un paciente simultáneamente o en forma consecutiva.

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen inhibidores de proteosoma (por ejemplo, bortezomib), talidomida, revlimid, y agentes que dañan el ADN como por ejemplo melfalan, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina, etcétera.

Los ejemplos de esteroides incluyen corticoesteroides como por ejemplo dexametasona o prednisona.

Los ejemplos de inhibidores de Bcr-Abl incluyen los compuestos, y sales de los mismos aceptables para uso farmacéutico, de los géneros y especies que se

describen en la Pat. de los EEUU Nº 5.521.184, WO 04/005281, y U.S. Ser. No. 60/578.491.

Los ejemplos de apropiados inhibidores de Flt-3 incluyen compuestos, y sus sales aceptables para uso farmacéutico, según se describe en WO 03/037347, WO 03/099771, y WO 04/046120.

Los ejemplos de inhibidores de RAF apropiados incluyen compuestos, y sus sales aceptables para uso farmacéutico, según se describe en WO 00/09495 y WO 05/028444.

Los ejemplos de inhibidores de FAK apropiados incluyen compuestos, y sus sales aceptables para uso farmacéutico, según se describe en WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595, y WO 01/014402.

En algunas formas de realización, uno o más de los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con uno o más inhibidores de quinasas adicionales, incluyendo el imatinib, particularmente para tratar los pacientes resistentes al imatinib o a otros inhibidores de quinasas.

En algunas formas de realización, pueden usarse uno o más inhibidores de JAK de la invención en combinación con un agente quimioterapéutico en el tratamiento de cáncer, como por ejemplo mieloma múltiple, y pueden mejorar la respuesta al tratamiento en comparación con la respuesta al agente quimioterapéutico solo, sin exacerbar de sus efectos tóxicos. Los ejemplos de agentes farmacéuticos adicionales que se usan en el tratamiento de mieloma múltiple, por ejemplo, pueden incluir, pero no como limitación, melfalan, melfalan más prednisona [MP], doxorrubicina, dexametasona, y Velcade (bortezomib). Otros agentes adicionales que se usan en el tratamiento de mieloma múltiple incluyen inhibidores de Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK quinasas. Los efectos aditivos o sinergéticos son resultados deseables de la combinación de un inhibidor de JAK de la presente invención con un agente adicional. Además, la resistencia de las células de mieloma múltiple a agentes como la dexametasona puede revertirse al

someterlas a tratamiento con un inhibidor de JAK de la presente invención. Los agentes pueden combinarse con los compuestos de la presente en una forma de dosificación única o continua, o los agentes pueden administrarse simultáneamente o en forma consecutiva como formas de dosificación por separado.

En algunas formas de realización, se administra a un paciente un corticoesteroide como por ejemplo dexametsona en combinación con por lo menos un inhibidor de JAK donde la dexametasona se administra de manera intermitente en oposición a de manera continua.

En algunas formas de realización adicionales, las combinaciones de uno o más inhibidores de JAK de la invención con otros agentes terapéuticos pueden administrársele a un paciente antes de un transplante de médula ósea o un transplante de células madre, durante, y/o después de los mismos.

En algunas formas de realización, el agente quimioterapéutico adicional es fluocinolona acetonida (Retisert®) o rimexolona (AL-2178, Vexol, Alcon).

En algunas formas de realización, el agente quimioterapéutico adicional es ciclosporina (Restasis®).

En algunas formas de realización, el agente quimioterapéutico adicional es un corticosteroide. En algunas formas de realización, el corticosteroide es triamcinolona, dexametasona, fluocinolona, cortisona, prednisolona o flumetolona.

En algunas formas de realización, el agente quimioterapéutico adicional se selecciona entre Dehidrex™ (Holles Labs), Civamida (Opko), el hialuronato de sodio (Vismed, Lantibio/TRB Chemedia), la ciclosporina (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (testosterona, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), el ecabet de sodio (Senju-Ista), el gefarnato (Santen), el ácido 15-(s)-hidroxieicosatetraenoico (15(S)-HETE), la cevilemina, la doxiciclina (ALTY-0501, Alacrity), la minociclina, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), la ciclosporina A (Nova22007, Novagali), la oxitetraciclina (Duramycin, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-[6-[(3-iodofenil)metilamino]purin-9-

il]-N-metil-oxolan-2-carbamilo, Can-Fite Biopharma), la voclosporina (LX212 o LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agenteis), RX-10045 (análogo sintético de resolvina, Resolvyx), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), la rivoglitazona (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Ophtalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritin (Senju), el rebamipide (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (Universidad de Pensilvania y Universidad de Temple), la pilocarpina, el tacrolimus, el pimecrolimus (AMS981, Novartis), el etabonato de loteprednol, el rituximab, el diquafosol de tetrasodio (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), la dehidroepiandrosterona, la anakinra, el efalizumab, el micofenolato de sodio, el etanercept (Embrel®), la hidroxicloroquina, NGX267 (TorreyPinas Therapeutics) o la talidomida.

En algunas formas de realización, el agente quimioterapéutico adicional es un agente antiangiogénico, un agonista colinérgico, un modulador del receptor TRP-1, un bloqueador de los canales de calcio, un secretágogo de mucina, un estimulante de MUC1, un inhibidor de la calcineurina, un corticosteroide, un agonista del receptor P2Y2, un agonista de los receptores muscarínicos, otro inhibidor de JAK, un inhibidor de la quinasa Bcr-Abl, un inhibidor de la quinasa Flt-3, un inhibidor de la quinasa RAF y un inhibidor de la quinasa FA, tal como, por ejemplo, los que se describen en WO 2006/056399. En algunas formas de realización, el agente quimioterapéutico adicional es un derivado de tetraciclina (por ejemplo, minociclina o doxiclina).

En algunas formas de realización, el o los agentes quimioterapéuticos adicionales son gotas para los ojos demulcentes (también conocidas como "gotas artificiales"), que incluyen, sin limitaciones, composiciones que contienen alcohol polivinílico, hidroxipropil metilcelulosa, glicerina, polietilenglicol (por ejemplo, PEG400) o carboximetil celulosa. Las lágrimas artificiales pueden ayudar en el tratamiento de la sequedad ocular al compensar una humedad y una capacidad de lubricación reducidas de la película lacrimal. En algunas formas de realización, el agente quimioterapéutico adicional es una droga mucolítica, tal como la N-acetil-

cisteína, que puede interactuar con las mucoproteínas, y en consecuencia, de incrementar la viscosidad de la película lacrimal.

En algunas formas de realización, el agente quimioterapéutico adicional incluye agentes antibióticos, antivirales, antifúngicos, anestésicos, antiinflamatorios, incluyendo antiinflamatorios esteroidales y no esteroidales, y agentes antiaéergicos. Los ejemplos de medicamentos apropiados incluyen los aminoglicósidos, tales como la amikacina, la gentamicina, la tobramicina, la estreptomicina, la netilmicina y la kanamicina; las fluoroquinolonas, tales como la ciprofloxacina, la norfloxacina, la ofloxacina, la trovafloxacina, la lomefloxacina, la levofloxacina y la enoxacin; la naftiridina; las sulfonamidas; la polimixina; el cloranfenicol; la neomicina; la paramomicina; el colistimetato; la bacitracina; la vancomicina; las tetraciclinas; la rifampina y sus derivados ("rifampinas"); la cicloserina; las beta-lactamas; las cefalosporinas; las anfotericians; el fluconazol; la flucitosina; la natamicina; el miconazol; el cetoconazol; los corticosteroides; el diclofenac; el flurbiprofeno; el cetorolac; el suprofeno; la cromolina; la lodoxamida; la levocabastina; la nafazolina; la antazolina; la feniramina; o los antibióticos de azalida.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

Cuando se los emplea como agentes farmacéuticos, los compuestos de la invención pueden administrarse bajo la forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de una forma bien conocida en la técnica farmacéutica, y pueden administrarse a través de una variedad de rutas, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico, y del área a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y a las membranas mucosas, incluyendo administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizadores; intratraqueal, intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal intramuscular o por inyección o infusión; o

intracranial, por ejemplo, administración intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede efectuarse bajo la forma de una única dosis en bolo, o puede efectuarse, por ejemplo, con una bomba de perfusión continua. Las composiciones y las formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, rocíos, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables vehículos farmacéuticos convencionales, acuosos, polvos o bases oleosas, espesantes, y semejantes. También pueden ser útiles los condones y los guantes recubiertos, y semejantes. En algunas formas de realización, la composición es para una administración oral. En otras formas de realización, la composición es para una aplicación tópica.

Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, uno o más de los compuestos de la invención anteriores en combinación con uno o más vehículos aceptables (excipientes) para el uso farmacéutico. Al elaborar las composiciones de la invención, típicamente se mezcla el ingrediente activo con un excipiente, se lo diluye con un excipiente o se lo incluye en dicho vehículo bajo forma de, por ejemplo, de una cápsula, un saché, un papel u otro recipiente. Cuando el excipiente funciona como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, transporte o medio para el ingrediente activo. Por consiguiente, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas, píldoras, polvos, grageas, sachets, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos estériles envasados.

Al preparar la formulación, puede molerse el compuesto activo para proveer el tamaño de partícula apropiado, antes combinarlo con los demás ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede triturárselo hasta alcanzar un tamaño de partícula con una malla menor que 200. Si el compuesto

activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse por trituración para proveer una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, una malla de aproximadamente 40.

Los compuestos de la invención pueden triturarse usando procedimientos de molienda conocidos tales como molienda en estado húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para formación de tabletas y para otros tipos de formulación. Los preparados finamente divididos (nanoparticulado) de los compuestos de la invención pueden prepararse siguiendo procesos conocidos en la técnica, por ejemplo véase la Solicitud de Patente Internacional No. WO 2002/000196.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones también pueden incluir agentes lubricantes, tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes, tales como benzoatos de metilo y propilhidroxilo; agentes edulcorantes; y agentes saborizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse para que proporcionen una liberación rápida, sostenida o demorada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando los procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación individual, donde cada dosificación contiene entre aproximadamente 5 y aproximadamente 1000 mg (1 g), más comúnmente entre aproximadamente 100 y aproximadamente 500 mg de ingrediente activo. El término "formas de dosificación individuales" hace referencia a unidades físicas discretas que son adecuadas como dosificaciones individuales para sujetos humanos y otros mamíferos, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculado

para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio rango de dosificación, y en general se administra en una cantidad efectiva para el uso farmacéutico. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la cantidad de compuesto realmente administrada será determinada en general por el médico, de acuerdo con las circunstancias, incluyendo la afección a tratar, la ruta de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente y semejantes.

Para preparar las composiciones sólidas, tal como tabletas, se mezcla el ingrediente activo principal con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Con referencia a estas composiciones de preformulación homogéneas, típicamente se dispersa homogéneamente el ingrediente activo en toda la composición, de modo que ésta puede subdividirse en formas de dosificación individuales igualmente eficaces, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación individuales del tipo descripto previamente, que contienen, por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

Las tabletas o las píldoras de la presente invención pueden recubrirse o conformarse de otra manera para proveer una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o la píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, donde este último toma la forma de una envoltura alrededor de la primera. Los dos componentes pueden estar separados uno de otro por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto hacia el duodeno o que se demore su liberación. Pueden usarse diversos materiales para dichas capas o recubrimientos

entéricos, incluyendo los diversos materiales de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

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

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos aceptables para el uso farmacéutico, o mezclas de éstos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener los excipientes adecuados aceptables para el uso farmacéutico descriptos previamente. En algunas formas de realización, las composiciones se administran a través de una ruta respiratoria oral o nasal para lograr un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente desde el dispositivo nebulizador, o dicho dispositivo nebulizador puede unirse a una máscara facial o una máquina de inhalación con presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal con dispositivos que suministran la formulación de manera apropiada.

La cantidad del compuesto o la composición administrada a un paciente varía dependiendo de la sustancia administrada, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración y semejantes. En las aplicaciones terapéuticas, pueden administrarse las composiciones a un paciente que ya sufre de una enfermedad, en una cantidad suficiente como para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad, y las complicaciones de ésta. Las dosis eficaces dependerán del estado de enfermedad a tratar, así como de la decisión del médico a cargo, de

acuerdo con factores tales como la severidad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente y semejantes.

Las composiciones administradas al paciente pueden tomar la forma de las composiciones farmacéuticas descriptas precedentemente. Estas composiciones puede esterilizarse usando técnicas de esterilización convencionales, o pueden filtrarse en forma estéril. Pueden envasarse las soluciones acuosas para usarlas tal como están, o puede liofilizárselas, y puede combinarse la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuesto varía típicamente entre 3 y 11, más preferiblemente entre 5 y 9, y con mayor preferencia entre 7 y 8. Debe tenerse en cuenta que el uso de algunos de los excipientes, vehículos o estabilizadores anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

La dosificación terapéutica de los compuestos descriptos en la presente puede variar, por ejemplo, de acuerdo con el uso particular deseado para el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y estado del paciente y la decisión del médico a cargo. La proporción o la concentración de un compuesto de la invención en la composición farmacéutica puede variar dependiendo de numerosos factores incluyendo dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la ruta de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución amortiguadora acuosa fisiológica que contiene entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10% p/v del compuesto para una administración parenteral. Algunos rangos de dosificación típicos comprenden entre aproximadamente 1 µg/kg y aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas formas de realización, el rango de dosificación comprende entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. La dosificación dependerá de variables tales como el tipo y la extensión del avance de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general de un paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del

excipiente y su ruta de administración. Pueden extrapolarse las dosis eficaces a partir de las curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o con modelos de animales.

Las composiciones de la invención pueden incluir también uno o más agentes farmacéuticos adicionales como por ejemplo un compuesto quimioterapéutico, esteroide, antiinflamatorio, o inmunosupresor, de los cuales se dio una lista de ejemplos aquí anteriormente.

En algunas formas de realización, el compuesto, o la sal o el N-óxido farmacéuticamente aceptable de éste, se administra como una composición oftálmica. En consecuencia, en algunas formas de realización, los métodos comprenden la administración del compuesto, o de la sal o el N-óxido farmacéuticamente aceptable de éste, y de un vehículo aceptable para aplicaciones oftálmicas. En algunas formas de realización, la composición oftálmica es una composición líquida, una composición semisólida, un inserto, una película, micropartículas o nanopartículas.

En algunas formas de realización, la composición oftálmica es una composición líquida. En algunas formas de realización, la composición oftálmica es una composición semisólida. En algunas formas de realización, la composición oftálmica es una composición tópica. Las composiciones tópicas incluyen, sin limitaciones, composiciones líquidas y semisólidas. En algunas formas de realización, la composición oftálmica es una composición tópica. En algunas formas de realización, la composición tópica comprende una solución acuosa, una suspensión acuosa, un ungüento o un gel. En algunas formas de realización, la composición oftálmica se aplica por vía tópica sobre el frente del ojo, bajo el párpado superior, sobre el párpado inferior y en el área lacrimal. En algunas formas de realización, la composición oftálmica se esteriliza. La esterilización puede efectuarse con técnicas convencionales, tales como la esterilización por filtración de la solución o el calentamiento de la solución en una ampolla lista para usar. Las composiciones oftálmicas de la invención también pueden contener

excipientes farmacéuticos apropiados para preparar formulaciones oftálmicas. Los ejemplos de estos excipientes son los agentes preservantes, los agentes amortiguadores, los agentes quelantes, los agentes antioxidantes y las sales para reducir la presión osmótica.

Como se lo usa en la presente, el término "vehículo aceptable para aplicaciones oftálmicas" hace referencia a cualquier material que puede contener y liberar el compuesto, o la sal o el N-óxido farmacéuticamente aceptable de éste, y que es compatible con el ojo. En algunas formas de realización, el vehículo aceptable para aplicaciones oftálmicas es agua o una solución o una suspensión acuosa, pero también incluye aceites, tales como los que se usan para preparar ungüentos, y matrices poliméricas, tales como las que se usan en los insertos oculares. En algunas formas de realización, la composición puede ser una suspensión acuosa que comprende el compuesto o la sal o el N-óxido farmacéuticamente aceptable de éste. Las composiciones oftálmicas líquidas, incluyendo los ungüentos y las suspensiones, pueden tener una viscosidad apropiada para la ruta de administración seleccionada. En algunas formas de realización, la composición oftálmica tiene una viscosidad en el rango de entre aproximadamente 1000 y aproximadamente 30000 centipoise.

En algunas formas de realización, las composiciones oftálmicas también pueden comprender uno o más agentes tensioactivos, coadyuvantes, amortiguadores, antioxidantes, agentes para ajustar la tonicidad, preservantes (por ejemplo, EDTA, BAK (cloruro de benzalconio), cloruro de sodio, perborato de sodio, poliquaterium-1), espesantes o modificadores de la viscosidad (por ejemplo, carboximetil celulosa, hidroximetil celulosa, alcohol polivinílico, polietilenglicol, glicol 400, propilenglicol, hidroximetil celulosa, hidroxpropil-guar, ácido hialurónico e hidroxipropil celulosa) y semejantes. Los aditivos en la formulación pueden incluir, sin limitaciones, cloruro de sodio, bicarbonato de sodio, ácido sórbico, metil parabeno, propil parabeno, clorhexidina, aceite de castor y perborato de sodio.

Las composiciones oftálmicas acuosas (soluciones o suspensiones) generalmente no contienen constituyentes dañinos desde el punto de vista fisiológico y oftálmico. En algunas formas de realización, se usa agua purificada o desionizada agua en la composición. El pH podrá ajustarse agregando cualquier ácido, base o amortiguador para ajustar el pH que sea aceptable para aplicaciones fisiológicas y oftálmicas, dentro de un rango de entre aproximadamente 5,0 y 8,5. Los ejemplos de ácidos aceptables para aplicaciones oftálmicas incluyen los ácidos acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico, clorhídrico y semejantes, y los ejemplos de bases incluyen el hidróxido de sodio, el fosfato de sodio, el borato de sodio, el citrato de sodio, el acetato de sodio, el lactato de sodio, la trometamina, el trishidroximetilamino-metano y semejantes. Las sales y los amortiguadores incluyen citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio, cloruro de amonio y mezclas de las bases y los ácidos mencionados con anterioridad.

En algunas formas de realización, los métodos comprenden preparar o proveer un depósito del agente terapéutico en contacto con la superficie externa del ojo. Un depósito hace referencia a una fuente del agente terapéutico que no es eliminada rápidamente por las lágrimas o por los otros mecanismos de eliminación del ojo. Esto permite que se mantengan concentraciones constantemente elevadas del agente terapéutico en el fluido en la superficie externa del ojo después de realizar una sola aplicación. Sin que se desee limitar la invención a una teoría, se cree que la absorción y la penetración pueden depender de la concentración de la droga disuelta y de la duración del contacto entre el tejido externo y el fluido que contiene la droga. A medida que la droga es eliminada al renovarse el fluido ocular y/o es absorbida en el tejido del ojo, se provee más droga en el fluido ocular renovado desde el depósito por ejemplo, se la disuelve en él. En consecuencia, el uso de un depósito puede facilitar la carga del tejido ocular con agentes terapéuticos más insolubles. En algunas formas de realización, el depósito puede permanecer en su lugar durante ocho horas o más. En algunas

formas de realización, las formas de depósito oftálmicas incluyen, sin limitaciones, suspensiones poliméricas acuosas, ungüentos e insertos sólidos.

En algunas formas de realización, la composición oftálmica es un ungüento o un gel. En algunas formas de realización, la composición oftálmica es un vehículo de administración basado en aceite. En algunas formas de realización, la composición comprende una base de petróleo o de lanolina en la cual se agrega el ingrediente activo, usualmente a razón de entre 0,1 y 2%, y los excipientes. Las bases comunes pueden incluir, sin limitaciones, aceite mineral, vaselina y combinaciones de los anteriores. En algunas formas de realización, el ungüento se aplica como una cinta sobre el párpado inferior.

En algunas formas de realización, la composición oftálmica es un inserto oftálmico. En algunas formas de realización, el inserto oftálmico es un inserto biológico, blando, viscoelástico y biocompatible, que puede ser erosionado por medios biológicos, que es estable al ser esterilizado después de exponerlo a agentes terapéuticos, y/o que es resistente a las infecciones de bacterias provenientes del aire. En algunas formas de realización, el inserto comprende una matriz aceptable para aplicaciones oftálmicas, por ejemplo, una matriz polimérica. La matriz típicamente es polimérica, y el agente terapéutico generalmente se dispersa en ella o se une a ella. En algunas formas de realización, el agente terapéutico puede ser liberado lentamente de la matriz por disolución o debido a la hidrólisis de los enlaces covalentes. En algunas formas de realización, el polímero puede ser erosionado por medios biológicos (es soluble), y a través de su velocidad de disolución puede controlarse la velocidad de liberación del agente terapéutico dispersado en él. En otra forma, la matriz polimérica es un polímero biodegradable que se degrada, por ejemplo, por hidrólisis, para liberar el agente terapéutico unido a ella o dispersado en ella. En otras formas de realización, la matriz y el agente terapéutico pueden estar rodeados con un recubrimiento polimérico adicional, que también permite controlar la liberación. En algunas formas de realización, el inserto comprende un polímero biodegradable, tal como

una policaprolactona (PCL), un copolímero de etileno/acetato de vinilo (EVA), cianoacrilato de polialquilo, poliuretano, un nylon o un poli (dl-láctido-co-glicólido) (PLGA), o un copolímero de cualquiera de éstos. En algunas formas de realización, el agente terapéutico se dispersa en el material de la matriz o se dispersa entre la composición monomérica usada para preparar el material de la matriz, antes de la polimerización. En algunas formas de realización, la cantidad de agente terapéutico es de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50% o de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20%. En otras formas de realización, la matriz polimérica biodegradable o que puede ser erosionada en un ambiente biológico se usa con el objeto de evitar la remoción del inserto una vez usado. A medida que se degrada o se disuelve el polímero biodegradable o que puede ser erosionado en un ambiente biológico, se libera el agente terapéutico.

En otras formas de realización, el inserto oftálmico comprende un polímero, incluyendo, sin limitaciones, los descriptos por Wagh, et al., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", *Asian J. Pharm.*, páginas 12-17 (Enero de 2008), que se incorpora en la presente a modo de referencia en su totalidad. En algunas formas de realización, el inserto comprende un polímero seleccionado entre la polivinilpirrolidona (PVP), un polímero o un copolímero de acrilato o de metacrilato (por ejemplo, la familia de polímeros Eudragit®, de Rohm o Degussa), la hidroximetil celulosa, el ácido poliacrílico, los poli(amidoamina) dendrímeros, el poli(dimetil siloxano), el óxido de polietileno, el poli(láctido-co-glicólido), el poli(2-hidroxietilmetacrilato), el poli(alcohol vinílico) o el poli(fumarato de propileno). En algunas formas de realización, el inserto comprende Gelfoam® R. En algunas formas de realización, el inserto es un conjugado de ácido poliacrílico y cisteína de 450 kDa.

En algunas formas de realización, la composición oftálmica es una película oftálmica. Los polímeros apropiados para estas películas incluyen, sin limitaciones, los descriptos por Wagh, et al., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", *Asian J. Pharm.*, páginas 12-17 (Enero 2008), En algunas

formas de realización, la película es una lente de contacto blanda, tal como las que se preparan con copolímeros de N,N-dietilacrilamida y ácido emtacrílico entrecruzado con dimetacrilato de etileneglicol.

En algunas formas de realización, la composición oftálmica comprende microesferas o nanopartículas. En algunas formas de realización, las microesferas comprenden gelatina. En algunas formas de realización, las microesferas se inyectan en el segmento posterior del ojo, en el espacio croroidal, en la esclera, por vía intravitreal o subretinal. En algunas formas de realización, las microesferas o las nanopartículas comprenden un polímero que incluye, sin limitaciones, los que se describen en Wagh, et al., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", *Asian J. Pharm.*, páginas 12-17 (Enero 2008), que se incorpora en la presente a modo de referencia en su totalidad. En algunas formas de realización, el polímero es quitosán, un ácido policarboxílico, tal como el 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 formas de realización, las microesferas o las nanopartículas comprenden partículas lipídicas sólidas.

En algunas formas de realización, la composición oftálmica comprende una resina de intercambio iónico. En algunas formas de realización, la resina de intercambio iónico es una resina inorgánica de zeolita o una resina orgánica sintética. En algunas formas de realización, la resina de intercambio iónico incluye, sin limitaciones, las que se describen en Wagh, et al., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", *Asian J. Pharm.*, páginas 12-17 (Enero 2008), que se incorpora en la presente a modo de referencia en su totalidad. En algunas formas de realización, la resina de intercambio iónico es un ácido poliacrílico parcialmente neutralizado.

En algunas formas de realización, la composición oftálmica es una suspensión polimérica acuosa. En algunas formas de realización, el agente

terapéutico o el agente para suspender el polímero se suspenden en un medio acuoso. En algunas formas de realización, las suspensiones poliméricas acuosas pueden formularse de manera que retengan una viscosidad idéntica o sustancialmente idéntica a la que presentaba el ojo antes de la administración. En algunas formas de realización, puede formulárselas de modo que haya una gelificación incrementada al ocurrir el contacto con el fluido lacrimal.

En la invención también se provee una formulación farmacéutica para una aplicación tópica sobre la piel, que comprende una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de la invención o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

En algunas formas de realización, la formulación farmacéutica comprende una emulsión de aceite en agua y
una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de la invención o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

En algunas formas de realización, la emulsión comprende agua, un componente oleoso y un componente emulsionante.

Como se lo usa en la presente, el término "componente emulsionante", en un aspecto, hace referencia a una sustancia o a mezclas de sustancias que mantienen un elemento o una partícula en suspensión en un medio fluido. En algunas formas de realización, el componente emulsionante permite que una fase oleosa forme una emulsión al combinarla con agua. En algunas formas de realización, el componente emulsionante hace referencia a uno o más agentes tensioactivos no iónicos.

En algunas formas de realización, el componente oleoso está presente en una cantidad de entre aproximadamente 10% y aproximadamente 40% en peso de la formulación.

En algunas formas de realización, el componente oleoso comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre vaselinas, alcoholes grasos, aceites minerales, triglicéridos y aceites de silicona.

En algunas formas de realización, el componente oleoso comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre la vaselina blanca, el alcohol cetílico, el alcohol estearílico, el aceite mineral liviano, los triglicéridos de cadena mediana y la dimeticona.

En algunas formas de realización, el componente oleoso comprende un componente que es un agente oclusivo.

En algunas formas de realización, el componente que es un agente oclusivo está presente en una cantidad de entre aproximadamente 2% y aproximadamente 15% en peso de la formulación.

Como se lo usa en la presente, el término "componente que es un agente oclusivo" hace referencia a un agente hidrofóbico o a mezclas de agentes hidrofóbicos que forman una película oclusiva sobre la piel que reduce la pérdida transepidérmica de agua (TEWL) al impedir la evaporación del agua desde el estrato córneo.

En algunas formas de realización, el componente que es un agente oclusivo comprende una o más sustancias seleccionadas entre ácidos grasos (por ejemplo, ácido lanolínico), alcoholes grasos (por ejemplo, alcohol lanolínico), ceras y aceites hidrocarbonados (por ejemplo, vaselina), alcoholes polihídricos (por ejemplo, propilenglicol), siliconas (por ejemplo, dimeticona), esteroles (por ejemplo, colesterol), grasas vegetales o animales (por ejemplo, manteca de cacao), cera vegetal (por ejemplo, cera de Carnauba) y ceras estéricas (por ejemplo, cera de abeja).

En algunas formas de realización, el componente que es un agente oclusivo comprende una o más sustancias seleccionadas entre los alcoholes de ácidos grasos de lanolina, el alcohol lanolínico, la vaselina, el propilenglicol, la dimeticona, el colesterol, la manteca de cacao, la cera de Carnauba y la cera de abeja.

En algunas formas de realización, el componente que es un agente oclusivo comprende vaselina.

En algunas formas de realización, el componente que es un agente oclusivo comprende vaselina blanca.

En algunas formas de realización, el componente oleoso comprende un componente que es un agente endurecedor.

En algunas formas de realización, el componente que es un agente endurecedor está presente en una cantidad de entre aproximadamente 2% y aproximadamente 8% en peso de la formulación.

Como se lo usa en la presente, el término "componente que es un agente endurecedor" hace referencia a una sustancia o a una mezcla de sustancias que incrementan la viscosidad y/o la consistencia de la formulación o que mejoran la reología de la formulación.

En algunas formas de realización, el componente que es un agente endurecedor comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre alcoholes grasos.

En algunas formas de realización, el componente que es un agente endurecedor comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre alcoholes grasos C_{12-20}.

En algunas formas de realización, el componente que es un agente endurecedor una o más sustancias seleccionadas independientemente entre alcoholes grasos C_{16-18}.

En algunas formas de realización, el componente que es un agente endurecedor comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre alcohol cetílico y alcohol estearílico.

En algunas formas de realización, el componente oleoso comprende un componente emoliente.

En algunas formas de realización, el componente emoliente está presente en una cantidad de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% en peso de la formulación.

Como se lo usa en la presente, el término "componente emoliente" hace referencia a un agente que ablanda o suaviza la piel o que suaviza una superficie interna irritada.

En algunas formas de realización, el componente emoliente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre aceites minerales y triglicéridos.

En algunas formas de realización, el componente emoliente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre el aceite mineral liviano y los triglicéridos de cadena mediana.

En algunas formas de realización, el componente emoliente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre el aceite mineral liviano, los triglicéridos de cadena mediana y la dimeticona.

En algunas formas de realización, el agua está presente en una cantidad de entre aproximadamente 35% y aproximadamente 65% en peso de la formulación.

En algunas formas de realización, el componente emulsionante está presente en una cantidad de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 9% en peso de la formulación.

En algunas formas de realización, el componente emulsionante comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre ésteres grasos de glicerilo y ésteres grasos de sorbitán.

En algunas formas de realización, el componente emulsionante comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre estearato de glicerilo y polisorbato 20.

En algunas formas de realización, la formulación farmacéutica también comprende un componente que es un agente estabilizador.

En algunas formas de realización, el componente que es un agente estabilizador está presente en una cantidad de entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 5% en peso de la formulación.

Como se lo usa en la presente, el término "componente que es un agente estabilizador" hace referencia a una sustancia o una mezcla de sustancias que mejoran la estabilidad de la formulación farmacéutica y/o la compatibilidad entre los componentes en la formulación. En algunas formas de realización, el componente que es un agente estabilizador impide la aglomeración de la emulsión y estabiliza las gotas en la emulsión de aceite en agua.

En algunas formas de realización, el componente que es un agente estabilizador comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre polisacáridos.

En algunas formas de realización, el componente que es un agente estabilizador comprende goma xantana.

En algunas formas de realización, la formulación farmacéutica también comprende un componente solvente.

En algunas formas de realización, el componente solvente está presente en una cantidad de entre aproximadamente 10% y aproximadamente 35% en peso de la formulación.

Como se lo usa en la presente, el término "componente solvente" hace referencia a una sustancia líquida o una mezcla de sustancias líquidas capaces de disolver un compuesto de la invención u otras sustancias en la formulación. En algunas formas de realización, el componente solvente es una sustancia líquida o una mezcla de sustancias líquidas donde un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, tiene una solubilidad razonable.

En algunas formas de realización, el componente solvente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre alquilenglicoles y polialquilenglicoles.

En algunas formas de realización, el componente solvente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre propilenglicol y polietilenglicol.

En algunas formas de realización, el compuesto de la invención está presente en una cantidad de entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 2,0% en peso de la formulación, con relación a la base libre.

En algunas formas de realización, el compuesto de la invención está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5% en peso de la formulación, con relación a la base libre.

En algunas formas de realización, el compuesto de la invención está presente en una cantidad de aproximadamente 1% en peso de la formulación, con relación a la base libre.

En algunas formas de realización, el compuesto de la invención está presente en una cantidad de aproximadamente 1,5% en peso de la formulación, con relación a la base libre.

En algunas formas de realización, el compuesto de la invención está presente en una cantidad seleccionada entre aproximadamente 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 09, 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, con relación a la base libre.

En algunas formas de realización, la formulación farmacéutica comprende agua, un componente oleoso, un componente emulsionante, un componente solvente, un componente que es un agente estabilizador y entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 2,0% de un compuesto de la invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, respecto del peso de la formulación, con relación a la base libre.

En algunas formas de realización, la formulación farmacéutica comprende

entre aproximadamente 35% y aproximadamente 65% de agua, con relación al peso de la formulación;

entre aproximadamente 10% y aproximadamente 40% de un componente oleoso, con relación al peso de la formulación;

entre aproximadamente 1% y aproximadamente 9% de un componente emulsionante, con relación al peso de la formulación;

entre aproximadamente 10% y aproximadamente 35% de un componente solvente, con relación al peso de la formulación;

entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 5% de un componente que es un agente estabilizador, con relación al peso de la formulación; y

entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 2,0% de un compuesto de la invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, respecto del peso de la formulación, con relación a la base libre.

En algunas formas de realización,

el componente oleoso comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre vaselinas, alcoholes grasos, aceites minerales, triglicéridos y dimeticonas;

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

el componente solvente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre alquilenglicoles y polialquilenglicoles; y

el componente que es un agente estabilizador comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre polisacáridos.

En algunas formas de realización,

el componente oleoso comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre vaselina blanca, alcohol cetílico, alcohol estearílico, aceite mineral liviano, triglicéridos de cadena mediana y dimeticona;

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

el componente solvente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre propilenglicol y polietilenglicol; y

el componente que es un agente estabilizador comprende goma xantana.

En algunas formas de realización, la formulación farmacéutica comprende entre aproximadamente 35% y aproximadamente 65% de agua, con relación al peso de la formulación;

entre aproximadamente 2% y aproximadamente 15% de un componente que es un agente oclusivo, con relación al peso de la formulación;

entre aproximadamente 2% y aproximadamente 8% de un componente que es un agente endurecedor, con relación al peso de la formulación;

entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% de un componente emoliente, con relación al peso de la formulación;

entre aproximadamente 1% y aproximadamente 9% de un componente emulsionante, con relación al peso de la formulación;

entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 5% de un componente que es un agente estabilizador, con relación al peso de la formulación;

entre aproximadamente 10% y aproximadamente 35% de un componente solvente, con relación al peso de la formulación; y

entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 2,0% de un compuesto de la invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, respecto del peso de la formulación, con relación a la base libre.

En algunas formas de realización,

el componente que es un agente oclusivo comprende una vaselina;

el componente que es un agente endurecedor comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre uno o más alcoholes grasos;

el componente emoliente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre aceites minerales y triglicéridos;

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

el componente que es un agente estabilizador comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre polisacáridos; y

el componente solvente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre alquilenglicoles y polialquilenglicoles.

En algunas formas de realización,

el componente que es un agente oclusivo comprende vaselina blanca;

el componente que es un agente endurecedor comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre alcohol cetílico y alcohol estearílico;
el componente emoliente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre aceite mineral liviano, triglicéridos de cadena mediana y dimeticona;
el componente emulsionante comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre estearato de glicerilo y polisorbato 20;
el componente que es un agente estabilizador comprende goma xantana; y
el componente solvente comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre propilenglicol y polietilenglicol.

En algunas formas de realización, la formulación farmacéutica también comprende un componente que es un preservante antimicrobiano.

En algunas formas de realización, el componente que es un preservante antimicrobiano está presente en una cantidad de entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 3% en peso de la formulación.

Como se la usa en la presente, la frase "componente que es un preservante antimicrobiano" hace referencia a una sustancia o una mezcla de sustancias que inhiben el crecimiento de microbios en la formulación.

En algunas formas de realización, el componente que es un preservante antimicrobiano comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre alquil parabenos y fenoxietanol.

En algunas formas de realización, el componente que es un preservante antimicrobiano comprende una o más sustancias seleccionadas independientemente entre metil parabeno, propil parabeno y fenoxietanol.

En algunas formas de realización, la formulación farmacéutica también comprende un componente que es un agente quelante.

Como se la usa en la presente, la frase "componente que es un agente quelante" hace referencia a un compuesto o a mezclas de compuestos que tienen la capacidad de unirse fuertemente a los iones metálicos.

En algunas formas de realización, el componente que es un agente quelante comprende edetato de disodio.

Como se lo usa en la presente, el "% en peso de la formulación" hace referencia a la concentración porcentual del componente en la formulación, sobre una base de peso/peso. Por ejemplo, % p/p del componente A = [(masa del componente A)/(masa total de la formulación)] x 100.

Como se lo usa en la presente, el "% en peso de la formulación, con relación a la base libre, de un compuesto de la invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable de este" denota que el % p/p se calcula sobre la base del peso de la base libre del compuesto de la invención en la formulación total.

En algunas formas de realización, los componentes están presentes exactamente en los rangos especificados (por ejemplo, el término "aproximadamente" no está presente). En algunas formas de realización, "aproximadamente" denota más o menos 10% del valor.

Como ha de apreciarse, algunos de los componentes de as formulaciones farmacéuticas que se describen en la presente pueden poseer varias funciones. Por ejemplo, una sustancia dada puede actuar como un componente que es un agente emulsionante y un agente estabilizador. En algunos de estos casos, la función de un componente dado puede considerarse singular, aun cuando sus propiedades puedan conferirle una funcionalidad múltiple. En algunas formas de realización, cada componente de la formulación comprende distintas sustancias o mezclas de sustancias.

Como se lo usa en la presente, el término "componente" hace referencia a una sustancia o a una mezcla de sustancias.

Como se lo usa en la presente, el término "ácido graso" hace referencia a un ácido alifático que está saturado o no saturado. En algunas formas de realización, el ácido graso está en una mezcla de distintos ácidos grasos. En algunas formas de realización, el ácido graso tiene entre aproximadamente ocho y

aproximadamente treinta átomos en promedio. En algunas formas de realización, el ácido graso tiene aproximadamente entre 12 y 20, 14-20 o 16-18 carbonos en promedio. Los ácidos grasos apropiados incluyen, sin limitaciones, el ácido cetílico, el ácido esteárico, el ácido láurico, el ácido mirístico, el ácido erúcico, el ácido palmítico, el ácido palmitoleico, el ácido cáprico, el ácido caprílico, el ácido oleico, el ácido linoleico, el ácido linolénico, el ácido hidroxiesteárico, el ácido 12-hidroxiesteárico, el ácido cetoesteárico, el ácido isoesteárico, el ácido sesquioleico, el ácido sesqui-9-octadecanoico, el ácido sesquiisooctadecanoico, el ácido behénico, el ácido isobehénico y el ácido araquidónico, o mezclas de éstos.

Como se lo usa en la presente, el término "alcohol graso" hace referencia a un alcohol alifático que está saturado o no saturado. En algunas formas de realización, el alcohol graso está en una mezcla de distintos alcoholes grasos. En algunas formas de realización, el alcohol graso tiene entre aproximadamente 12 y aproximadamente 20, entre aproximadamente 14 y aproximadamente 20 o entre aproximadamente 16 y aproximadamente 18 carbonos en promedio. Los alcoholes grasos apropiados incluyen, sin limitaciones, el alcohol estearílico, el alcohol laurílico, el alcohol palmitílico, el alcohol cetílico, el alcohol caprílico, el alcohol caprilílco, el alcohol oleílico, el alcohol linolenílico, el alcohol araquidonílico, el alcohol behenílico, el alcohol isobehenílico, el alcohol selaquílico, el alcohol quimílico y el alcohol linoleílico, o mezclas de éstos.

Como se lo usa en la presente, el término "polialquilenglicol", empleado solo o en combinación con otros términos, hace referencia a un polímero que contiene unidades monoméricas de oxialquileno o a un copolímero de distintas unidades monoméricas de oxialquileno, donde el grupo alquileno tiene entre 2 y 6, entre 2 y 4 o entre 2 y 3 átomos de carbono. Como se lo usa en la presente, el término "oxialquileno", solo o en combinación con otros términos, hace referencia a un grupo de fórmula -O-alquileno-. En algunas formas de realización, el polialquilenglicol es polietilenglicol.

Como se lo usa en la presente, el término "éster graso de sorbitán" incluye productos derivados de sorbitán o de sorbitol y ácidos grasos, y opcionalmente unidades de poli(etilenglicol), incluyendo ésteres de sorbitán y ésteres de sorbitán polietoxilados. En algunas formas de realización, el éster graso de sorbitán es un éster de sorbitán polietoxilado.

Como se lo usa en la presente, el término "éster de sorbitán" hace referencia a un compuesto o una mezcla de compuestos derivados de la esterificación de sorbitol y al menos un ácido graso. Los ácidos grasos útiles para obtener los ésteres de sorbitán incluyen, sin limitaciones, los que se describen en la presente. Los ésteres de sorbitán apropiados incluyen, sin limitaciones, los de la serie Span™ (disponible en Uniqema), que incluye Span 20 (monolaurato de sorbitán), 40 (monopalmitato de sorbitán), 60 (monoestearato de sorbitán), 65 (triestearato de sorbitán), 80 (monooleato de sorbitán) y 85 (trioleato de sorbitán). Otros ésteres de sorbitán apropiados incluyen los que se detallan en R. C. Rowe y P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5ª edición., que se incorpora en la presente a modo de referencia en su totalidad.

Como se lo usa en la presente, el término "éster de sorbitán polietoxilado" hace referencia a un compuesto o una mezcla de compuestos derivados de la etoxilación de un éster de sorbitán. La porción de polioxetileno del compuesto puede estar entre la porción del éster graso y la porción del sorbitán. Como se lo usa en la presente, el término "éster de sorbitán" hace referencia a un compuesto o una mezcla de compuestos derivados de la esterificación de sorbitol y al menos un ácido graso. Los ácidos grasos útiles para obtener los ésteres de sorbitán polietoxilados incluyen, sin limitaciones, los que se describen en la presente. En algunas formas de realización, la porción de polioxietileno del compuesto o de la mezcla tiene entre aproximadamente 2 y aproximadamente 200 unidades de oxietileno. En algunas formas de realización, la porción de polioxietileno del compuesto o de la mezcla tiene entre aproximadamente 2 y aproximadamente 100 unidades de oxietileno. En algunas formas de realización, la porción de

polioxietileno del compuesto o de la mezcla tiene entre aproximadamente 4 y aproximadamente 80 unidades de oxietileno. En algunas formas de realización, la porción de polioxietileno del compuesto o de la mezcla tiene entre aproximadamente 4 y aproximadamente 40 unidades de oxietileno. En algunas formas de realización, la porción de polioxietileno del compuesto o de la mezcla tiene entre aproximadamente 4 y aproximadamente 20 unidades de oxietileno. Los ésteres de sorbitán polietoxilados apropiados incluyen, sin limitaciones los de la serie Tween™ (disponible en Uniqema), que incluye Tween 20 (POE(20), monolaurato de sorbitán), 21 (POE(4) , monolaurato de sorbitán), 40 (POE(20), monopalmitato de sorbitán), 60 (POE(20), monoestearato de sorbitán), 60K (POE(20), monoestearato de sorbitán), 61 (POE(4), monoestearato de sorbitán), 65 (POE(20), triestearato de sorbitán), 80 (POE(20), monooleato de sorbitán), 80K (POE(20), monooleato de sorbitán), 81 (POE(5), monooleato de sorbitán) y 85 (POE(20), trioleato de sorbitán). Como se la usa en la presente, la abreviatura "POE" representa un polioxietileno. El valor posterior a la abreviatura hace referencia a la cantidad de unidades repetidas de oxietileno en el compuesto. Otros ésteres de sorbitán polietoxilados apropiados incluyen los ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitán que se detallan en R. C. Rowe y P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5ª edición., que se incorpora en la presente a modo de referencia en su totalidad. En algunas formas de realización, el éster de sorbitán polietoxilado es un polisorbato. En algunas formas de realización, el éster de sorbitán polietoxilado es polisorbato 20.

Como se lo usa en la presente, el término "ésteres grasos de glicerilo" hace referencia a mono, di o triglicéridos de ácidos grasos. Los ésteres grasos de glicerilo pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos de ácido sulfónico o con sales farmacéuticamente aceptables de éstos. Los ácidos grasos apropiados para obtener los ácidos grasos de glicerilo incluyen, sin limitaciones, los que se describen en la presente. En algunas formas de realización, el éster graso de glicerilo es un monoglicérido de un ácido graso que tiene entre 12 y 18 átomos de

carbono. En algunas formas de realización, el éster graso de glicerilo es estearato de glicerilo.

Como se lo usa en la presente, el término "triglicéridos" hace referencia a triglicéridos de ácidos grasos. En algunas formas de realización, el triglicérido es un triglicérido de cadena mediana.

Como se lo usa en la presente, el término "alquilenglicol" hace referencia a un grupo de fórmula -O-alquileno-, donde el grupo alquileno tiene entre 2 y 6, entre 2 y 4 o entre 2 y 3 átomos de carbono. En algunas formas de realización, el alquilenglicol es propilenglicol (1,2-propanodiol).

Como se lo usa en la presente, el término "polietilenglicol" hace referencia a un polímero que contiene unidades monoméricas de etilenglicol de fórmula -O-CH_2-CH_2-. Los polietilenglicoles apropiados pueden tener un grupo hidroxilo libre en cada extremo de la molécula del polímero, o bien pueden tener uno o más grupos hidroxilo eterificado con un alquilo inferior, por ejemplo, un grupo metilo. También son apropiados los derivados de polietilenglicoles que tienen grupos carboxilo esterificables. Los polietilenglicoles útiles en la presente invención pueden ser polímeros con cadenas de cualquier longitud o con cualquier peso molecular, y pueden incluir ramificaciones. En algunas formas de realización, el peso molecular promedio del polietilenglicol es de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 9000. En algunas formas de realización, el peso molecular promedio del polietilenglicol es de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 5000. En algunas formas de realización, el peso molecular promedio del polietilenglicol es de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 900. En algunas formas de realización, el peso molecular promedio del polietilenglicol es de aproximadamente 400. Los polietilenglicoles apropiados incluyen, sin limitaciones polietilenglicol-200, polietilenglicol-300, polietilenglicol-400, polietilenglicol-600 y polietilenglicol-900. El valor posterior al guión en el nombre hace referencia al peso molecular promedio del polímero.

Las formulaciones cremosas de aceite en agua pueden sintetizarse usando un mezclador de cabeza con álabes capaces de efectuar agitaciones intensas y suaves. Por ejemplo, en algunas formas de realización, la formulación puede sintetizarse de acuerdo con el procedimiento que se detalla a continuación.

1. Puede prepararse una fase preservante antimicrobiana mezclando al menos una porción del componente que es un preservante antimicrobiano con una porción de un componente solvente.

2. Luego se prepara una fase que es un agente estabilizador mezclando un componente que es un agente estabilizador con una porción del componente solvente.

3. Luego se prepara una fase oleosa mezclando un componente emoliente, un componente emulsionante, un componente que es un agente oclusivo y un componente que es un agente endurecedor. La fase oleosa se calienta a 70-80°C para fundirla y formar una mezcla uniforme.

4. Después se prepara una fase acuosa mezclando agua purificada, el resto del componente solvente y un componente que es un agente quelante. La fase se calienta a 70-80°C.

5. La fase acuosa del paso 4, la fase preservante antimicrobiana del paso 1 y el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, se combinan para formar una mezcla.

6. Luego se agrega la fase que es el agente estabilizador del paso 2 a la mezcla del paso 5.

7. Posteriormente se combina la fase oleosa del paso 3 con la mezcla del paso 6, por medio de una mezcla bajo agitación intensa, para formar una emulsión.

8. Finalmente, puede agregarse un componente adicional que es un preservante antimicrobiano a la emulsión del paso 7. Se continúa con la mezcla y luego se enfría el producto mientras se lo mezcla con agitación suave.

Síntesis

Los compuestos de la invención, incluyendo sus sales y N-óxidos, pueden prepararse usando técnicas de síntesis orgánica conocidas, y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de muchas rutas de síntesis posibles.

Las reacciones para preparar compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en solventes apropiados que pueden ser seleccionados fácilmente por aquellos versados en la técnica de la síntesis orgánica. Los solventes apropiados pueden ser sustancialmente inertes respecto de las materias primas (reactivos), los intermediarios o los productos a las temperaturas a las cuales se llevan a cabo las reacciones, es decir, a temperaturas que pueden variar dentro del rango entre la temperatura de congelación del solvente y el punto de ebullición del solvente. Una reacción determinada puede llevarse a cabo en un solvente o en una mezcla de más de un solvente. Aquél versado en la técnica puede seleccionar los solventes apropiados para un paso de reacción en particular dependiendo de dicho paso de reacción en particular.

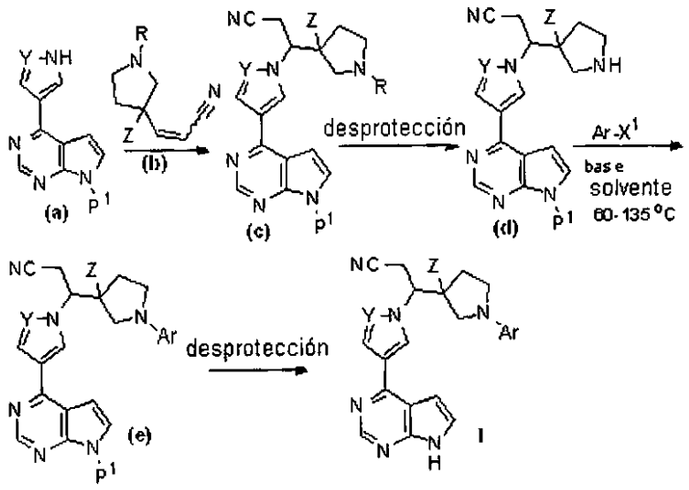
La preparación de los compuestos de la invención puede incluir la protección y la desprotección de diferentes grupos químicos. Aquellos versados en la técnica pueden determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados. Puede hallarse la química de grupos protectores, por ejemplo, en Wuts y Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4° edición, John Wiley & Sons: Nueva Jersey (2007), que se incorpora por completo en la presente a modo de referencia.

Las reacciones pueden monitorearse de acuerdo con cualquiera de los métodos apropiados conocidos en la técnica. Por ejemplo, puede monitorearse la formación de producto usando medios espectroscópicos, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, de ^{1}H o ^{13}C) espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), o espectrometría de masa, o por métodos cromatográficos, como por ejemplo, cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC) o cromatografía en capa delgada (TLC).

Los compuestos de fórmula I donde X es ciano, pueden prepararse con métodos análogos al que se ilustra en el esquema I. De esta manera, se hace reaccionar una pirazol-4-il-pirrolo[2,3-d]pirimidina o una pirrol-3-il-pirrolo[2,3-d]pirimidina protegida de fórmula (a) con un alqueno protegido de fórmula (b) en una adición de Michael, en presencia de un agente de unión. Los grupos protectores P^1 y R pueden ser cualquier grupo protector apropiado, incluyendo, sin limitaciones, los grupos protectores para aminas que se describen en Wuts y Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, John Wiley & Sons: Nueva Jersey, páginas 696-887 (y en particular, las páginas 872-887) (2007), que se incorpora en la presente a modo de referencia en su totalidad. En algunas formas de realización, P^1 es 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM). En algunas formas de realización, el grupo protector R es uno que puede eliminarse selectivamente en presencia del grupo protector P^1. En algunas formas de realización, el grupo protector R es t-butoxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (Cbz). El agente de unión podrá ser cualquier agente de unión apropiado que sea útil para una adición de Michael, incluyendo, sin limitaciones, un haluro de tetraalquilamonio, un hidróxido de tetraalquilamonio, una guanidina, una amidina, un hidróxido, un alcóxido, un silicato, un fosfato de un metal alcalino, un óxido, una amina terciaria, un carbonato de un metal alcalino, un bicarbonato de un metal alcalino, un hidrógeno fosfato de un metal alcalino, una fosfina o una sal de un metal alcalino de un ácido carboxílico. En algunas formas de realización, el agente de unión es tetrametil guanidina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabiciclo(4.3.0)non-5-eno, 1,4-diazabiciclo(2.2.2)octano, hidróxido de ter-butil amonio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, fosfato de tripotasio, silicato de sodio, óxido de calcio, trietilamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidrógeno fosfato de potasio, trifenil fosfina, trietil fosfina, acetato de potasio o acrilato de potasio. En algunas formas de realización, el agente de unión es 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). La adición de Michael de los

compuestos de las fórmulas (a) y (b) puede efectuarse en un solvente apropiado (por ejemplo, acetonitrilo).

Esquema I

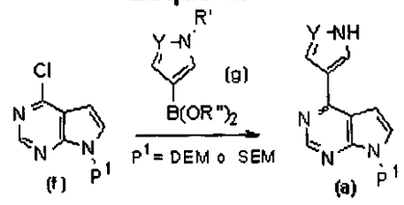


Posteriormente, el producto de la adición de Michael (c) puede desprotegerse para eliminar el grupo protector R, de modo de formar la base de pirrolidina (d). Por ejemplo, cuando R es BOC, el grupo protector puede eliminarse por medio de un tratamiento con HCl en dioxano, mientras que cuando R es Cbz, el grupo protector puede eliminarse bajo condiciones de hidrogenación (por ejemplo, con hidrógeno gaseoso en presencia de 10% de paladio sobre carbón). Después, la base de pirrolidina (d) puede hacerse reaccionar con una unidad aromática de fórmula Ar-X^1 para formar la aril-pirrolidina de fórmula (e). Los grupos salientes apropiados para X^1, incluyen, sin limitaciones, cloro, bromo, fluoro, -OSO_2CF_3 y tiol (SH). La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base (tal como una amina terciaria, por ejemplo, diisopropiletilamina), en un solvente, tal como N-metilpirrolidona (NMP), dioxano o etanol (EtOH), a una temperatura elevada (por ejemplo, de entre 60 y 135°C). Luego puede desprotegerse el compuesto de fórmula (e) para obtener el compuesto de fórmula I.

Los compuestos de fórmula (a) pueden prepararse con métodos análogos al que se ilustra en el esquema II. De esta manera, se lleva a cabo la unión de Suzuki de una 4-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidina protegida de fórmula (f) (donde R" es hidrógeno, alquilo o dos R" unidos al oxígeno y a átomos de boro, para formar un

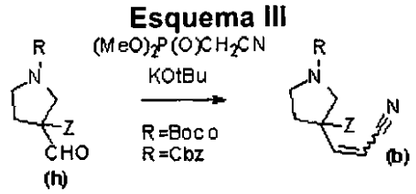
anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, tal como un anillo de pinacol) con un ácido o un éster pirrol-3-il o pirazol-4-il borónico protegido o no protegido de fórmula (g) (por ejemplo, donde R' es H o un grupo protector), en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) o tetrakis(tri(o-tolilfosfina))paladio(0)), y con una base (por ejemplo, carbonato de potasio), para obtener el material de partida deseado de fórmula (a) (véase, por ejemplo, el ejemplo 65 de US 20070135461, que se incorpora en la presente a modo de referencia en su totalidad). El éster o el ácido pirrol-3-il o pirazol-4-il borónico pueden protegerse con cualquier grupo protector apropiado. De manera similar, el grupo protector P^1 puede ser cualquier grupo protector apropiado (por ejemplo, dietoximetilo (DEM) o 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM)).

Esquema II



El alqueno de fórmula (b) puede prepararse por medio de la reacción del aldehído de pirrolidina de fórmula (h) con un reactivo de Horner-Wadsworth-Emmons, como se ilustra en el esquema III. El grupo protector R puede ser cualquiera de los grupos protectores que se resumieron con anterioridad (por ejemplo, BOC o Cbz).

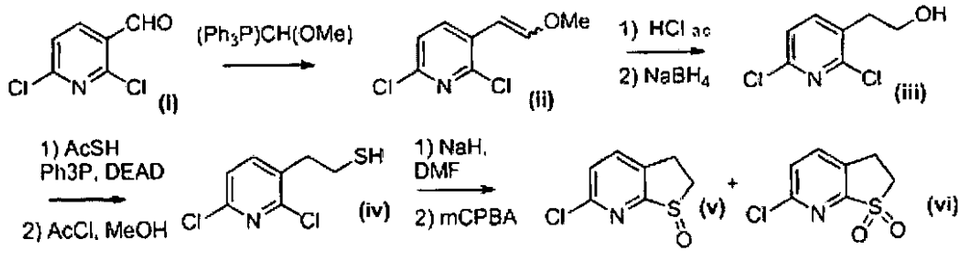
Esquema III



Los compuestos Ar-X^1 pueden prepararse con métodos conocidos en la técnica. Los compuestos donde Ar es un grupo heterocicloalquil(hetero)arilo fusionado con una unidad de S-oxo o S,S-dioxo tioéter (v) o (vi) pueden prepararse con métodos análogos al que se ilustra en el esquema IV. De esta manera, se hace reaccionar una unidad apropiada de di-cloro(hetero)arilaldehído

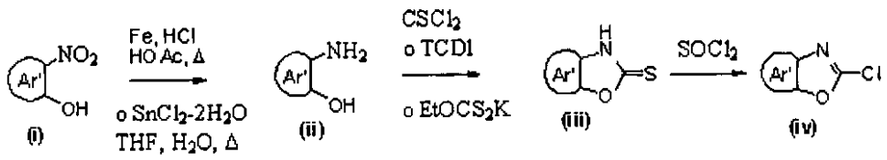
(por ejemplo, un compuesto de fórmula (i)) con un reactivo de Wittig para obtener una unidad de β-metoxialquenilo (por ejemplo, un compuesto de fórmula (ii)), que luego puede hidrolizarse y reducirse para obtener una unidad de β-hidroxietano (por ejemplo, un compuesto de fórmula (iii)). Después, el grupo hidroxilo en la unidad de β-hidroxietano puede convertirse en un grupo tiol (por ejemplo, un compuesto de fórmula (iv) y ciclarse para formar un tioéter. Luego puede oxidarse el tioéter usando un agente oxidante apropiado (por ejemplo, ácido m-cloroperbenzoico, mCPBA) para obtener el S-oxotioéter (por ejemplo, un compuesto de fórmula (v)) y el S,S-dioxotioéter (por ejemplo, un compuesto de fórmula (vi)).

Esquema IV



Determinados compuestos de fórmula Ar-X^1 donde Ar es un compuesto de heteroarilo o ariloxazol fusionado pueden prepararse con métodos análogos al que se ilustra en el esquema V. De esta manera, se reduce una unidad de 1-nitro-2-hidroxilarilo o heteroarilo de fórmula (i) para obtener una unidad de 1-amino-2-hidroxilarilo o heteroarilo de fórmula (ii), que puede ciclarse para obtener el compuesto de benzo[d]oxazol-2(3H)-tiona de fórmula (iii). Determinados compuestos de fórmula (iii) pueden hacerse reaccionar posteriormente para obtener el compuesto de 2-cloro oxazol fusionado de fórmula (iv).

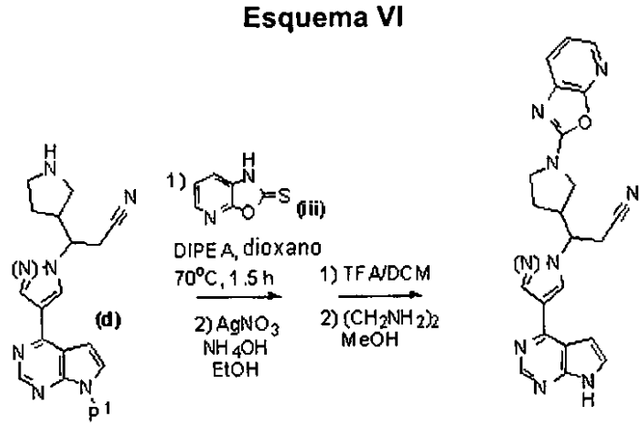
Esquema V



En algunos casos, el compuesto de fórmula (iii) puede hacerse reaccionar directamente con el compuesto de fórmula (d) del esquema I, de acuerdo con

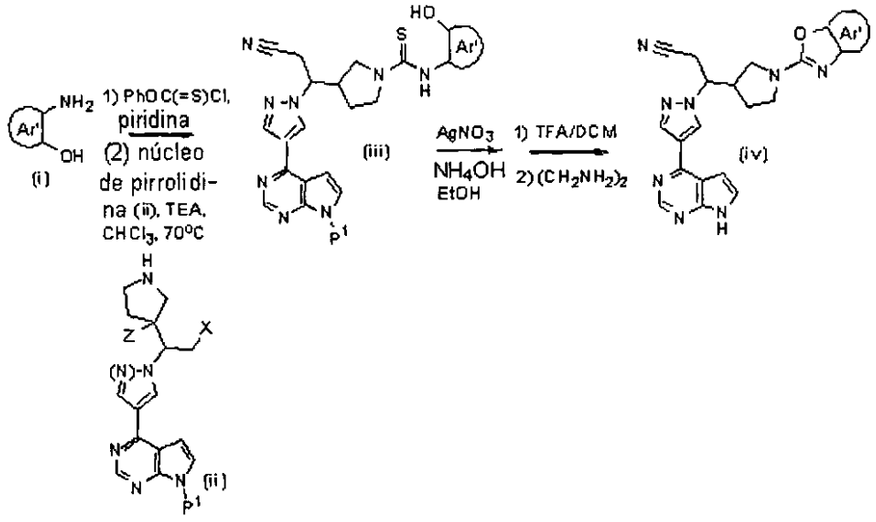
métodos análogos al que se ilustra en el esquema VI. De esta manera, el compuesto de fórmula (d) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (iii) en presencia de una base, tal como una amina terciaria (por ejemplo, diisopropiletilamina) y un solvente (por ejemplo, dioxano), a una temperatura elevada (por ejemplo, 70°C), a lo que sigue un tratamiento con nitrato de plata, en presencia de hidróxido de amonio y etanol, y la desprotección, para formar el compuesto deseado.

Esquema VI



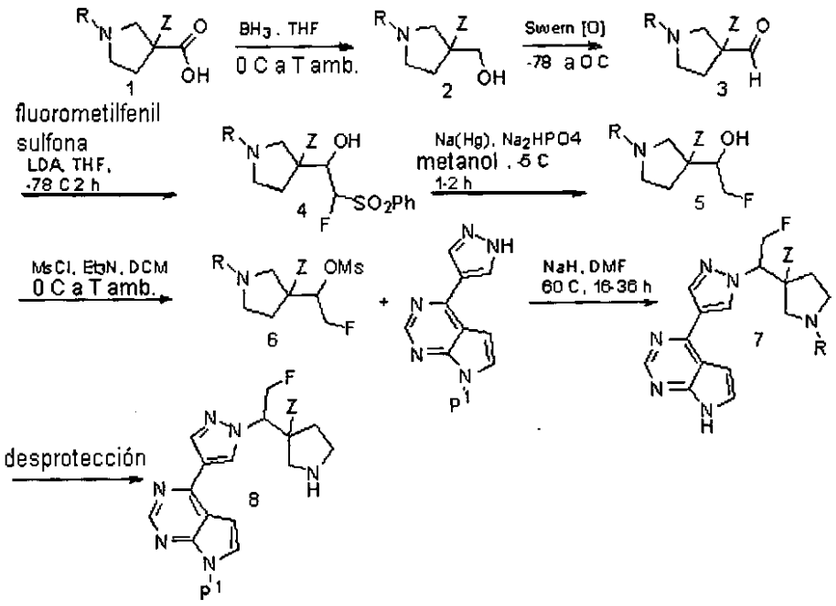
Como alternativa, los compuestos de fórmula Ar-X^1 donde Ar es un compuesto de compuesto de heteroaril o aril-oxazol fusionado pueden prepararse con métodos análogos al que se ilustra en el esquema VII. De esta manera, el compuesto de fórmula (i) se hace reaccionar con clorotionocarbonato de fenilo y piridina, a lo que sigue una reacción con una pirrolidina con una estructura nuclear de fórmula (ii), para obtener el compuesto de fórmula (iii). Después, el compuesto de fórmula (iii) puede ciclarse y desprotegerse para obtener el compuesto deseado de fórmula (iv).

Esquema VII

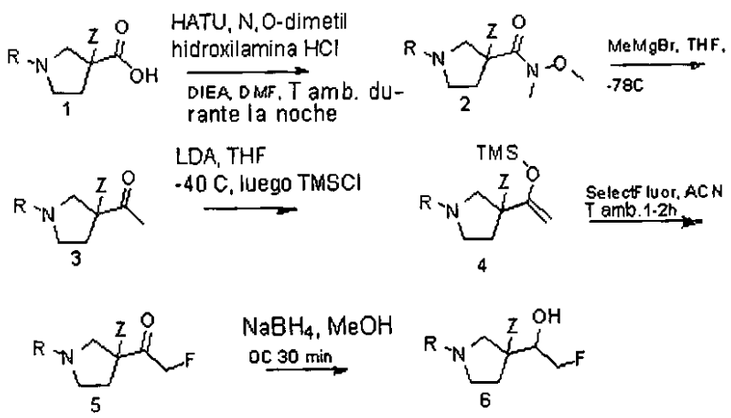


El compuesto de fórmula I donde X es fluoro puede prepararse con los métodos que se ilustran en el esquema VIII. De esta manera, se reduce una 3-carboxipirrolidina (R es un grupo protector) protegida de fórmula 1 para obtener un derivado de metilol de fórmula 2. Luego puede oxidarse el derivado de metilol por medio de un procedimiento de oxidación de Swern para obtener el aldehído de fórmula 3. Después, el aldehído puede hacerse reaccionar con flurometilfenil sulfota, en presencia de diisopropilamida de litio (LDA), para obtener el compuesto de fórmula 4. Posteriormente, el compuesto de fórmula 4 puede hacerse reaccionar para eliminar el grupo $-SO_2Ph$, de manera de obtener el compuesto de hidroxilo de fórmula 5. El grupo hidroxilo del compuesto de fórmula 5 puede convertirse en un grupo mesilato (el compuesto de fórmula 6), que luego puede hacerse reaccionar con un compuesto de pirrolo[2,3-d]pirimidina protegida para obtener el compuesto de fórmula 7. Luego puede desprotegerse el compuesto de fórmula 7 para obtener una base de pirrolidina de fórmula 8. Luego puede sustituirse 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 por el compuesto de fórmula 8 para obtener el compuesto de fórmula I deseado. Como alternativa, el compuesto de hidroxilo de fórmula 5 del esquema VIII puede prepararse con el proceso que se ilustra en el esquema IX.

Esquema VIII



Esquema IX



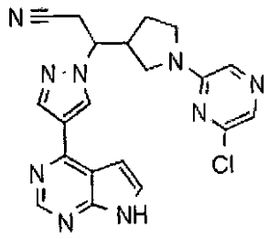
En los ejemplos se detallan otras rutas para obtener los compuestos de fórmula I. Los ejemplos tienen por objeto describir la invención con mayor detalle. Los ejemplos se ofrecen para propósitos ilustrativos y no han de limitar la invención de modo alguno. Aquellos versados en la técnica han de poder reconocer una variedad de parámetros no críticos que podrán ser cambiados o modificados para obtener esencialmente los mismos resultados.

EJEMPLOS

A lo largo del texto se usan las siguientes abreviaturas: 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 (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio), THF (tetrahidrofurano), LCMS (cromatografía líquida-espectrometría de masa), MS (espectrometría de masa), HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), LC (cromatografía líquida), TMS (trimetilsililo), MeCN o ACN (acetonitrilo), IPA (isopropanol), EtOAc (acetato de etilo), DMSO (sulfóxido de dimetilo), tBu (tert-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)



Paso 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 mol, mezcla de i*sómeros E y Z preparada* como se describe en WO 2007/070514 Ex,742) en acetonitrilo (270 mL). Se agregó 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (5,02 mL, 0,0336 mol), seguido por 4-(1H-pirazol-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (5,6 g, 0,017 mol, preparada como se describe en WO 2007/070514, Ex,65). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó por evaporación por rotación, y el residuo se disolvió nuevamente en acetato de etilo. La solución se lavó en forma sucesiva con HCl 1N, agua, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-100% acetato de

etilo en hexanos para dar diastereómero 1 (primero en eluir) (3,5g, 36%) y diastereómero 2 (segundo en eluir) (2,5g, 25%). LCMS $(M+H)^+$: 572,2.

Paso 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 mmol) (diastereómero 1 del Ejemplo 1, Paso 1) en 100 mL de metanol, y se agregó una cantidad catalítica de Pd al 10%-C. La mezcla se agitó bajo 50 psi de hidrógeno por 24 h. La mezcla luego se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El producto se usó sin purificación adicional. LCMS $(M+H)^+$: 438,2.

Paso 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

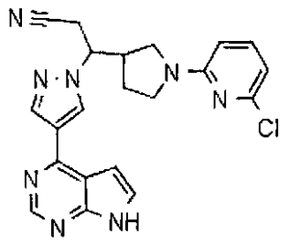
Una mezcla de 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (150 mg, 0,27 mmol) y 2,6-dicloropirazina (49,0 mg, 0,329 mmol) en etanol (1,2 mL), y N,N-diisopropiletilamina (96 µL, 0,55 mmol) se calentó en un vial sellado en un baño de aceite manteniendo a 85°C por una h. La cromatografía flash de columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente a partir de 0-100% acetato de etilo en hexanos dio producto (49 mg, 27%). LCMS $(M+H)^+$: 550,0.

Paso 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 mmol) en DCM (1 mL), y se agregó 0,2 ml de TFA. La mezcla se agitó por 2 h, luego se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (1 mL), y se agregó 0,2 ml de EDA. La purificación mediante HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%) dio producto (7 mg, 61%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ8,66 (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); LCMS $(M+H)^+$: 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 (dos enantiómeros diferentes aislados)



Paso 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 mmol, del Ejemplo 1, Paso 2) y 2,6-dicloropiridina (48,7 mg, 0,329 mmol) en NMP (1,6 mL) y N,N-diisopropiletilamina (96 microL, 0,55 mmol) se calentó a 135°C por 20 min en el microondas. La purificación mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente a partir de 0-80% acetato de etilo en hexanos, dio el producto del título (28 mg, 18%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ8,85 (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); LCMS $(M+H)^+$: 549,1.

Este producto racémico se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral (Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 5µ, 30 x 250mm, 45% EtOH/Hexanos, 20 mL/min) para dar enantiómero 1 (primero en eluir, tiempo de retención 40,7 min) y enantiómero 2 (segundo en eluir, tiempo de retención 51,6 min), los cuales se desprotegieron por separado en Paso 2.

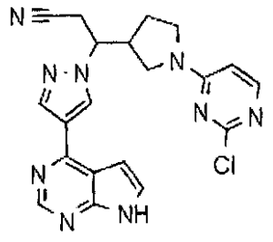
Paso 2a. 3-[1-(6-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (enantiómero 1)

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 del Paso 1) en una solución con 1:1 TFA/DCM (2 mL) por 2 h, y luego se concentró. El residuo se disolvió en 1 mL de MeOH, y se agregó 0,2 mL de EDA. La purificación mediante HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%) dio producto. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ9,44 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 419,1.

Paso 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 llevó a cabo como en Paso 2a, usando enantiómero 2 del Paso 1: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,59 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 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 (dos enantiómeros diferentes aislados)



Paso 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 mmol, preparado como en Ejemplo 1, Paso 2) y 2,4-dicloropirimidina (59 mg, 0,40 mmol) en 1,4-dioxano (1,1 mL) y N,N-diisopropiletilamina (115 microL) se calentó a 70 °C por 110 min. La mezcla se concentró, luego se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice, eluyendo con 0-5% metanol en DCM para dar dos productos regioisoméricos. La reacción se repitió en la misma escala, utilizando etanol (1,1 mL) en lugar de 1,4-dioxano y se calentó a 80 °C por 1 h. Los productos de esta tirada se cromatografiaron del mismo modo y se combinaron con los productos de la tirada precedente.

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: ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO, 90°C): δ8,81 (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 (br s, 1H), 3,61-3,57 (m, 2H), 3,53 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 550,1.

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 mediante HPLC quiral (Chiral Technologies Chiralpak IA, 5µ, 20 x 250mm, 40% EtOH/Hexanos, 10 mL/min) dio enantiómero 1 (primero en eluir, tiempo de retención 26,5 min), 42 mg, 9%; y enantiómero 2 (segundo en eluir, tiempo de retención 32,7 min), 37 mg, 8%.

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] mediante HPLC quiral (Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 5µ, 30 x 250mm, 45% EtOH/Hexanos, 22 mL/min) dio enantiómero 1 (primero en eluir, tiempo de retención 32,6 min), 12 mg, 2,6%; y enantiómero 2 (segundo en eluir, tiempo de retención 39,6 min), 12 mg, 2,6%.

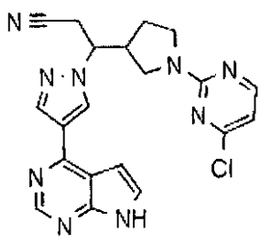
Paso 2a. 3-[1-(2-cloropirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (enantiómero 1)

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 mmol, Ejemplo 3, Paso 1, enantiómero 1) en 3 mL de TFA al 20%/DCM. La mezcla se agitó por 2 h, luego se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (2 mL), y se agregó 0,3 mL de EDA. Luego de completarse la reacción de desprotección, se usó HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%) para purificar el producto (18 mg, 56%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 12,13 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 420,0.

Paso 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)

Se desprotegió 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, Paso 1 (37 mg) y se purificó como se describe en paso 2a (17 mg, 60%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 12,13 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 420,0.

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 (un enantiómero aislado)



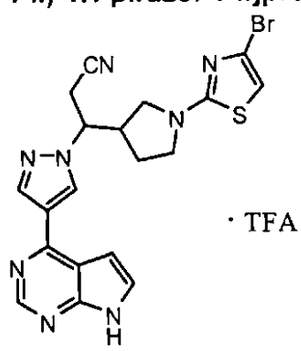
Se disolvió 3-[1-(4-cloropirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

(12 mg, 0,022 mmol, enantiómero 1 del Ejemplo 3, Paso 1) en TFA al 20%/DCM (2 mL). La mezcla se agitó por 2 h, luego se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (2 mL), y se agregó 0,3 mL de EDA. Luego de completarse la reacción, se usó HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%) para purificar el producto (6 mg, 65%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,03 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 420,0.

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 (un enantiómero aislado)

Se desprotegió 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, Paso 1 (12 mg) y se purificó del mismo modo como se describe en el ejemplo 4a (8 mg, 87%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10,24 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 420,0.

Ejemplo 5. trifloroacetato 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



Paso 1. 3-[1-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-{[2-

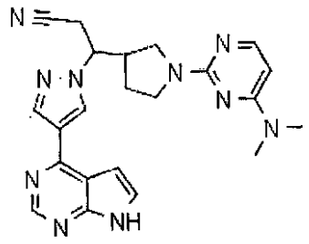
(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

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 mmol, del Ejemplo 1, Paso 2) y 2,4-dibromo-1,3-tiazol (126 mg, 0,518 mmol) en NMP (0,50 mL), y N,N-diisopropiletilamina (0,12 mL) se calentó a 135 °C en el microondas por 50 min. El producto se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente a partir de acetato de etilo al 0-60% en hexanos para dar producto como un sólido blanco (66 mg, 32%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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); LCMS $(M+H)^+$: 599,0, 601,0.

Paso 2. trifloroacetato 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

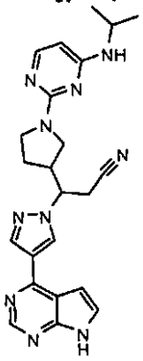
Se disolvió 3-[1-(4-Bromo-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (10,0 mg, 0,0167 mmol) en TFA al 20%/DCM y se agitó por 2 h. Los solventes se evaporaron, El residuo se disolvió nuevamente en 1 mL de MeOH, y se agregó 0,2 mL de EDA. Luego de que se determinó que la reacción se había completado, se usó HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con 0,1% TFA) para purificar el producto, el cual se obtuvo como la sal trifluoroacetato (6 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 12,63 (br s, 1H), 9,00 (br s, 1H), 8,84 (br s, 1H), 8,55 (br s, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,79 (br s, 1H), 7,15 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 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 mmol, racémico, del Ejemplo 3, Paso 1) con 2,0 M de dimetilamina en THF (0,10 mL). La mezcla se calentó a 70°C por 1,5 h y luego se concentró. El producto crudo se desprotegió agitando en una solución de 1:1 TFA/DCM por 1,5 h. Luego de la eliminación del solvente al vacío, el residuo se disolvió en metanol, y se agregó 0,2 mL de EDA. El producto se purificó mediante HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,72 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 429,1.

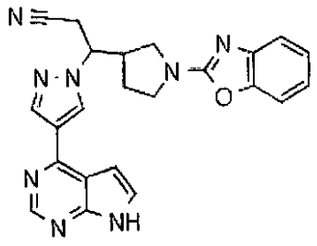
Ejemplo 7. 3-{1-[4-(isopropilamino)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo



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 mmol; racémico, del Ejemplo 3, Paso 1) con 2-propanamina (0,011

mL, 0,127 mmol) en 0,1 mL de THF. La mezcla se calentó a 70 °C durante cuatro días. Luego de eliminar el solvente, el producto se desprotegió agitando en una solución de 1:1 TFA/DCM por 1,5 h, seguido por la evaporación del solvente, y subsiguiente agitación con 0,2 mL de EDA en metanol. Se usó HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%) para purificar el producto (1 mg, 18%). LCMS $(M+H)^+$: 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 (dos enantiómeros diferentes aislados)



Paso 1. Separación de enantiómeros de 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 mmol, del Ejemplo 1, Paso 1, diastereómero 1) en sus enantiómeros mediante HPLC quiral (Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 5µ, 30 x 250mm, 45% EtOH/Hexanos, 20 mL/min) para dar 1,6 g de enantiómero 1 (primero en eluir, tiempo de retención 46,1 min) y 1,6 g de enantiómero 2 (segundo en eluir, tiempo de retención 57,5 min). Cada uno se desprotegió por separado de acuerdo con el siguiente procedimiento en Paso 2.

Paso 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 mmol, enantiómero 1, del Paso 1) en metanol (60 mL), y se agregó una cantidad

catalítica de Pd al 10%-C. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (50 psi) por 3,5 h. La mezcla se filtró y el solvente se eliminó por evaporación por rotación para dar producto (1g, 80%). LCMS $(M+H)^+$: 438,2.

Paso 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 de enantiómero 2 (del Paso 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 mmol) se llevó a cabo como se describe en paso 2a, excepto que la hidrogenación se continuó por 4 h. LCMS $(M+H)^+$: 438,1.

Paso 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)

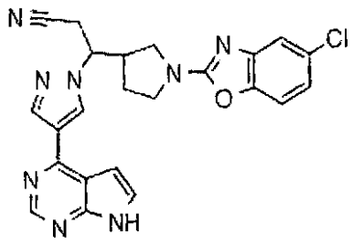
Se disolvió 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (10,0 mg, 0,0228 mmol, enantiómero 1, del Paso 2a) y 2-clorobenzoxazol (4,2 mg, 0,027 mmol) en 1,4-dioxano (0,20 mL), y se agregó N,N-Diisopropiletilamina (8,0 microL, 0,046 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C por 1,5 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se agitó en forma secuencial con TFA al 50%/DCM por 1,5 h, se concentró, y se agitó con 0,3 mL de EDA en metanol por 30 min. La purificación mediante HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%) dio producto. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 12,13 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 425,1.

Paso 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 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 (10,0 mg, 0,0228 mmol; enantiómero 2, from paso 2b) y 2-clorobenzoxazol (4,2 mg, 0,027 mmol) en 1,4-dioxano (0,20 mL) y se agregó N,N-diisopropiletilamina (8,0 microL, 0,046 mmol). La mezcla se

calentó a 70 °C por 1,5 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se agitó en forma secuencial con TFA al 50%/DCM por 1,5 h, se concentró, y se agitó con 0,3 mL de EDA en metanol por 30 min. La purificación mediante HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%) dio producto. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 12,13 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 425,0.

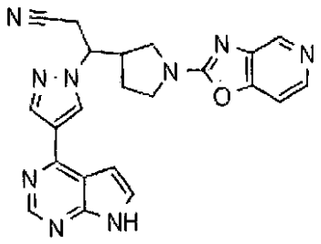
Ejemplo 10. 3-[1-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (un enantiómero aislado)



A una solución de 5-cloro-1,3-benzoxazol-2-tiol (0,50 g, 2,7 mmol, Aldrich) en tolueno (10 mL) se agregó cloruro de tionilo (0,59 mL, 8,1 mmol) seguido por una gota de DMF. La reacción se calentó a reflujo por 30 min y el solvente se eliminó al vacío. una porción de este producto crudo (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 mmol; enantiómero 2 del Ejemplo 9, Paso 2b) se disolvieron en 1,4-dioxano (0,40 mL) y se agregó N,N-diisopropiletilamina (16 microL, 0,091 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C por 1,5 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se agitó en forma secuencial con TFA al 50%/DCM por 1,5 h, se concentró, luego se agitó con 0,3 mL de EDA en metanol por 30 min. La purificación mediante HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%) dio producto. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 12,13 (br s, 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

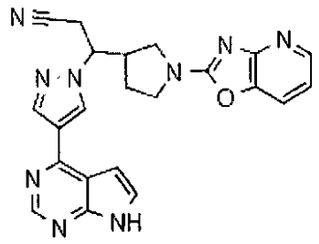
(m, 1H), 3,54-3,28 (m, 4H), 3,03-2,90 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 459,0, 461,0.

Ejemplo 11. 3-(1-[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-2-ilpirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (un enantiómero aislado)



Una solución de 3-aminopiridin-4-ol (0,250 g, 2,27 mmol, Bosche Scientific) y ditiocarbonato de potasio y O-etilo (0,400 g, 2,50 mmol) en etanol (1 mL) se calentó a reflujo. Cuando se determinó que la reacción se había completado, se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre HCl 1N y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. Este producto crudo se disolvió en tolueno (6 mL) y se agregó cloruro de tionilo (0,365 mL, 5,01 mmol) seguido por DMF (3 microL). La mezcla se calentó a reflujo por 1 h, se enfrió y el solvente se eliminó al vacío. una porción de este producto crudo (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-il]propanonitrilo (20,0 mg, 0,0457 mmol, enantiómero 2 del Ejemplo 9, Paso 2b), y se agregó N,N-diisopropiletilamina (16 microL, 0,091 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C por 1,5 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se agitó en forma secuencial con TFA al 50%/DCM por 1,5 h, se concentró, y se agitó con 0,3 mL de EDA en metanol por 30 min. La purificación mediante HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%) dio producto. ^1H NMR (400 MHz, d_6-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); LCMS $(M+H)^+$: 426,1.

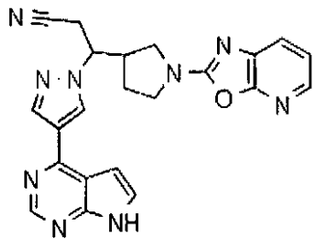
Ejemplo 12. 3-(1-[1,3]oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilpirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (un enantiómero aislado)



Una solución de 2-aminopiridin-3-ol (0,250 g, 2,27 mmol, Aldrich) y ditiocarbonato de potasio y O-etilo (0,400 g, 2,50 mmol) en etanol (1 mL) se calentó a 120 °C en el microondas por 10 min. La mezcla de la reacción se particionó entre HCl 1N y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. Este producto crudo se disolvió en tolueno (6 mL) y se agregó cloruro de tionilo (0,365 mL, 5,01 mmol) seguido por DMF (3 microL). La mezcla se calentó a reflujo por 1 h, se enfrió y el solvente se eliminó al vacío. una porción de este producto crudo (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 mmol; enantiómero 2, del Ejemplo 9, Paso 2b) se disolvieron en 1,4-dioxano (0,40 mL), y se agregó N,N-diisopropiletilamina (16 microL, 0,091 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C por 1,5 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se agitó en forma secuencial con TFA al 50%/DCM por 1,5 h, se concentró, y se agitó con 0,3 mL EDA en metanol por 30 min. La purificación mediante HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%) dio producto. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 12,08 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 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 (un enantiómero

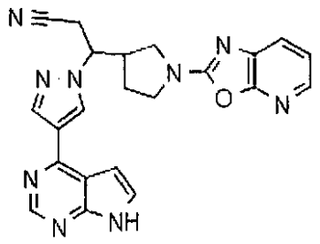
aislado)



A una solución de 3-aminopiridin-2-ol (0,500 g, 4,54 mmol, 3B Scientific) en THF (4 mL) se agregó tiocarbonildiimidazol (1,21 g, 6,81 mmol). Luego de que se determinó que la reacción se había completado, el THF se retiró al vacío. El producto se particionó entre acetato de etilo y HCl 1N suficiente para ajustar el pH a 4-5. La porción acuosa se extrajo dos veces adicionales con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. Una suspensión de oxazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-tiona (0,65 g, 4,3 mmol) preparada de esta manera en tolueno (13 mL) se trató con cloruro de tionilo (0,94 mL, 12,9 mmol) y una gota de DMF. La reacción se calentó a reflujo por 1 h, y el solvente luego se eliminó por evaporación por rotación. Este producto crudo (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 mmol, enantiómero 2 del Ejemplo 9, Paso 2b) en 1,4-dioxano (0,2 mL) con N,N-diisopropiletilamina (32 microL, 0,183 mmol) se calentó a 70 °C por 1,5 h. Luego de enfriar, el producto se purificó aplicándose a un tapón de sílice, primero eluyendo con acetato de etilo, luego con metanol. El eluyente metanol se concentró para dar aproximadamente 30 mg de material crudo con el deseado como el componente mayoritario. El producto se desprotegió agitando en forma secuencial con TFA al 20% en DCM por 2 h, evaporación del solvente, luego agitación con EDA en metanol. La purificación mediante HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%) dio producto (5 mg, 25%). ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 11,97 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 426,1.

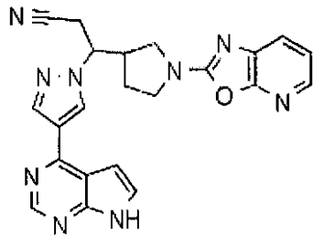
Ejemplo 13b. 3-(1-[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2-ilpirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (un enantiómero aislado)



A una solución de 3-aminopiridin-2-ol (0,500 g, 4,54 mmol, 3B Scientific) en THF (4 mL) se agregó tiocarbonildiimidazol (1,21 g, 6,81 mmol). Luego de que se determinó que la reacción se había completado, el THF se retiró al vacío. El producto se particionó entre acetato de etilo y HCl 1N suficiente para ajustar el pH a 4-5. La porción acuosa se extrajo dos veces adicionales con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. Una suspensión de oxazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-tiona (0,65 g, 4,3 mmol) preparada de esta manera en tolueno (13 mL) se trató con cloruro de tionilo (0,94 mL, 12,9 mmol) y una gota de DMF. La reacción se calentó a reflujo por 1 h, y el solvente luego se eliminó por evaporación por rotación. Este producto crudo (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 mmol, enantiómero 1 del Ejemplo 9, paso 2a) en 1,4-dioxano (0,2 mL) con N,N-diisopropiletilamina (32 microL, 0,183 mmol) se calentó a 70 °C por 1,5 h y luego se evaporó el solvente. Se desprotegió agitando con TFA al 20%/DCM por 2 h, seguido por evaporación y agitación con EDA (0,3 mL) en metanol por 1 h. Se purificó mediante HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%) para dar producto (5 mg, 25%). ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 12,10 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 426,1.

155

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 (un enantiómero aislado)



Paso 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

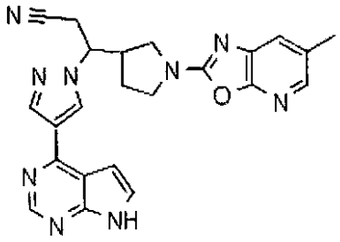
Se calentó Oxazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-tiona (1,17 g, 7,68 mmol, preparado como en Ejemplo 33, Paso 4) y 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (2,80 g, 6,40 mmol del Ejemplo 15, Paso 3) en 1,4-dioxano (30 mL) a 70 °C por 2 h. El solvente se eliminó al vacío. El producto crudo se reconstituyó en etanol (40 mL) y se trató con nitrato de plata (3 g, 15 mmol) y hidróxido de amonio acuoso (6 mL) por porciones a lo largo de 20 h. A la reacción se agregó agua, NaOH 1N y salmuera. El material insoluble se retiró mediante filtración. Las capas del material filtrado se separaron. La porción acuosa se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 10%/DCM para dar el producto como una espuma blanca opaca (2,84 g, 80%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ8,83 (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); LCMS $(M+H)^+$: 556,1.

Paso 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 mmol, preparado mediante el método de Paso 1) en una 2:1 mezcla de DCM y TFA (60 mL) por 6 h. Los solventes se eliminaron por evaporación por rotación. El residuo crudo se disolvió en metanol (50 mL) con EDA (5,15 mL, 77,0 mmol) y se agitó durante la noche. Luego de la eliminación del solvente, el producto se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente a partir de 0-15% MeOH/DCM (3,59 g, 88%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 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); LCMS $(M+H)^+$: 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 (un enantiómero aislado)



Paso 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 mmol) en THF (5 mL), y se agregó 1,1'-tiocarbonildiimidazol (0,48 g, 2,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 min. La reacción se diluyó con agua, se trató con HCl 1N para ajustar el pH al rango de 4-5. El producto luego se extrajo con acetato de etilo, los extractos se lavaron con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto, que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente. LCMS $(M+H)^+$: m/z = 167,0.

Paso 2. 2-cloro-6-metil[1,3]oxazolo[5,4-b]piridina

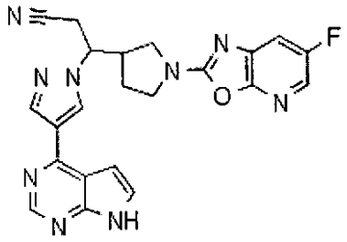
A una solución de 6-metil[1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-tiona (0,23 g, 1,4 mmol) en tolueno (6,0 mL) se agregó cloruro de tionilo (0,36 mL, 5,0 mmol),

seguido por una gota catalítica de DMF. La mezcla luego se calentó a reflujo por 1 h. La mezcla de la reacción se enfrió y el solvente se eliminó al vacío. LCMS $(M+H)^+$: 168,9, 170,9.

Paso 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 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 (20,0 mg, 0,0457 mmol, enantiómero 2, del Ejemplo 9, paso 2b) y 2-cloro-6-metil[1,3]oxazolo[5,4-b]piridina (15,4 mg, 0,0914 mmol) en 1,4-dioxano (0,40 mL), y se agregó N,N-diisopropiletilamina (16 microL, 0,091 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C por 1,5 h. La mezcla se concentró, luego en forma secuencial se agitó con TFA al 50%/DCM por 1,5 h, se concentró, y se agitó con 0,3 mL de EDA en metanol por 30 min. El producto se purificó mediante HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%). ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ12,11 (br 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); LCMS $(M+H)^+$: 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 (un enantiómero aislado)



Paso 1. 3-[2-cianovinil]pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 1,00 M de tert-butóxido de potasio en THF (190 mL, 0,19 mol) a 0 °C se agregó una solución de cianometilfosfonato de dietilo (30,0 mL, 0,185 mol) en THF (400 mL) por goteo. El baño se retiró y la reacción se calentó a temperatura ambiente durante el curso de aproximadamente dos h. La mezcla se

enfrió nuevamente a 0 °C y se agregó una solución de 3-formilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (35,00 g, 0,1757 mol, Adesis) en THF (300 mL) por goteo. El baño se retiró y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 16 h. La mezcla luego se diluyó con acetato de etilo y agua, la solución acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de acetato de etilo, los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (39 g, 100%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 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).

Paso 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 tert-butilo

A una solución de 3-[2-cianovinil]pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (39 g, 180 mmol) y 4-(1H-pirazol-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (55 g, 180 mmol, preparada como se describe en WO 2007/070514, Ex,65) en acetonitrilo (500 mL) se agregó 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (26 mL) y la reacción se agitó por tres días. La mayor parte del solvente se eliminó por evaporación por rotación antes de particionar la mezcla de la reacción entre solución saturada de bicarbonato de sodio 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 decantó y se concentró. La cromatografía flash de columna (sobre 2,5 Kg gel de sílice) usando 7,5% isopropanol/25% acetato de etilo/67,5% hexanos como eluyente dio 27,73 g de diastereómero 1 puro (primero en eluir). Se colocó las fracciones mezcladas nuevamente en la columna, eluyendo con un gradiente a partir de 5% isopropanol/5% acetato de etilo/90% hexanos a 10% isopropanol/50% acetato de etilo/40% hexanos para dar 9,84 g de producto adicional (diastereómero 1). Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral (Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 5µ, 30x 250mm, 20% EtOH/Hexanos, 22 mL/min). El enantiómero 2 deseado (segundo en eluir, tiempo

de retención 22,9 min) se recogió (17,3 g, 18%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 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); LCMS $(M+H)^+$: 538,1.

Paso 3. 3-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 solución 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 tert-butilo (8,9 g, 16 mmol) (del Paso 2, diastereómero 1, enantiómero 2) en 1,4-dioxano (200 mL) se agregó 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (32 mL, 130 mmol) y la reacción se agitó por 16 h. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se particionó entre 500 mL de NaOH 1N y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo cuatro veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró para dar producto como un sólido amarillo (7,12 g, 98%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 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); LCMS $(M+H)^+$: 438,1.

Paso 4. 3-amino-5-fluoropiridin-2-ol

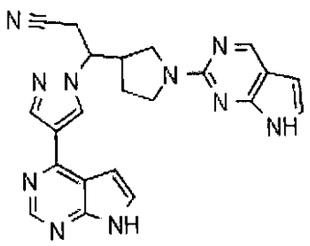
Una mezcla de 5-fluoro-3-nitropiridin-2-ol (73 mg, 0,46 mmol; prepared de acuerdo a procedimiento reported en WO 2006/114706) y hierro (130 mg, 2,3 mmol), en etanol (1,0 mL), ácido acético (0,76 mL), agua (0,38 mL) y HCl concentrado (1 gota) se calentó a 100 °C por 20 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la solución se diluyó con agua (10 mL), se filtró, y el material filtrado se concentró. El residuo luego se trató con solución saturada de bicarbonato de sodio a casi pH 7, y el producto se extrajo con 6 x 40 mL de 20%isopropanol/DCM. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró y el producto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

LCMS $(M+H)^+$: 129,0.

Paso 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 mmol) en THF (0,66 mL), y se agregó dicloruro de ácido carbotioico (21 microL, 0,28 mmol) por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por dos h, luego el solvente se eliminó al vacío para dar un aceite marrón oscuro. se agregó 1,4-dioxano (0,50 mL) y N,N-diisopropiletilamina (98 microL, 0,56 mmol), seguido por 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 mmol, enantiómero solo, del paso 3). La mezcla se agitó a 60 °C por 16 h para dar el piridilo oxazol deseado así como también tiourea. El solvente se eliminó al vacío y la mezcla se desprotegió agitando en forma secuencial en una solución de 1:1 TFA/DCM por 1,5 h, se evaporó el solvente, y se agitó en una solución de 0,4 mL de EDA en 1,5 mL de metanol por 30 min. El producto se purificó mediante HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%). ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 12,11 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 444,0.

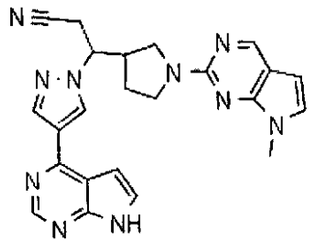
Ejemplo 16. 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]propanonitrilo (un enantiómero aislado)



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 (21 mg, 0,048 mmol del Ejemplo 15, Paso 3) y 2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (16 mg, 0,058 mmol, preparado como

se informa en *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 16(22), 5778-5783; 2006) en NMP (0,1 mL), y se agregó N,N-diisopropiletilamina (41 microL, 0,23 mmol). La mezcla se calentó a 135 °C por 40 min en el microondas. La mezcla se concentró, se trató con 1:1 TFA/DCM por 2 h, se concentró nuevamente, y se agitó en una solución de metanol (1 mL) con 0,2 mL de EDA por 30 min. El producto se purificó mediante HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%). ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 12,12 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 425,1.

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-1-il]propanonitrilo (un enantiómero aislado)



Paso 1. 2-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

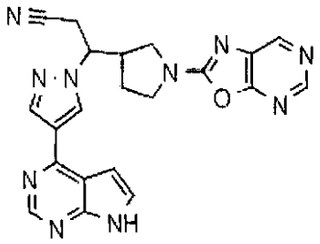
A una solución de 2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (27 mg, 0,16 mmol, preparada como se informa en *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 16(22), 5778-5783 (2006)) en DMF (0,15 mL) se agregó carbonato de potasio (67 mg, 0,48 mmol), seguido por yoduro de metilo (10 microL, 0,16 mmol). La mezcla se agitó en un vial sellado a temperatura ambiente por 3 h. La reacción se diluyó con DCM y acetonitrilo, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-50% en hexanos para dar producto como un sólido blanco (13 mg, 47%). LCMS $(M+H)^+$: 167,9, 169,9.

Paso 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

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 (26 mg, 0,060 mmol; del Ejemplo 15, Paso 3) y 2-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (12,0 mg, 0,0716 mmol) en NMP (0,050 mL) y se agregó N,N-diisopropiletilamina (42 microL, 0,24 mmol). La mezcla se calentó a 135 °C por 60 min en el microondas. Luego de la eliminación del solvente, el residuo se agitó en forma secuencial en 1:1 TFA/DCM por 1,5 h, se concentró, luego en una solución en 1,0 mL de metanol con 0,2 mL de EDA por 30 min. El producto se purificó mediante HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ12,13 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 439,1.

Ejemplo 18. 3-(1-[1,3]oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilpirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (un enantiómero aislado)



Paso 1. 5-aminopirimidin-4-ol

A una mezcla desgasificada de 5-amino-6-cloropirimidin-4-ol (227 mg, 1,56 mmol, Matrix) y trietilamina (1,09 mL, 7,80 mmol) en etanol (15,0 mL) se agregó paladio al 10% sobre carbono (51 mg) y la mezcla se agitó bajo 50 psi de hidrógeno por dos h. La mezcla se filtró y se concentró para dar producto. LCMS $(M+H)^+$: 112,1.

Paso 2. 3-{2-ciano-1-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-(4-hidroxipirimidin-5-il)pirrolidin-1-

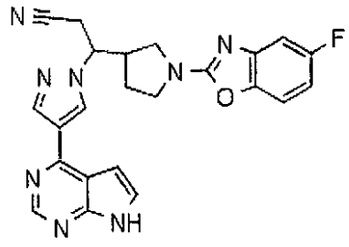
carbotioamida

Se disolvió 5-Aminopirimidin-4-ol (52,4 mg, 0,203 mmol) en piridina (0,55 mL) y se agregó clorotionocarbonato de fenilo (33 microL, 0,24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 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 agregó trietilamina (141 microL, 1,01 mmol) 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 (75 mg, 0,17 mmol; del Ejemplo 15, Paso 3). La mezcla se agitó por 30 min a 70 °C. Los solventes se eliminaron al vacío y el producto se purificó mediante HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%) (15 mg, 15%). LCMS $(M+H)^+$: 591,1.

Paso 3. 3-(1-[1,3]oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilpirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

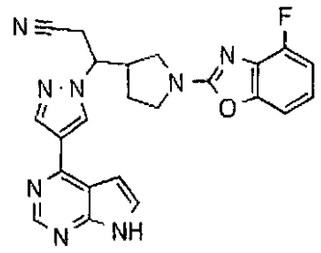
Una solución de 3-{2-ciano-1-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}-N-(4-hidroxipirimidin-5-il)pirrolidin-1-carbotioamida (15 mg, 0,025 mmol) en etanol (0,50 mL), se trató con nitrato de plata (17,2 mg, 0,10 mmol) y solución de hidróxido de amonio (24 microL). La mezcla luego se calentó a 60 °C por una h. Luego de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con acetonitrilo, se filtró y se concentró. El residuo se agitó en forma secuencial con 1:1 TFA/DCM por 1,5 h, se concentró, luego con 1,0 mL de MeOH con 0,2 mL de EDA por 30 min. El producto se purificó mediante HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%). LCMS $(M+H)^+$: 427,0.

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 (un enantiómero aislado)



Se disolvió 2-amino-4-fluorofenol (24 mg, 0,19 mmol, Matrix) en THF (0,67 mL), y se agregó dicloruro de ácido carbotioico (21 microL, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por dos h, luego se concentró para dar un aceite marrón oscuro. El residuo se disolvió nuevamente en 1,4-dioxano (0,50 mL) y se agregó N,N-diisopropiletilamina (98 microL, 0,56 mmol), seguido por 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (41,0 mg, 0,0937 mmol, del Ejemplo 15, Paso 3). La mezcla se agitó a 70 °C por 1,5 h, luego a 80 °C por 2,5 h. La mezcla se concentró. El producto crudo se desprotegió agitando en forma secuencial en una mezcla de 1:1 TFA/DCM por 1,5 h, luego se concentró y se agitó con 0,3 mL de EDA en 1,5 mL metanol por 30 min. El producto se purificó mediante HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%). ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 12,12 (br 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); LCMS $(M+H)^+$: 443,0.

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 (un enantiómero aislado)



Paso 1. 2-amino-3-fluorofenol

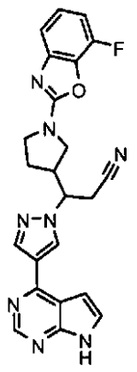
Se agregó cloruro estañoso, dihidratado (0,724 g, 3,18 mmol) a una solución de 3-fluoro-2-nitrofenol (0,100 g, 0,636 mmol, SynQuest) en THF (5,0 mL), y agua (5,0 mL) y la mezcla se calentó a 80 °C por 40 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla luego se filtró para eliminar el material insoluble y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró para dar producto el cual se usó sin purificación adicional (65 mg, 80%). LCMS $(M+H)^+$: 128,0.

Paso 2. 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

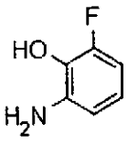
Una solución de 2-amino-3-fluorofenol (24 mg, 0,19 mmol) en THF (0,67 mL) se trató con dicloruro carbonotioico (21 microL, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por dos h y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (0,50 mL) y se agregó N,N-diisopropiletilamina (98 microL, 0,56 mmol), seguido por 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (41,0 mg, 0,0937 mmol; del Ejemplo 15, Paso 3). La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche y luego se concentró. El producto crudo se agitó en forma secuencial en una solución de 1:1 TFA/DCM por 1,5 h, se concentró, y en una solución de 0,3 mL de EDA en 1,5 mL de metanol por 30 min. El producto se

purificó mediante HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%). ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ12,13 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 443,1.

Ejemplo 21. 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 (un enantiómero aislado)



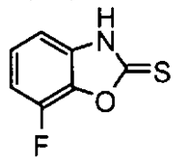
Paso 1. 2-amino-6-fluorofenol



A 2-fluoro-6-nitrofenol (SynQuest) (2,4 g, 15 mmol) en THF (70 mL), y agua (70 mL) se agregó dicloruro de estaño (14,6 g, 76,4 mmol). La mezcla luego se calentó a 80 °C por 2 h. El THF se retiró al vacío. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$, seguido por EtOAc. El material insoluble se retiró mediante filtración. Las capas del material filtrado se separaron y la porción acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró a través de un tapón de gel de sílice y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-60% en hexanos (230 mg, 12%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ6,56 (ddd, 1H), 6,51 (ddd, 1H), 6,41 (ddd, 1H); ^{19}F NMR (300 MHz, CD_3OD): δ-141,27 (dd, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 128,1.

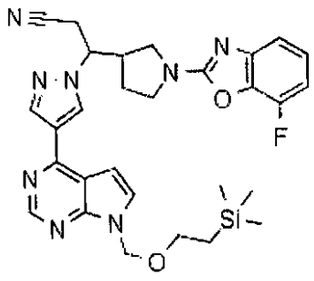
Paso 2. 7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-tiona



A una solución de 2-amino-6-fluorofenol (8,2 g, 64 mmol) en THF (100 mL) a 0 °C se agregó dicloruro carbonotioico (6,15 mL, 80,6 mmol) por goteo. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 16 h. El THF se evaporó al vacío y el residuo se particionó 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 purificación adicional.

^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO): δ14,1 (br s, 1H), 7,28 (ddd, 1H), 7,17 (ddd, 1H), 7,06 (dd, 1H); ^{13}C NMR (500 MHz, d_6-DMSO): δ 180,12 (s), 144,43 (d), 134,88 (d), 134,17 (d), 126,15 (d), 110,80 (d), 106,85 (d); LCMS $(M+H)^+$: 169,9.

Paso 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 agregó 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 mmol, preparado como en Ejemplo 15, Paso 3) a una mezcla de 7-fluorobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-tiona (0,773 g, 4,57 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,59 mL, 9,14 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL). La mezcla se calentó a 60 °C por 16 h, luego a 80 °C por 1,5 h. El dioxano se retiró al vacío y se reemplazó con etanol (12 mL). Se agregó nitrato de plata (0,776 g, 4,57 mmol) y solución de hidróxido de amonio (29% en agua, 1,35 mL), y la mezcla se agitó por 16 h. La reacción se diluyó con agua y acetato de etilo y se filtró para retirar el material insoluble. Las capas 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 mediante cromatografía flash de columna, eluyendo primero con 0-100% acetato de etilo/hexanos seguido por un gradiente a partir de 0-5% metanol en acetato de etilo (1,0 g, 76%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ8,85 (s, 1H), 8,37 (s, 2H), 7,41 (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); LCMS $(M+H)^+$: 573,1.

Paso 4. 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

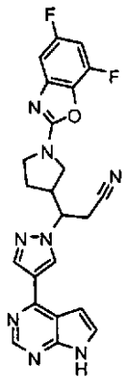
Se disolvió 3-[1-(7-Fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (1,0 g, 1,7 mmol) en DCM (33 mL) y se agregó TFA (8,3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 h y los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en metanol (33 mL), y se agregó EDA (2,2 mL, 0,033 mol). Luego de agitar por 1 h, la mezcla se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía flash de columna eluyendo con 0-5% metanol en acetato de etilo (500 mg, 65%).

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ12,13 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 443,1.

Donde resulta conveniente, el producto final se puede purificar adicionalmente mediante HPLC/MS (C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%), congelar y liofilizar para dar el compuesto madre. Además, el compuesto se puede convertir en la sal de ácido fosfórico mediante el siguiente procedimiento: la base libre se disolvió en 3:1 MeOH:CH_2Cl_2 a reflujo a una concentración de aproximadamente 27 mg/mL. Se agregó un equivalente de H_3PO_4 disuelto en una pequeña cantidad de IPA. El calentamiento se detuvo y la

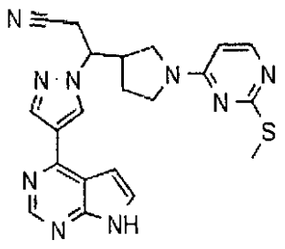
mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego el volumen del solvente se redujo por evaporación por rotación hasta que la mezcla se enturbeció. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El sólido se aisló mediante filtración y luego se secó bajo vacío a 50-60 °C durante la noche.

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-1-il]propanonitrilo (un enantiómero aislado)



Se preparó de acuerdo con el método de Ejemplo 20, Paso 2, comenzando con 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 por 3 h: ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ8,88 (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); LCMS $(M+H)^+$: 461,0.

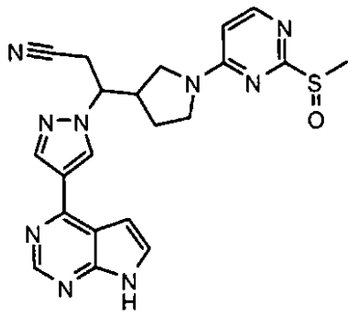
Ejemplo 23. 3-{1-[2-(metiltio)pirimidin-4-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (un enantiómero aislado)



Una solución 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 mmol; del Ejemplo 15, Paso 3) y 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina (22,5 mg, 0,140 mmol, Aldrich) en 1,4-dioxano (0,20 mL), y con N,N-diisopropiletilamina (40 microL, 0,233 mmol) se calentó a 70 °C por una h. La mezcla se concentró y se desprotegió agitando en forma secuencial en 1:1 TFA/DCM por 1,5 h, se concentró, luego con 0,3 mL de EDA en 1,5 mL metanol por 30 min. El producto se purificó mediante HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 12,12 (br s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,19 (br s, 1H), 4,81 (dt, 1H), 3,94-2,32 (10H), 1,74-1,57 (m, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 432,0.

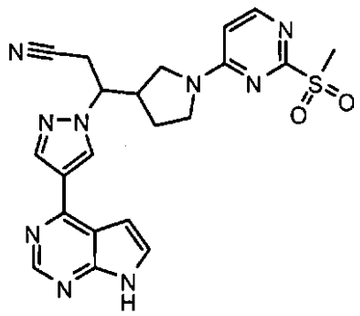
Ejemplo 24. 3-{1-[2-(metilsulfinil)pirimidin-4-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (un enantiómero aislado)



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 mmol, del Ejemplo 23) en DCM (1,0 mL) y se enfrió a -10 °C. Se agregó ácido m-cloroperbenzoico (3,2 mg, 0,014 mmol) en DCM por goteo. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 3 h. El producto se purificó mediante HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ12,13 (br s, 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 (br t, 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); LCMS $(M+H)^+$: 448,0.

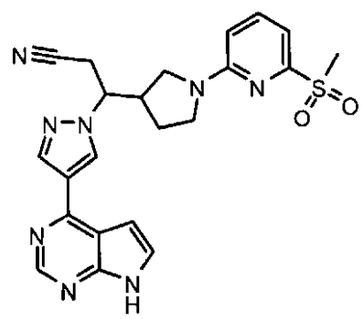
Ejemplo 25. 3-{1-[2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7H-

pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (un enantiómero aislado)



A una solución de ácido m-cloroperbenzoico (8,2 mg, 0,036 mmol) en DCM (1,2 mL) a -5 °C se agregó 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 mmol, del Ejemplo 23) en DCM (0,6 mL), por goteo. La mezcla se dejó calentar lentamente a 0 °C, luego el baño se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 50 min. El producto se purificó mediante HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%). ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 12,14 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 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 (un enantiómero aislado)



Paso 1. 2-cloro-6-(metilsulfonil)piridina

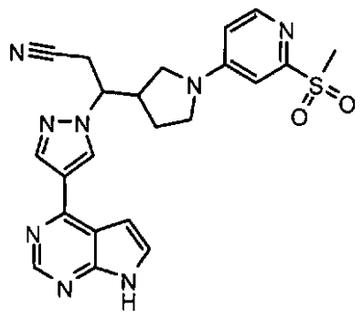
Se enfrió ácido m-cloroperbenzoico (326 mg, 1,46 mmol) en DCM (35 mL) a -5 °C. Se agregó 2-cloro-6-(metiltio)piridina (101 mg, 0,633 mmol, preparada de

acuerdo con el método informado en *J. Org. Chem.*, 67(1), 234-237; 2002) en DCM (5,0 mL) por goteo. La mezcla se dejó calentar a 0 °C lentamente, luego el baño se retiró y la mezcla alcanzó temperatura ambiente y se agitó por otras 2 h. La solución de la reacción luego se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar producto (120 mg, 99%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,03 (dd, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,59 (dd, 1H), 3,26 (s, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 191,9, 194,0.

Paso 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

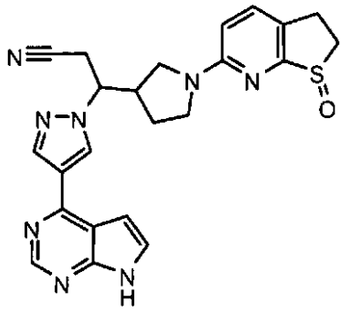
Una solución de 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (21 mg, 0,048 mmol; del Ejemplo 15, Paso 3) y 2-cloro-6-(metilsulfonil)piridina (10 mg, 0,053 mmol) en etanol (0,050 mL) y N,N-diisopropiletilamina (17 microL, 0,096 mmol) se calentó en un vial sellado mediante un baño de aceite manteniendo a 120 °C por 4 h. La mezcla se enfrió y se concentró. El producto crudo se desprotegió agitando en forma secuencial en 1:1 TFA/DCM por 1,5 h, luego se concentró y se agitó con 0,2 mL de EDA en 1,5 mL metanol por 30 min. El producto se purificó mediante HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%). ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 12,10 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 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 (un enantiómero aislado)



Se preparó de acuerdo con el método de Ejemplo 26, usando 4-cloro-2-(metiltio)piridina (preparada de acuerdo con el procedimiento informado en *Tetrahedron*, 62(26), 6166-6171, 2006) como material de partida en Paso 1 y modificando el Paso 2 de modo que la reacción de sustitución se llevó a cabo a 120 °C por 1 h. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 12,11 (br s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,04 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 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 (un enantiómero aislado)



Paso 1. 2,6-dicloro-3-[2-metoxivinil]piridina

A una solución de cloruro de (metoximetil)(trifenil)fosfonio (9,97 g, 29,1 mmol) en THF (80 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó 1,0 M de tert-butóxido de potasio en THF (29,1 mL, 29,1 mmol). Luego de agitar por 30 min, se agregó una solución de 2,6-dicloronicotinaldehido (3,01 g, 17,1 mmol, Aldrich)

en THF (22 mL) por goteo. La solución resultante se agitó a 0 °C por 20 min, luego a temperatura ambiente por 1 h.

La reacción se detuvo 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 secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente a partir de 0-10% acetato de etilo en hexanos para dar el producto como una mezcla de isómeros de olefina (3,1 g, 80%). ^{1}H NMR, una mezcla 1:1 de isómeros olefina (300 MHz, $CDCl_3$): 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); LCMS $(M+H)^+$: 204,0.

Paso 2. 2-(2,6-dicloropiridin-3-il)etanol

Se disolvió 2,6-dicloro-3-[2-metoxivinil]piridina (3,1 g, 14 mmol) en THF (41 mL), y se agregó 4,0 M de cloruro de hidrógeno en agua (12 mL). La mezcla se calentó a reflujo por 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar un aceite amarillo claro. El producto crudo se disolvió en metanol (51 mL) y se enfrió a 0 °C. Se agregó borhidruro de sodio (0,517 g, 13,7 mmol) y la reacción se agitó por 30 min a esta temperatura. La mezcla se detuvo mediante la adición de cloruro de amonio saturado, el metanol se retiró por evaporación por rotación, luego la solución acuosa restante se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente a partir de acetato de etilo al 0-50% en hexanos para dar un aceite incoloro (1,47 g, 56%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,62 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 3,92 (q, 2H), 2,97 (t, 2H), 1,55 (t, 1H); LCMS $(M+H)^+$: 192,0.

Paso 3. 2-(2,6-dicloropiridin-3-il)etantiol

A una solución de 2-(2,6-dicloropiridin-3-il)etanol (0,500 g, 2,60 mmol) y trifenilfosfina (1,02 g, 3,90 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C se agregó azodicarboxilato de dietilo (615 microL, 3,90 mmol). Luego de 10 min, se agregó ácido tioacético (279 microL, 3,90 mmol). La mezcla se agitó por dos h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con hexanos y el precipitado blanco se retiró por filtración. El material filtrado se concentró y el tioacetato crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente a partir de 0-10% acetato de etilo en hexanos. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,96 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 3,13 (dd, 2H), 2,98 (dd, 2H), 2,34 (s, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 250,0.

El tioacetato se agitó durante la noche en una solución de cloruro de acetilo (4 eq.) en metanol (20 mL). El solvente se eliminó al vacío para dar el producto como un aceite viscoso (320 mg, 59%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,57 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 3,01 (t, 2H), 2,82 (q, 2H), 1,39 (t, 1H); LCMS $(M+H)^+$: 208,0.

Paso 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)etantiol (0,25 g, 0,85 mmol) en DMF (8,7 mL). La solución se desgasificó pasando una corriente de nitrógeno a través de la solución por 15 min. La solución luego se enfrió a 0 °C y se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 68 mg, 1,7 mmol) y la reacción se agitó a esta temperatura por 1,5 h. La reacción se detuvo mediante la adición de agua (80 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (3x), salmuera (1x), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente a partir de acetato de etilo al 0-30% en hexanos para dar producto como un aceite amarillo claro (150 mg, 92%). LCMS $(M+H)^+$: 172,0.

Se agregó ácido m-cloroperbenzoico (110 mg, 0,49 mmol) en DCM (5,0 mL) a una solución de 6-cloro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina (71 mg, 0,38 mmol) en DCM (21 mL) a 0 °C. La solución traslúcida se dejó alcanzar temperatura

ambiente y se agitó por una h. La mezcla se detuvo con solución saturada de $Na_2S_2O_3$ seguido por solución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-100% acetato de etilo en hexanos para dar sulfona (17 mg, 22% de rendimiento), seguido por un cambio en el eluyente a 5% metanol en acetato de etilo para dar sulfóxido (29 mg, 41% de rendimiento).

1-óxido de 6-cloro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,80 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 3,91-3,76 (m, 1H), 3,46-3,28 (m, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 188,1.

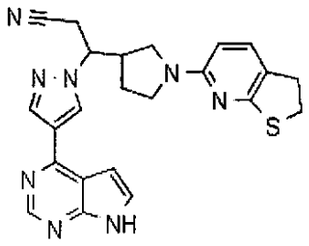
1,1-dióxido de 6-cloro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,75 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 3,56 (t, 2H), 3,36 (t, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 204,0.

Paso 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 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 (21 mg, 0,048 mmol; del Ejemplo 15, Paso 3) y 1-óxido de 6-cloro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina (10,0 mg, 0,0533 mmol) en etanol (0,050 mL) y N,N-Diisopropiletilamina (17 microL, 0,1 mmol). La mezcla se calentó en un vial sellado por medio de un baño de aceite manteniendo a 120 °C por 5,5 h. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de 1:1 TFA/DCM, se agitó por 1,5 h, luego se concentró nuevamente. El residuo se disolvió en 1,5 mL de metanol con 0,2 mL de EDA y se agitó por 30 min. El producto se purificó mediante HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ12,04 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 459,1.

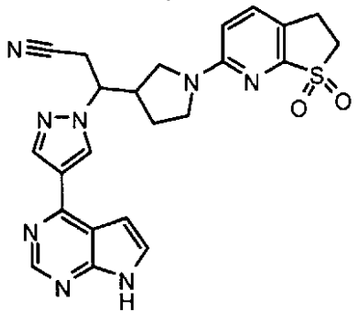
Ejemplo 29. 3-[1-(2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (un enantiómero

aislado)



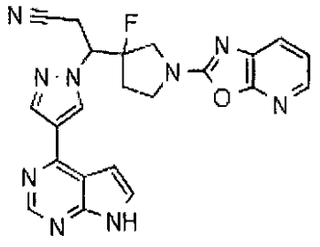
A una solución de 3-[1-(1-oxido-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (36 mg, 0,061 mmol, preparado como en Ejemplo 28) en alcohol isopropílico (1,0 mL) se agregó indio (21 mg, 0,18 mmol) y cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (45 microL, 0,37 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La reacción se diluyó con solución saturada de Na_2CO_3, se extrajo tres veces con DCM y los extractos combinados se concentraron hasta secar. El residuo se disolvió en una mezcla de 1:1 TFA/DCM y se agitó por 1,5 h, y luego los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se agitó en una mezcla de 1,5 mL de metanol y 0,2 mL de EDA por 30 min. El producto se purificó mediante HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%). ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ12,11 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 443,2.

Ejemplo 30. 3-[1-(1,1-dióxido-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 (un enantiómero aislado)



Se preparó como en Ejemplo 28, Paso 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 mmol; del Ejemplo 15, Paso 3) y 1,1-dióxido de 6-cloro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina (10,7 mg, 0,0528 mmol, del Ejemplo 28, Paso 4) en etanol (0,050 mL) y N,N-diisopropiletilamina (17 microL, 0,1 mmol) con la excepción de que el tiempo de la reacción de sustitución fue 2,5 h. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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); LCMS $(M+H)^+$: 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 (cuatro estereoisómeros aislados)



Paso 1. 3-[2-cianovinil]-3-fluoropirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 1,00 M de tert-butóxido de potasio en THF (6,4 mL, 6,4 mmol) a 0 °C se agregó una solución de cianometilfosfonato de dietilo (1,01 mL, 6,27 mmol) en THF (10 mL) por goteo. El baño se retiró y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 30 min. La mezcla se enfrió nuevamente a 0 °C y se agregó una solución de 3-fluoro-3-formilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (1,29 g, 5,94 mmol, preparada como se describe en US2007/0037853) en THF (10 mL) por goteo. La reacción se agitó durante la noche con calentamiento a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Cromatografía flash de columna, eluyendo con un gradiente a partir de acetato de etilo al 0-60% en hexanos dio cis- y trans- olefinas, combinadas y se

usó en el paso siguiente (950 mg, 66%).

^{1}H NMR olefina trans- (300 MHz, $CDCl_3$): δ6,66 (dd, 1H), 5,78 (d, 1H), 3,81-3,30 (m, 4H), 2,27-1,94 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

^{19}F NMR olefina trans- (300 MHz, $CDCl_3$): δ-158,3 (m, 1F).

^{1}H NMR olefina cis- (300 MHz, $CDCl_3$): δ6,45 (ddd, 1H), 5,56 (dd, 1H), 3,92-3,34 (m, 4H), 2,44-2,02 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

^{19}F NMR olefina cis- (300 MHz, $CDCl_3$): δ-151,9 (m, 1F).

Paso 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 tert-butilo

Se trató 3-[2-cianovinil]-3-fluoropirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (0,95 g, 4,0 mmol) (como una mezcla de isómeros olefina) y 4-(1H-pirazol-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,2 g, 4,0 mmol, preparada como se describe en WO 2007/070514, Ex,65, o US2007/135461) en acetonitrilo (10 mL) con 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,59 mL, 4,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 30 min. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5% IPA/5% acetato de etilo/90% hexanos a 10% IPA/acetato de etilo al 50%/40% hexanos. Diastereómero 1 (primero en eluir) (0,92 g, 42%), y diastereómero 2 (segundo en eluir) (0,91 g, 41%). ^{1}H NMR diastereómero 1 (400 MHz, $CDCl_3$): δ8,86 (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);^{19}F NMR diastereómero 1 (400 MHz, $CDCl_3$): -158,8 (m, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 556,2. ^{1}H NMR diastereómero 2 (400 MHz, $CDCl_3$): δ8,86 (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); ^{19}F NMR diastereómero 2 (400 MHz, $CDCl_3$): δ-157,6 (m, 1F); LCMS $(M+H)^+$: 556,2.

Paso 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

A una solución 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 tert-butilo (0,200 g, 0,360 mmol) (diastereómero 1 del Paso 2) en 1,4-dioxano (10 mL) se agregó 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,70 mL, 2,8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se particionó entre NaOH 1N y acetato de etilo, las capas se separaron y la porción acuosa se extrajo con tres porciones adicionales de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. El producto se usó sin purificación adicional. LCMS $(M+H)^+$: 456,0.

Paso 3b. 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

Se siguió el procedimiento descrito para Paso 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 tert-butilo (0,480 g, 0,864 mmol) (diastereómero 2 del Paso 2). LCMS $(M+H)^+$: 456,0.

Paso 4a. 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

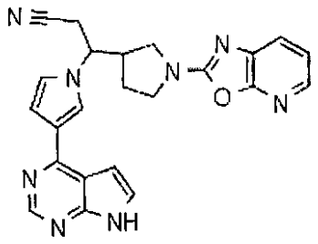
Una solución de oxazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-tiona (0,042 g, 0,27 mmol, del Ejemplo 33, Paso 4) y 3-(3-fluoropirrolidin-3-il)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,100 g, 0,219 mmol, del Paso 3a) en 1,4-dioxano (2 mL) con N,N-diisopropiletilamina (153 microL, 0,878 mmol) se calentó a 70 °C por 2 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró al vacío. El residuo se reconstituyó en etanol (2 mL) y la suspensión resultante se trató con nitrato de plata (0,149 g, 0,878 mmol) e hidróxido de amonio acuoso (0,5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua y NaOH 1N a la reacción la cual luego se agitó por 15 min y luego se filtró. El material filtrado se extrajo con acetato de etilo tres veces y los extractos

combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto se desprotegió agitando con 25% TFA/DCM por 3 h, seguido por la evaporación de los solventes y la agitación del residuo con exceso de EDA en metanol. Cuando se completó el paso de desprotección, el producto se purificó mediante HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%) para dar el racemato purificado (20 mg, 20%), una porción del cual se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral (columna Fenomenex Lux-cellulose-1, 5µ, 20 x 250 mm, 70% EtOH/ Hexanos, 8 mL/min) para dar enantiómero 1 (primero en eluir, tiempo de retención 26,9 min) y enantiómero 2 (segundo en eluir, tiempo de retención 31,7 min). ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ12,11 (br s, 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); ^{19}F NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ-159,6; LCMS $(M+H)^+$: 444,0.

Paso 4b. 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 siguió el procedimiento descrito para Paso 4a, usando el producto de Paso 3b. El producto se sometió a HPLC quiral para separar los enantiómeros (columna Fenomenex Lux-cellulose-1, 5µ, 20 x 250 mm, 60% EtOH/Hexanos, 10 mL/min) para dar enantiómero 1 (primero en eluir, tiempo de retención 18,0 min) y enantiómero 2 (segundo en eluir, tiempo de retención 25,7 min). ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ12,12 (br s, 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 (ddd, 1H), 4,12-3,30 (m, 6H), 2,54-2,26 (m, 2H); ^{19}F NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ-160,2; LCMS $(M+H)^+$: 444,0.

Ejemplo 32. 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 (dos enantiómeros y un diastereómero aislado)



Paso 1. 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

Una solución de 3-[2-cianovinil]pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (0,480 g, 2,16 mmol, preparado como en Ejemplo 15, Paso 1) y 7-(dietoximetil)-4-(1H-pirrol-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,72 g, 2,2 mmol, preparado como en WO 2007/070514 Ex,500) en acetonitrilo (5 mL) se trató con 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,323 mL, 2,16 mmol) y se agitó por 5 días. El solvente se eliminó por evaporación por rotación y el producto se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente a partir de 50-90% acetato de etilo en hexanos para dar diastereómeros separados. Diastereómero 1 (primero en eluir): 279 mg, 25%. Diastereómero 2 (segundo en eluir): 352 mg, 32%.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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); LCMS $(M+H)^+$: 509,1.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) diastereómero 2: δ 8,78 (s, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,53 (br d, 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); LCMS $(M+H)^+$: 509,1.

Paso 2a. 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

A una solución 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 (0,060 g, 0,12 mmol, diastereómero 1 del Paso 1) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó 4,00 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,24 mL, 0,94 mmol). La reacción se agitó por 16 h. El solvente se eliminó por evaporación por rotación y se usó el producto desprotegido globalmente, 3-pirrolidin-3-il-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo, sin purificación adicional. LCMS $(M+H)^+$: 307,1.

A una solución de 3-aminopiridin-2-ol (2,00 g, 18,2 mmol, 3B Scientific) en THF (40 mL) se agregó tiofosgeno (1,52 mL, 20 mmol). Se agregó 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 retiró por filtración y se secó con aire. Se mezcló (6,25 g, 41,1 mmol) de oxazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-tiona preparada de esta manera con tolueno (100 mL) y se trató con cloruro de tionilo (9,0 mL, 120 mmol) y unas pocas gotas de DMF. La reacción se calentó a reflujo por 1 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente y dejar reposar durante la noche, se formó un precipitado el cual se aisló mediante filtración y se secó con aire. Este producto crudo (23 mg) y 3-pirrolidin-3-il-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo (0,036 g) en 1,4-dioxano (0,6 mL) con N,N-diisopropiletilamina (82 microL, 0,47 mmol) se calentó a 70 °C por 2 h. El solvente se eliminó al 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 mmol) y solución de hidróxido de amonio (36 microL). Luego de agitar por 16 h, la reacción se procesó mediante la partición entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la porción acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%). una porción de este producto se purificó mediante HPLC quiral (Chiral Technologies Chiralpak IA, 5µ, 20 x 250

mm, eluyendo con 45% EtOH/Hexanos) para dar enantiómero 1 (primero en eluir, tiempo de retención 47,0 min) y enantiómero 2 (segundo en eluir, tiempo de retención 53,4 min).

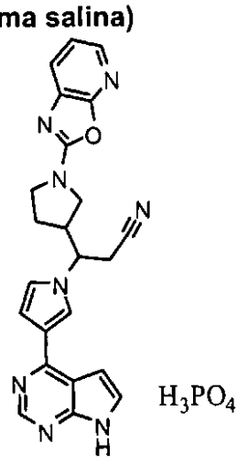
^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) enantiómero 1: δ11,97 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,96-6,90 (m, 2H), 4,57 (dt, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,71-3,60 (m, 1H), 3,53-3,23 (m, 4H), 2,99-2,83 (m, 1H), 1,76-1,56 (m, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 425,1.

^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) enantiómero 2: δ11,97 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 425,1.

Paso 2b. 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

Se siguió el procedimiento del Paso 2a, usando diastereómero 2 del Paso 1 como material de partida para dar producto como el racemato. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 11,97 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 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 convertido en la forma salina)



H_3PO_4

Paso 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 mmol) (preparado como en WO 2007/070514, Ejemplo 65) y ácido [1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol-3-il]borónico (Frontier Scientific) (10,4 g, 38,9 mmol) y carbonato de sodio (4,36 g, 41,2 mmol) en 1,2-dimetoxietano (100 mL) y agua (35 mL) se desgasificó purgando con una corriente de nitrógeno por 20 min. Luego se agregó Tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (2,25 g, 1,94 mmol) y la reacción se calentó a reflujo por 9 h. Al avanzar la reacción de acoplamiento, el grupo protector TIPS también se eliminó lentamente. Al tiempo en que se detuvo la reacción, los materiales de partida se habían consumido casi completamente, de todos modos la desprotección TIPS no se había completado. El solvente se eliminó por evaporación por rotación y el producto se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente a partir de acetato de etilo al 10-50% 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%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,93 (br s, 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). LCMS $(M+H)^+$: 315,2.

Paso 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 tert-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 mmol) y 3-[2-cianovinil]pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo como una mezcla de isómeros de olefina (5,70 g, 25,7 mmol, preparado como en Ejemplo 15, Paso 1) en acetonitrilo (70 mL) se agregó 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (3,66 mL, 24,4 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. El volumen luego se redujo a la mitad al vacío y la reacción se calentó a 60°C por 4,5 h. El solvente se eliminó por evaporación por rotación. El producto se

purificó mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente inicialmente a partir de 0-65% B en A, (A: 5% isopropanol/5% acetato de etilo/90% hexanos, B: 10% isopropanol/acetato de etilo al 50%/40% hexanos), hasta que el segundo diastereómero comenzó a eluir, luego se elevó rápidamente a 90% B en A. Se recogió el primer diastereómero en eluir (diastereómero 1) (4,45 g, 34%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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); LCMS $(M+H)^+$: 537,3. ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-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); LCMS $(M+H)^+$: 537,3.

Paso 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 solución 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 tert-butilo (4,45 g, 8,29 mmol) (diastereómero 1 del Paso 2) en 1,4-dioxano (50 mL) se agregó 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (31 mL). La reacción se agitó por 16 h. El producto se retiró por filtración y se enjuagó con una pequeña cantidad de dioxano. Se disolvió un sólido húmedo y se particionó entre NaOH 1N y acetato de etilo. La porción acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró (3,6 g, 99%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 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); $(M+H)^+$: 437,3.

Paso 4. oxazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-tiona

Preparación similar a la mencionada 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 mmol) en THF (200 mL) a 0°C en un baño de hielo se agregó dicloruro carbonotioico (7,71 mL, 101 mmol) por goteo. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Se agregó agua y el pH se ajustó al rango de 4-5. El producto se obtuvo mediante extracción con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ 14,08 (br s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H); $(M+H)^+$: 152,9.

Paso 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

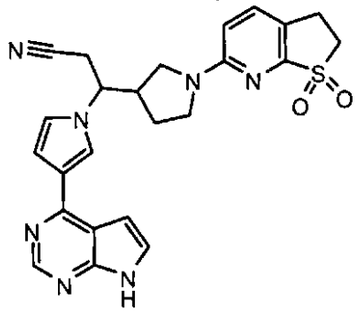
Una mezcla de 3-pirrolidin-3-il-3-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo (1,2 g, 2,7 mmol, del Paso 3) y oxazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-tiona (0,50 g, 3,3 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,96 mL, 5,5 mmol) se calentó a 70 °C por 2 h. El solvente se evaporó y se reemplazó con etanol (20 mL) y se agregó nitrato de plata (1,4 g, 8,2 mmol) y solución de hidróxido de amonio (3,8 mL). La reacción se agitó por 16 h. Se agregó agua, NaOH 1N y acetato de etilo a la reacción y los sólidos se retiraron por filtración, enjuagando con acetato de etilo, y las capas del material filtrado se separaron. La capa acuosa se extrajo con tres porciones adicionales de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente a partir de 0-10% acetato de etilo en hexanos (930 mg, 61%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 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); LCMS $(M+H)^+$: 555,2.

Paso 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 solución 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 mmol, producido en Paso 5) en DCM (30 mL) y TFA (10 mL) se agitó por 2,5 h. Los solventes se evaporaron y el residuo se agitó con solución de hidróxido de amonio en metanol por 16 h. El solvente se evaporó nuevamente. El residuo se particionó entre agua y IPA al 10% en $CHCl_3$. Las capas se separaron y la porción acuosa se extrajo dos veces adicionales con IPA al 10% en $CHCl_3$. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral (Fenomenex Lux-cellulose-1, 5µ, 20 x 250 mm, 80% etanol/hexanos, 10 mL/min), para dar enantiómero 1 (primero en eluir, tiempo de retención 19,3 min), y enantiómero 2 (segundo en eluir, tiempo de retención 24,1 min). Enantiómero 1 se obtuvo mediante la eliminación del solvente al vacío, en la cantidad de 314 mg. Este producto se disolvió en isopropanol caliente y se agregó un equivalente de ácido fosfórico. Hubo inmediatamente formación de un precipitado y la mezcla se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente, con agitación. El producto se aisló mediante filtración y se secó con aire, luego se secó adicionalmente a 60 °C bajo vacío (289 mg, 33%). ^1H NMR (300 MHz, d_6-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); LCMS $(M+H)^+$: 425,1.

Ejemplo 34. 3-[1-(1,1-dióxido-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 (dos enantiómeros aislados)



Se disolvió 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 mmol, del Ejemplo 33, Paso 3) y 1,1-dióxido de 6-cloro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina (37 mg, 0,18 mmol, preparada como se describe en Ejemplo 28, Paso 4) en etanol (190 microL) y N,N-diisopropiletilamina (64 microL, 0,37 mmol). En un vial sellado, la mezcla se calentó en un baño de aceite manteniendo a 120 °C por 3 h. La mezcla luego se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía flash de columna, eluyendo con un gradiente a partir de 0-5% Metanol en acetato de etilo para dar producto racémico. Este material se separó mediante HPLC quiral (Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 5µ, 20 x 250 mm, eluyendo con 80% EtOH/Hexanos, 8 mL/min) para dar enantiómero 1 (primero en eluir, tiempo de retención 35,0 min) y enantiómero 2 (segundo en eluir, tiempo de retención 55,6 min).

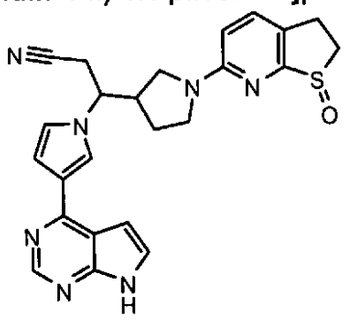
Luego de la eliminación del solvente al vacío, cada enantiómero se desprotegió en forma separada agitando en forma secuencial en una mezcla de 1:1 TFA/DCM por 1 h, eliminando el solvente, luego agitando en metanol (1,5 mL) con EDA (0,2 mL) por 30 min. HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%) se usó para purificar los productos.

Enantiómero 1: (6 mg, 6%). ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 11,96 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 474,1.

Enantiómero 2: (4 mg, 4%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 11,96 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 474,1.

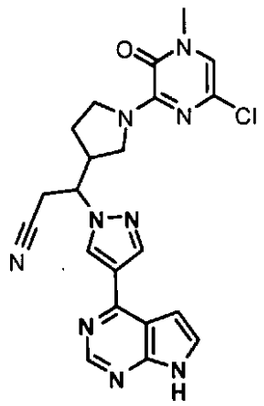
Ejemplo 35. 3-[1-(1-oxido-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo



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 mmol, del Ejemplo 33, Paso 3) y 1-óxido de 6-cloro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina (10,0 mg, 0,0533 mmol, preparada como se describe en Ejemplo 28, Paso 4) en etanol (56 microL) y N,N-diisopropiletilamina (19 microL) se calentó a 120 °C por 1,5 h en el microondas. La mezcla se concentró al vacío. La mezcla cruda se disolvió en 1:1 TFA/DCM, se agitó por 1,5 h, y luego se concentró nuevamente. El residuo luego se disolvió en metanol (1,5 mL) y se agregó EDA (0,2 mL). Luego de agitar por 30 min, se usó HPLC/MS preparativa (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%) para purificar el producto (3 mg, 12%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ 11,96 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 458,1.

Ejemplo 36. Trifluoroacetato de ±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



Paso 1. 3,5-dicloro-1-metilpirazin-2(1H)-ona

Se disolvió clorhidrato de (metilamino)acetonitrilo (2,55 g, 23,9 mmol) en cloroformo en un balón de 1 cuello (38,93 mL, 486,5 mmol) y se agregó cloruro de oxalilo (6,07 mL, 71,8 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante la noche y se transfirió a otro recipiente, y el solvente se eliminó por evaporación por rotación. La reacción se cromatografió sobre gel de sílice usando 1:1 EtOAc/hexanos para dar el producto. Espectrometría de masa: [M+1]: 179. ^{1}H NMR($CDCl_3$): 7,25 (s, 1H), 3,60 (s, 3H).

Paso 2. ***±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***

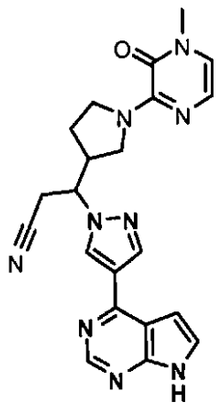
Se mezcló 3-Pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (50,00 mg, 0,1142 mmol, preparado como en Ejemplo 15, Pasos 1-3, omitiendo la separación quiral llevada a cabo en Paso 2) con 3,5-dicloro-1-metilpirazin-2(1H)-ona (32,00 mg, 0,1788 mmol) y se disolvió en 1,4-dioxano (0,5 mL). La reacción se calentó a 100 °C por 2 h luego de las cuales el análisis LCMS mostró principalmente producto. Los residuos se cromatografiaron sobre gel de sílice usando EtOAc y 5% MeOH/EtOAc para dar el producto. Espectrometría de masa: [M+1]: 580.

Paso 3. **Trifluoroacetato de ±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 del paso 2 se disolvió en DCM (0,50 mL) en un balón de 1 cuello, y se agregó TFA (0,30 mL, 3,9 mmol). La reacción se agitó a 25 °C por 1 h, y el solvente se eliminó por evaporación por rotación. El residuo se disolvió en metanol (2,00 mL) y se agregó 16 M de amoníaco en agua (0,30 mL, 4,9 mmol). La mezcla se agitó por 1 h, y el solvente se eliminó por evaporación por rotación. El producto se aisló mediante HPLC preparativa-MS usando un instrumento Waters Fraction-Linx y una columna 19 mm x 100 mm Sunfire C18; eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O (0,1%TFA), 30 mL/min; Espectrometría de masa: [M+1]: 450. ^{1}H NMR(CD_3OD): δ8,95 (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 ±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



Paso 1. ± 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

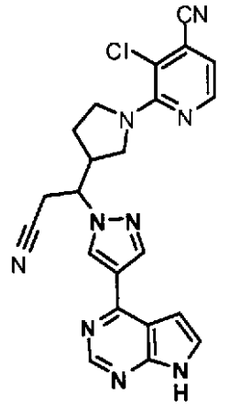
Se disolvió 3-[1-(6-cloro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (del Ejemplo 36, 27 mg, 0,046 mmol) en alcohol isopropílico (1,00 mL) y metanol (1,00 mL) con bicarbonato de sodio (12 mg, 0,14 mmol) en un balón de 1 cuello. Se agregó paladio al 10% sobre carbono (10:90, paladio:negro de

carbono, 15,0 mg, 0,0141 mmol). La reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche luego de lo cual el análisis LCMS mostró una mezcla 1:1 de material de partida y producto. A la reacción se agregó más paladio al 10% sobre carbono (10:90, paladio:negro de carbono, 15,0 mg, 0,0141 mmol) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno por 48 h luego de las cuales el análisis LCMS mostró que no quedaba material de partida. La reacción se filtró, y el solvente se eliminó por evaporación por rotación. El residuo se usó en la siguiente reacción sin purificación. Espectrometría de masa: [M+1]: 546

Paso 2. trifluoroacetato de ± 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 del paso 1 se disolvió en DCM (0,50 mL) en un balón de 1 cuello, y se agregó TFA (0,30 mL, 3,9 mmol). La reacción se agitó a 25 °C por 2 h, y el solvente se eliminó por evaporación por rotación. El residuo se disolvió en metanol (2,00 mL) y se agregó 16 M de amoníaco en agua (0,30 mL, 4,9 mmol) y se agitó por 2 h. El solvente luego se eliminó por evaporación por rotación. El producto se aisló mediante HPLC preparativa-MS usando un instrumento Waters Fraction-Linx y una columna 19 mm x 100 mm Sunfire C18; eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O (0,1% TFA), 30 mL/min; detector configurado a m/z 415; para dar el producto como la sal TFA. Espectrometría de masa: [M+1]: 416; ^1H NMR(CD_3OD): δ8,94 (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 ±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



Paso 1. 2,3-dicloroisonicotinaldehido

Se disolvió N,N-diisopropilamina (1,14 mL, 8,11 mmol) en THF en un balón de 1 cuello (15,00 mL, 184,9 mmol). La solución luego se enfrió a -78 °C y se agregó 1,60 M de n-butillitio en hexano (4,64 mL, 7,43 mmol). La reacción se dejó calentar a 0 °C y se enfrió nuevamente a -78 °C. A la reacción se agregó 2,3-dicloropiridina (1,00 g, 6,76 mmol) en THF (5,00 mL, 61,6 mmol). La reacción luego se agitó a -78 °C por 2 h y se agregó DMF (1,046 mL, 13,51 mmol) y se agitó a -78 °C por 30 min y se dejó calentar a 0 °C. El análisis TLC (EtOAc al 20%/hexanos) mostró que no quedaba material de partida. El análisis LCMS mostró un pico M+1+CH_3OH. El análisis NMR mostró un protón de aldehido, sin embargo casi todo el producto se había solidificado y el NMR es más indicativo de la composición del material no cristalizado. La reacción se cromatografió sobre gel de sílice usando EtOAc al 25%/hexanos para dar el producto. ^{1}H NMR($CDCl_3$): δ10,49 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,67 (d, 1H).

Paso 2. 2,3-dicloroisonicotinaldehido aldehido

Se disolvió 2,3-dicloroisonicotinaldehido (0,50 g, 2,8 mmol) en metanol (10,0 mL, 247 mmol) con Bicarbonato de potasio (0,35 g, 3,5 mmol) en un balón de 1 cuello, y se agregó clorhidrato de hidroxilamina (0,22 g, 3,2 mmol) La reacción se agitó a 25 °C por 2 días. El análisis LCMS mostró que no quedaba material de partida y los dos isómeros oxima principalmente. La mezcla de la

reacción se particionó entre EtOAc y agua y el extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se extrajo al vacío. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. Espectrometría de masa: [M+1]: 191;

Paso 3. 2,3-dicloroisonicotinonitrilo

Se disolvió oxima de 2,3-dicloroisonicotinaldehido (0,617 g, 0,00323 mol) en piridina (6,0 mL, 0,074 mol) en un balón de 1 cuello. Se agregó cloruro de metansulfonilo (1,0 mL, 0,013 mol) por goteo, y la reacción se calentó a 60 °C por 2 h. Luego de enfriar, la reacción se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con agua, HCl 0,5 N, solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$) y se extrajo al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando EtOAc al 20%/hexanos para dar el producto. ^{1}H NMR($CDCl_3$): δ8,48 (d, 1H), 7,53 (d, 1H).

Paso 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

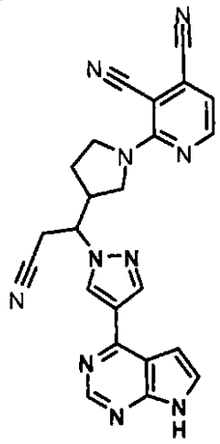
Se mezcló 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (100,00 mg, 0,22851 mmol, preparado como en Ejemplo 15, Pasos 1-3, omitiendo la separación quiral llevada a cabo en Paso 2) con 2,3-dicloroisonicotinonitrilo (57,99 mg, 0,3352 mmol) y luego se disolvió en NMP (0,60 mL, 6,2 mmol). La reacción se calentó a 130 °C por 2 h luego de las cuales el análisis LCMS mostró principalmente producto. Los residuos se cromatografiaron sobre gel de sílice usando EtOAc y 5% MeOH/EtOAc para dar el producto. Espectrometría de masa: [M+1]: 574.

Paso 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**

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 mmol) en DCM (0,50 mL, 7,8 mmol) en un balón de 1 cuello, y se agregó TFA (0,30 mL, 3,9 mmol). La reacción se agitó a 25 °C por 1 h, y el solvente se eliminó por evaporación por rotación. El residuo se disolvió en metanol (2,00 mL,

49,4 mmol) y se agregó 16 M de amoníaco en agua(0,30 mL, 4,9 mmol). La mezcla se agitó por 1 h, y el solvente se eliminó por evaporación por rotación. El producto se aisló mediante HPLC preparativa-MS usando un instrumento Waters Fraction-Linx y una columna 19 mm x 100 mm Sunfire C18; eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O (0,1% TFA), 30 mL/min; detector configurado a m/z 443 para dar el producto como la sal TFA. Espectrometría de masa: [M+1]: 444; ^1H NMR(CD_3OD): δ8,96 (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



Paso 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

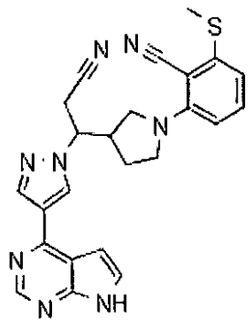
Se disolvió 3-cloro-2-(3-{2-ciano-1-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)isonicotinonitrilo (65,0 mg, 0,113 mmol, del Ejemplo 38, Paso 4) en NMP (0,8 mL, 8 mmol) en un balón de 1 cuello, y se agregó cianuro de cinc (39,9 mg, 0,340 mmol) y cinc (22,2 mg, 0,340 mmol). La reacción se desgasificó y se agregó bis(tri-t-butilfosfin)paladio (28,9 mg, 0,0566 mmol) y la reacción se calentó a 130 °C por 100 min luego de los cuales el análisis LCMS mostró que era principalmente una mezcla 1:1 de producto y material de partida desclorado. La reacción se filtró y el producto se aisló mediante HPLC preparativa-MS usando un instrumento Waters Fraction-Linx

y una columna 19 mm x 100 mm Sunfire C18; eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O (0,1%TFA), 30 mL/min; detector configurado a m/z 564; Espectrometría de masa: [M+1] m/z: 565.

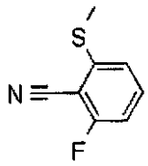
Paso 2. Trifluoroacetato **de ±2-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)piridin-3,4-dicarbonitrilo**

El producto del paso 1 se disolvió en DCM (0,50 mL, 7,8 mmol) en un balón de 1 cuello, y se agregó TFA (0,30 mL, 3,9 mmol). La reacción se agitó a 25 °C por 2 h, y el solvente se eliminó por evaporación por rotación. El residuo se disolvió en metanol (2,00 mL, 49,4 mmol) y se agregó 16 M de amoníaco en agua (0,30 mL, 4,9 mmol). La mezcla luego se agitó por 2 h, y el solvente se eliminó por evaporación por rotación. El residuo se purificó mediante prep. El producto se aisló mediante HPLC preparativa-MS usando un instrumento Waters Fraction-Linx y una columna 19 mm x 100 mm Sunfire C18; eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O (0,1%TFA), 30 mL/min; detector configurado a m/z 434; para dar el producto como la sal TFA. Espectrometría de masa: [M+1]: 435; ^{1}H NMR(CD_3OD): δ9,00 (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-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-(metiltio)benzonitrilo



Paso 1. 2-fluoro-6-(metiltio)benzonitrilo



A una solución a 0 °C de 2,6-difluorobenzonitrilo (0,20 g, 1,4 mmol) en DMF (2 mL, 20 mmol) se agregó metilmercapturo de sodio (0,13 g, 1,7 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Luego se filtró y se purificó mediante LCMS (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15% a 5 mL/min) para dar 41 mg sólido amarillo pálido (17% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,55 (1H, m); 7,07 (1H, m); 6,96 (1H, t); 2,59 (3H, s). LCMS (M+1): 168.

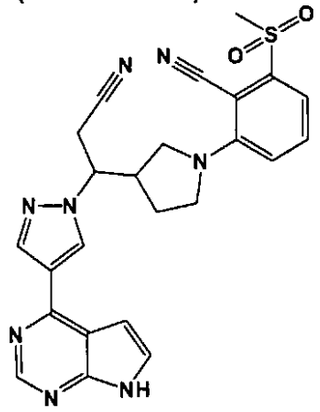
Paso 2. 2-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-(metiltio)benzonitrilo

Una solución 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 mmol, preparado como en Ejemplo 15, Pasos 1-3, omitiendo la separación quiral llevada a cabo en Paso 2), 2-fluoro-6-(metiltio)benzonitrilo (0,040 g, 0,24 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (60 microL, 0,3 mmol) en fluoruro de 1-butil-3-metil-1H-imidazol-3-io/trifluoroborano (1:1) (0,15 g, 0,66 mmol) se calentó a 120 °C por 3,2 h, luego a 150 °C por 2 h. Se purificó mediante LCMS (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15% a 5 mL/min) para dar 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**, 30% de rendimiento). LCMS (M+1): 585.

Se agitó 5 mg de **A** en 1mL de DCE y 1 mL de TFA por 1h. Se concentró y el residuo se agitó en 50uL de EDA y 1 mL de MeOH por 1h. La reacción se purificó mediante LCMS (columna C18 eluyendo con un gradiente ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15% a 5 mL/min) dio 3,5 mg de sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12,1 (1H, br); 8,85 (1H, s); 8,65 (1H, s); 8,0 (1H, s); 7,6 (1H, m); 7,18

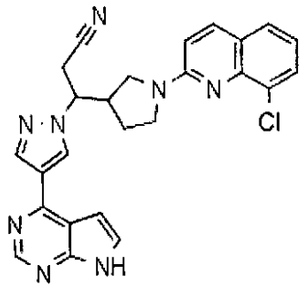
(1H, m); 6,98 (1H, m); 6,6 (2H, m); 4,81 (1H, m); 3,68 (1H, m); 3,6-3,2 (5H, m); 2,9 (1H, m); 2,5 (3H, s); 1,62 (2H, br). LCMS (M+1): 455.

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 solución de 15 mg de **A** (del Ejemplo 40, paso 2, 26 mmol) y ácido m-cloroperbenzoico (0,018 g, 0,080 mmol) en DCM (1 mL, 20 mmol) se agitó por 1,5 h. Se agregó MeOH y DMF. La mezcla se purificó mediante LCMS para dar 5 mg de sólido blanco. El compuesto luego de desprotegió para eliminar el grupo SEM. Se agitó en 1mL de DCE y 1 mL de TFA por 1h. Se concentró y el residuo se agitó en 50uL de EDA y 1 mL de MeOH por 1h. La reacción se purificó mediante LCMS (columna C18 eluyendo con un gradiente ACN/H_2O con 0,15% de NH_4OH a 5 mL/min) y dio 4,1 mg sólido blanco. ^1H NMR (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). LCMS (M+1): 487.

Ejemplo 42. ± 3-[1-(8-cloroquinolin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

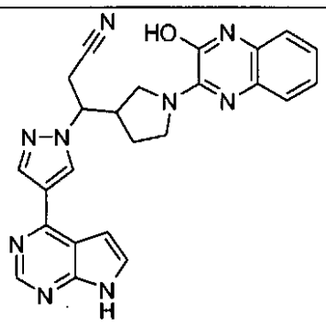
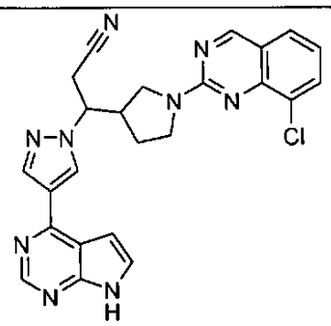


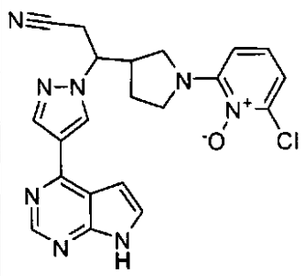
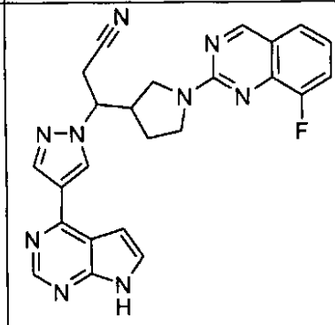
Una solución de 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,020 g, 0,000046 mol, preparado como en Ejemplo 15, Pasos 1-3, omitiendo la separación quiral llevada a cabo en Paso 2) y 2,8-dicloroquinolina (0,020 g, 0,00010 mol) en etanol (0,020 mL, 0,00034 mol) y N,N-diisopropiletilamina (20,0 microL, 0,000115 mol) se calentó a 120 °C por 1,3 h. El crudo se purificó mediante LCMS (columna C18 eluyendo con un gradiente ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15% a 5 mL/min) para dar 16 mg. LCMS (M+1): 599.

El compuesto luego de desprotegió para eliminar el grupo SEM. Se agitó en 1mL de DCE y 1 mL de TFA por 1 h. Se concentró y el residuo se agitó en 50 µL de EDA y 1 mL de MeOH por 1 h. La reacción se purificó mediante LCMS (columna C18 eluyendo con un gradiente ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15% a 5 mL/min) para dar 9,7 mg (45% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12,1 (1H, br); 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, br); 3,75 (1H, br); 3,45 (2H, m); 3,40-3,26 (2H, m); 2,98 (1H, m); 1,7 (2H, br). LCMS (M+1): 469.

Los Ejemplos 43-46 en la siguiente tabla se prepararon mediante el método general de Ejemplo 42, con la excepción de que en el Ejemplo 45, el material de partida usado fue un enantiómero solo 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 método de Ejemplo 15, Pasos 1-3. Adicionalmente, en los Ejemplos 43 y 44, el producto final se purificó mediante LCMS (columna C18 eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con 0,1% TFA) para dar la sal trifluoroacetato del compesto madre.

Ej.	Estructura	Nombre	Forma de sal	MS (M+H)

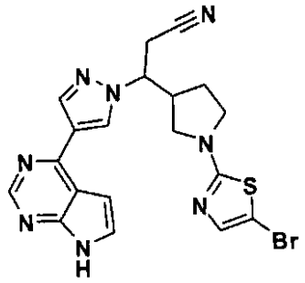
Ej.	Estructura	Nombre	Forma de sal	MS (M+H)
43		sal trifluoroacetato de 3-[1-(3-hidroxiquinoxalin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	2TFA	452
44		sal trifluoroacetato de 3-[1-(8-cloroquinazolin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	2TFA	470

Ej.	Estructura	Nombre	Forma de sal	MS (M+H)
45		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	-	435
46		3-[1-(8-fluoroquinazolin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	-	454

Ej. No.	^{1}H NMR
43	(DMSO-d6): 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)

Ej. No.	^{1}H NMR
44	(DMSO-d6): 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-d6): 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-d6): 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)

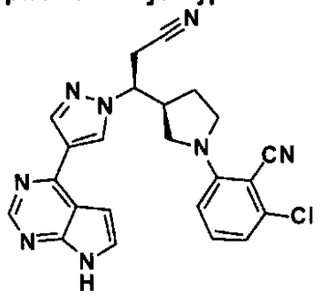
Ejemplo 47. Trifluoroacetato de (3S)-3-[(3S)-1-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo



Se 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 (175 mg, 0,400 mmol; del Ejemplo 15, paso 3) (base libre) y 2,5-dibromo-1,3-tiazol (290 mg, 1,2 mmol) en alcohol isopropílico (2,2 mL, 29 mmol). Luego se agregó 4-metilmorfolina (130 microL, 1,2 mmol). La mezcla se calentó a 80°C. Luego de 16 h, el LCMS mostró la reacción, M+H 599/601. El intermediario se aisló mediante HPLC preparativa-

MS usando un instrumento Waters Fraction-Linx y una columna 30 mm x 100 mm Sunfire C18; 37% CH_3CN-H_2O (0,1%TFA), 0,5 min, gradiente de 6 min a 54%; 60 mL/min; tiempo de retención 5,6 min. El compuesto luego se secó por congelamiento para dar 101 mg. El compuesto luego de desprotegió usando TFA seguido por NH_4OH. La desprotección generalmente involucró lo siguiente: El compuesto se disolvió en DCM (1 mL) a 21°C, y se agregó TFA (1 mL). La mezcla de la reacción luego se agitó por 1 h. La solución se concentró para eliminar TFA. El residuo se disolvió en acetonitrilo o metanol (1 mL), y se agregó 15,0 M de hidróxido de amonio en agua (0,25 mL). La solución se agitó a 21°C por 2-18 h. Luego el LCMS mostró que la desprotección se había completado, la solución se concentró por evaporación por rotación. El producto se aisló mediante HPLCMS preparativa usando un instrumento Waters Fraction-Linx y una columna 19mm x 100mm Sunfire C18; 30 mL/min; 12% CH_3CN-H_2O (0,1%TFA), 0,5 min, gradiente a 30% a 6min; detector configurado a m/z 471; tiempo de retención, 5,5 min (3 runs). El compuesto luego se secó por congelamiento para dar la sal TFA (47 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6): δ12,8 (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); LCMS $(M+H)^+$: 469.

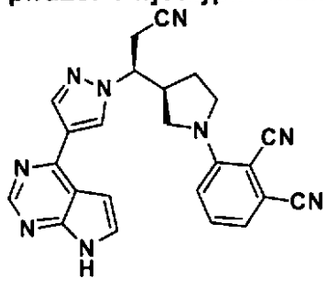
Ejemplo 48. trifloroacetato de 2-cloro-6-((3S)-3-{(1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)benzonitrilo



Una solución 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 mmol; del Ejemplo 15, paso 3), NMP (1,5 mL, 16 mmol), 4-metilmorfolina (69 microL, 0,63 mmol) y 2-cloro-6-fluorobenzonitrilo (65 mg, 0,42

mmol) se calentó a 90°C por 50 min en un reactor de microondas. El LCMS mostró una reacción completa aproximadamente al 80%, y mostró lo esperado, [M+H] 573. El intermediario se aisló mediante HPLCMS preparativa usando un instrumento Waters Fraction-Linx y una columna 30 mm x 100 mm Sunfire C18; 49% CH_3CN-H_2O (0,1% TFA), 0,5 min, a 67% a 6 min; 60 mL/min; tiempo de retención 5,3 min. El solvente luego se eliminó por evaporación por rotación. El compuesto luego de desprotegió usando TFA seguido por NH_4OH (véase el procedimiento general del Ejemplo 47). El producto se aisló mediante LCMS preparativa usando un instrumento Waters Fraction-Linx y una columna 19 mm x 100mm Sunfire C18; 30mL/min; 29% CH_3CN-H_2O (0,1% TFA), 0,5 min, gradiente a 47% a 6 min; tiempo de retención 5,1 min. El compuesto se secó por congelamiento para dar la sal TFA, 24mg, un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6): 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); LCMS $(M+H)^+$: 443.

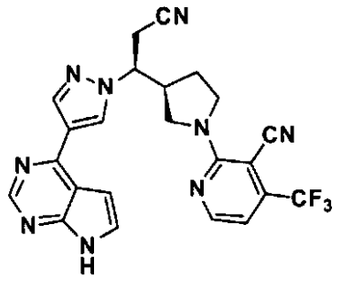
Ejemplo 49. Trifluoroacetato de 3-((3S)-3-{(1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)ftalonitrilo



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 mmol, preparado de manera similar a la descrita en Ejemplo 48) en NMP (0,75 mL, 7,8 mmol). Luego se agregó cianuro de cinc (57,0 mg, 0,486 mmol). Luego se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (37,4 mg, 0,0324 mmol), y a la solución se hizo pasar nitrógeno (subsuperficialmente). El vial luego se selló y se calentó a 150°C por 20 min en un reactor de microondas. La reacción se procesó con $NaHCO_3$ al 5% y EtOAc y se filtró. el intermediario se aisló mediante LCMS

preparativa usando un instrumento Waters Fraction-Linx y una columna 30 mm x 100 mm Sunfire C18; 46% CH_3CN-H_2O (0,1% TFA), 0,5min, a 64% a los 6 min; 60 mL/min; detector configurado a m/z 564; tiempo de retención 5,3 min. El solvente luego se eliminó por evaporación por rotación. El compuesto luego de desprotegió usando TFA seguido por NH_4OH (véase el procedimiento general del Ejemplo 47). El producto se aisló mediante LCMS preparativa usando un instrumento Waters Fraction-Linx y una columna 19mm x 100mm Sunfire C18; 24% CH_3CN-H_2O (0,1%TFA), 0,5 min, a 42% a los 6 min; 30 mL/min; tiempo de retención 5,5 min. se secó por congelamiento para dar una sal TFA sólida blanca. LCMS $(M+H)^+$: 434,1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 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).

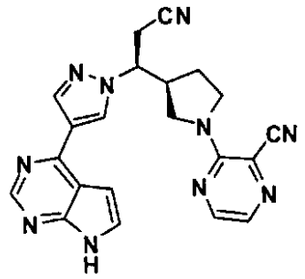
Ejemplo 50. Trifluoroacetato de 2-((3S)-3-{(1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)nicotinonitrilo



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, 0,011 mmol, preparado de manera similar a la descrita en Ejemplo 51) en metanol (1,0 mL, 25 mmol), y se agregó 6 mg de Pd/C al 10%. Se agitó a 21 C. Se fijó un globo con hidrógeno al recipiente por 0,5 h. El LCMS mostró el producto deseado [M+H] 608, subproducto amina, [M+H] 612, otros subproductos de sobrerreducción, y trazas de material de partida restante. El producto se aisló mediante HPLC preparativa-MS usando un instrumento Waters Fraction-Linx y una columna 19 mm x 100 mm Sunfire C18; 51% CH_3CN-H_2O (0,1%TFA), a 69% a los 6 min; 30 mL/min; detector configurado

a m/z 608; tiempo de retención, 5,0 min. El compuesto luego de desprotegió usando TFA seguido por NH_4OH (véase el procedimiento general del Ejemplo 47). El producto se aisló mediante HPLC preparativa-MS usando un instrumento Waters Fraction-Linx y una columna 19 mm x 100 mm Sunfire C18; 30% CH_3CN-H_2O (0,1%TFA), a 48% a los 6 min; 30 mL/min; tiempo de retención, 4,1 min. LCMS $(M+H)^+$: 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

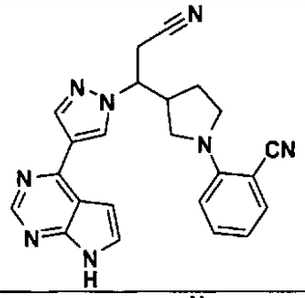
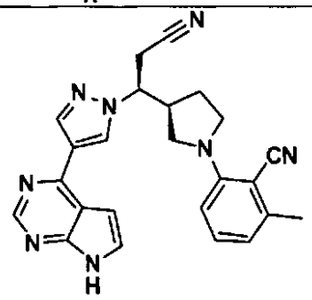
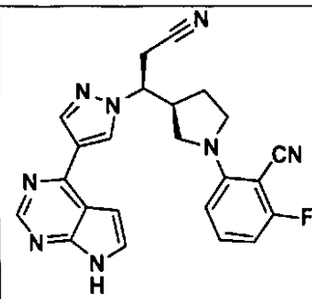
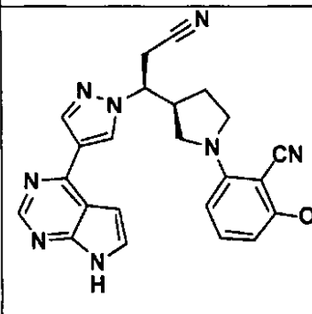


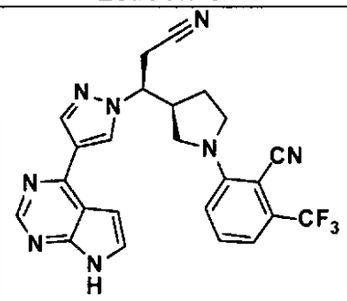
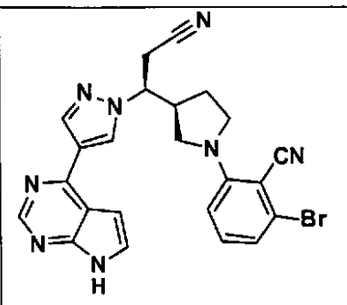
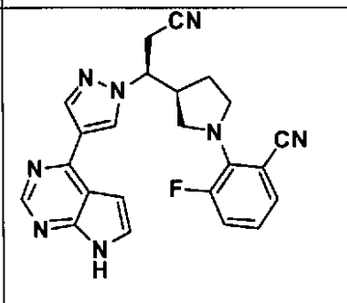
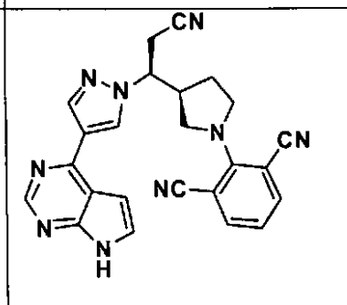
Se disolvió (3S)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (38 mg, 0,087 mmol; del Ejemplo 15, paso 3) en NMP (0,7 mL, 7 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3,0E1 microL, 0,17 mmol). Se agregó 3-cloropirazin-2-carbonitrilo (18 mg, 0,13 mmol). La solución se agitó a 80°C por 20 min (o 21°C por 16h). El LCMS mostró la conversión prácticamente total al intermediario esperado, y mostró [M+H]: 541. el intermediario se aisló mediante HPLC preparativa-MS usando un instrumento Waters Fraction-Linx y una columna 30 mm x 100 mm Sunfire C18; 44% CH_3CN-H_2O (0,1%TFA), 0,5 min; gradiente de 6 min a 62 %; 60 mL/min; tiempo de retención, 4,9 min. El solvente luego se eliminó por evaporación por rotación. El compuesto luego de desprotegió usando TFA seguido por NH_4OH (véase el procedimiento general del Ejemplo 47). El producto se aisló mediante LCMS preparativa usando un instrumento Waters Fraction-Linx y a 19mmx100mm Sunfire columna C18; 30mL/min; 20% CH_3CN-H2O (0,1%TFA), 0,5min, gradiente a 38% a los 6min. Se secó por congelamiento para dar una sal TFA sólida amarilla. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): 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);

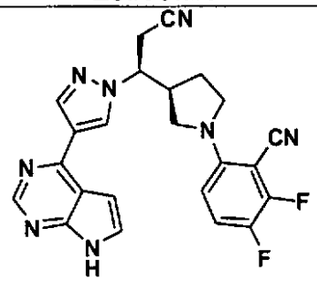
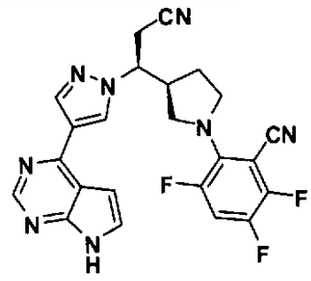
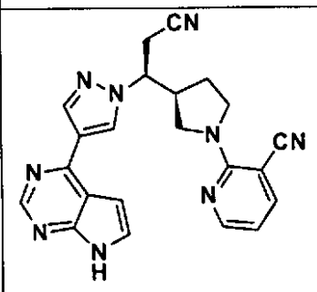
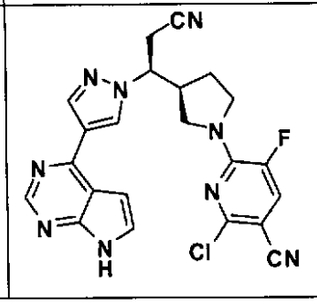
4,89 (m, 1H); 3,92 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,61 (m, 2H); 3,40 (m, 1H); 3,29 (m, 1H); 2,91 (m, 1H); 1,71 (m, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 411.

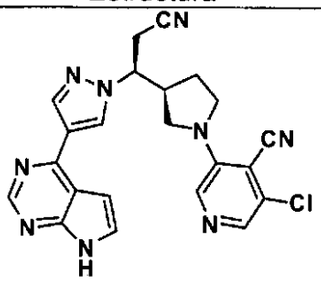
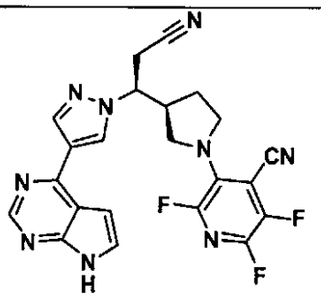
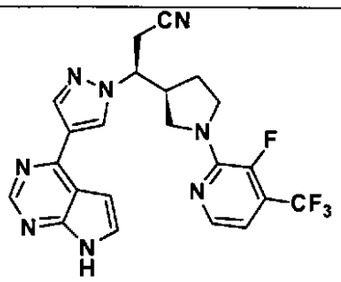
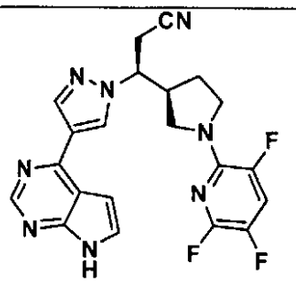
Ejemplos 52-69.

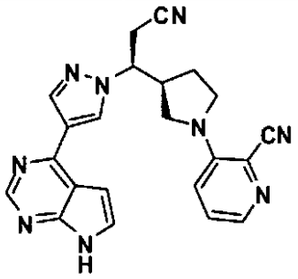
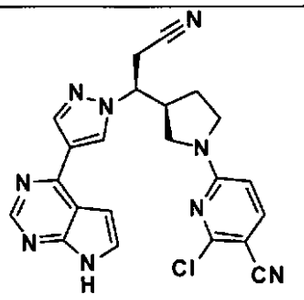
Los ejemplos en la siguiente tabla se realizaron mediante procedimientos análogos a aquellos utilizados para producir los Ejemplos 47-51.

Ej.	Estructura	Nombre	M+H
52		sal trifluoroacetato de 2-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)benzonitrilo	409
53		sal 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)-6-metilbenzonitrilo	423
54		sal 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)-6-fluorobenzonitrilo	427
55		sal 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)-6-metoxibenzonitrilo	439

Ej.	Estructura	Nombre	M+H
56		sal 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)-6-(trifluorometil)benzonitrilo	477
57		sal trifluoroacetato de 2-bromo-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	487
58		sal 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)-3-fluorobenzonitrilo	427
59		sal 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)isoftalonitrilo	434

Ej.	Estructura	Nombre	M+H
60		sal trifluoroacetato de 6-((3S)-3-{(1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,3-difluorobenzonitrilo	445
61		sal 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)-3,5,6-trifluorobenzonitrilo	463
62		sal 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)nicotinonitrilo	410
63		sal trifluoroacetato de 6-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo	462

Ej.	Estructura	Nombre	M+H
64		sal trifluoroacetato de 3-cloro-5-((3S)-3-{(1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)isonicotinonitrilo	444
65		sal 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)-2,5,6-trifluoroisonicotinonitrilo	464
66		sal trifluoroacetato de (3S)-3-{(3S)-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	471
67		sal trifluoroacetato de (3S)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-[(3S)-1-(3,5,6-trifluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]propanonitrilo	439

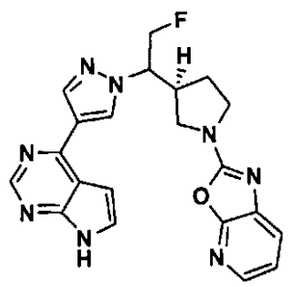
Ej.	Estructura	Nombre	M+H
68		sal trifluoroacetato de 3-((3S)-3-{(1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)piridin-2-carbonitrilo	410
69		sal trifluoroacetato de 2-cloro-6-((3S)-3-{(1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo	444

Ej.	^{1}H NMR
54	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ12,6 (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	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6): 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	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ12,5 (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)

Ej.	^{1}H NMR
58	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ12,5 (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	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ12,5 (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)
60	^{1}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); 7,37 (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	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ12,6 (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)
62	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ12,7 (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)
63	^{1}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	^{1}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)

Ej.	^{1}H NMR
67	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ12,6 (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)
68	^{1}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)
69	^{1}H NMR del intermediario protegido con SEM (500 MHz, DMSO-D6, registrado a 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) ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ12,6 (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)

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



Paso 1. (3S)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

Una solución de ácido (3S)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico (Chem-Impex; 2,5 g, 12 mmol) en THF (54 mL) se enfrió a 0°C y se agregó 1,0 M de BH_3 en THF (14 mL, 14 mmol) lentamente. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 4 h, luego de las cuales el análisis LCMS mostró reducción completa a alcohol. La solución se enfrió a 0°C y se detuvo mediante la adición cuidadosa de HCl 1N. Se agregó EtOAc y las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con más EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ saturado, luego NaCl saturado, se secó sobre $MgSO_4$ y se redujo al vacío para dar el producto crudo como un aceite incoloro, 2,15 g. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 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). MS (EI): 146,0 (M-tBu + 2H), 128,1 (M-OtBu).

Paso 2: (3S)-3-formilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

Se disolvió cloruro de oxalilo (1,4 mL, 16 mmol) en DCM (28 mL) y esta solución se enfrió a -78°C, luego se agregó DMSO (1,8 mL, 26 mmol). A esto luego se agregó una solución de *(3S)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo* (2,15 g, 10,7 mmol) en DCM (28 mL), seguido en 20 min mediante la adición de 4-metilmorfolina (5,9 mL, 53 mmol). La reacción se mantuvo a -78°C por 20 min, luego se calentó a 0°C por 1h, luego de lo cual el análisis tlc mostró oxidación completa a aldehido. La reacción se detuvo mediante la adición de agua y $CHCl_3$, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con $CHCl_3$ adicional. La fase orgánica combinada se lavó con agua, luego HCl 1N, luego $NaHCO_3$ saturado, NaCl saturado, se secó sobre $MgSO_4$ y se redujo al vacío para dar el producto crudo el cual se usó sin purificación adicional, 2,1 g. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 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). MS (EI): 144,1 (M-tBu + 2H), 126,0 (M-OtBu).

Paso 3: (3S)-3-[2-fluoro-1-hidroxi-2-(fenilsulfonil)etil]pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

Se agregó N,N-diisopropilamina (1,62 mL, 11,59 mmol) a THF (9,89 mL) y esta solución se enfrió a -78°C, luego se agregó 1,60 M de n-butillitio en hexano

(6,59 mL, 10,54 mmol). La reacción se mantuvo a -78°C por 5 min, luego se calentó a 0°C por 15 min, luego se enfrió nuevamente a -78°C. A esto se agregó una solución de fluorometil fenil sulfona (2,02 g, 11,59 mol) en THF (14 mL), la reacción se mantuvo por 20 min, luego se agregó una solución de *(3S)-3-formilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo* (2,1 g, 10,0 mmol) en THF (14 mL). La reacción se mantuvo a -78°C por 1,5 h, luego de las cuales el análisis LCMS indicó reacción completa. La reacción se detuvo a -78°C mediante la adición de solución saturada de NH_4Cl y se extrajo en EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua, luego NaCl saturado, y se secó sobre $MgSO_4$. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó (cartucho de SiO_2 preempaquetado de 120g, 85 mL/min, gradiente a partir de 0-65% EtOAc/hexanos a lo largo de 25 min) para obtener el producto deseado, 2,96 g. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 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). MS (EI): 318,1 (M-tBu + 2H), 300,0 (M-OtBu), 274,1 (M-BOC + H).

Paso 4: (3S)-3-(2-fluoro-1-hidroxietil)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 mmol) en CH_3OH (290 mL) y se agregó Na_2HPO_4 (6,8 g, 48 mmol), la reacción se enfrió a -5°C y se agregó amalgama de sodio-mercurio (10% Na) (11 g, 48 mmol). La reacción se mantuvo a -5°C por 1 a 3 h luego de las cuales el análisis LCMS indicó reacción completa. La agitación se detuvo y los sólidos se dejaron decantar. La fase metanólica sobrenadante se decantó y el residuo sólido se enjuagó con metanol, la fase de metanol combinada se mantuvo a 0°C. El pH se ajustó a neutro mediante la adición cuidadosa de HCl 1N, luego la solución se redujo al vacío, manteniendo la temperatura bajo 15°C. El residuo se particionó entre NaCl saturado y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc. La fase de EtOAc combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se redujo al vacío para dar el producto crudo, 1,8 g, el cual se llevó adelante sin purificación adicional. MS (EI): 178,0 (M-tBu + 2H), 160,0 (M-

OtBu).

Paso 5: (3S)-3-{2-fluoro-1-[(metilsulfonil)oxi]etil}pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

Una solución de *(3S)-3-(2-fluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo* (1,80 g, 7,72 mmol) en DCM (35 mL) se enfrió a 0°C y se agregó cloruro de metansulfonilo (657 microL, 8,49 mmol) seguido por Et_3N (2,15 mL, 15,4 mmol), la reacción se mantuvo a 0°C por 1h luego de las cuales el análisis LCMS indicó reacción completa. La mezcla de la reacción se particionó entre agua y $CHCl_3$, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con $CHCl_3$ adicional. La fase orgánica combinada se lavó con HCl 1N, $NaHCO_3$ saturado, agua, luego NaCl saturado, se secó sobre $MgSO_4$ y se redujo al vacío para dar el producto crudo, el cual se purificó (cartucho de SiO_2 preempaquetado de 120g, 85 mL/min, hexanos por 2 min, luego gradiente a partir de 0-70% EtOAc/hexanos a lo largo de 12 min, manteniendo a 70% EtOAc/hexanos por 10 min, el producto se visualizó sobre la placa tlc con mancha de $KMnO_4$) para dar el producto deseado, 1,6 g. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 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). ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 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). MS (EI): 256,0 (M-tBu + 2H), 238,0 (M-OtBu).

Paso 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 mmol, preparada como se describe en WO 2007/070514) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 60%, 247 mg, 6,17 mmol) seguido por DMF (4,1 mL). Luego de detenerse la evolución de gas, se agregó una solución de (3S)-3-{2-fluoro-1-[(metilsulfonil)oxi]etil}pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (1,6 g, 5,1 mmol) en DMF (17,1 mL) y la reacción se calentó a 60°C por 16 a 36 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó 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 saturado, se secó sobre $MgSO_4$ y se redujo al vacío para dar el producto crudo. La mezcla se separó (cartucho de SiO_2 preempaquetado de 120g, 85 mL/min, solvente A = 92/5/3 hexanos/EtOAc/IPA, solvente B = 49/45/6 hexanos/EtOAc/IPA). Se eluyó con un gradiente a partir de 0-40% B a lo largo de 20 min, y se mantuvo a 40% B por 10 min. Las fracciones mezcladas se recombinaron y se purificó de la misma manera para dar el isómero deseado (primero en eluir), 0,8g. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 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). ^{19}F NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ-225,12 (td, J = 49,5, 19,0 Hz), -225,52 (td, J = 49,5, 19,8 Hz). MS (EI): 531,2 (M+H).

Paso 7: 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

Se disolvió (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 (800,0 mg, 1,507 mmol) en THF (12 mL), luego se agregó HCl 12,0 M (1,40 mL, 16,7 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 16 h luego de las cuales el análisis LCMS indicó desprotección BOC completa. La reacción se neutralizó mediante la adición de $NaHCO_3$ saturado, seguido por $NaHCO_3$ sólido hasta que el pH se hizo básico. La solución de la 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 saturado, se secó sobre $MgSO_4$ y se redujo al vacío para dar el producto crudo. MS (EI): 431,2 (M+H).

Paso 8: 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)[1,3]oxazolo[5,4-b]piridina

Se mezcló [1,3]oxazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-tiona (233 mg, 1,53 mmol, preparado como en Ejemplo 33, Paso 4) 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 (550 mg,

1,3 mmol) en 1,4-dioxano (6,0 mL) y la reacción se calentó a 70°C por 2h punto en el cual el análisis LCMS indicó reacción completa al intermediario hidroxipiridinil tiourea. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío, luego se agregó EtOH (7,4 mL) y la mezcla se agitó bien hasta que la tiourea se suspendió libremente en el solvente. Esta mezcla luego se trató con $AgNO_3$ (434 mg, 2,55 mmol) y NH_4OH (790 microL, 11,5 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16h punto en el cual el análisis LCMS indicó conversión completa al producto deseado. La reacción se filtró a través de un tapón de Celite en un embudo de vidrio sinterizado y se enjuagó con dioxano (20 mL) y EtOAc (20 mL). El material filtrado se redujo al vacío y el residuo se particionó 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 saturado, se secó sobre $MgSO_4$ y se redujo al vacío para dar el producto crudo el cual se purificó (cartucho de SiO_2 preempaquetado de 40g, 40 mL/min, DCM por 3 min, luego elución isocrática con 5% MeOH/DCM por 15 min) para recuperar el producto, 592 mg. MS (EI): 549,2 (M+H).

Paso 9: 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)[1,3]oxazolo[5, 4-b]piridina

A 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)[1,3]oxazolo[5,4-b]piridina (592 mg, 1,07 mmol) se agregó DCM (5,0 mL) y TFA (5,0 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1h, luego los solventes se eliminaron al vacío y se agregó metanol (5,0 mL) y NH_4OH (5,0 mL). Luego de 30 min el análisis LCMS indicó eliminación completa del grupo SEM. Los solventes se eliminaron al vacio y el material residual se purificó mediante LCMS preparativa de fase inversa en un sistema Waters FractionLynx usando fraccionamiento guiado por espectro de masas (columna Waters SunFire C18, tamaño de partícula 5 μM, 30x100 mm, fase móvil A: agua (0,1% TFA), B: acetonitrilo (0,1% TFA), gradiente 17-37% B a lo largo de 5 min, velocidad de flujo 60 mL/min), el producto se aisló como una sal

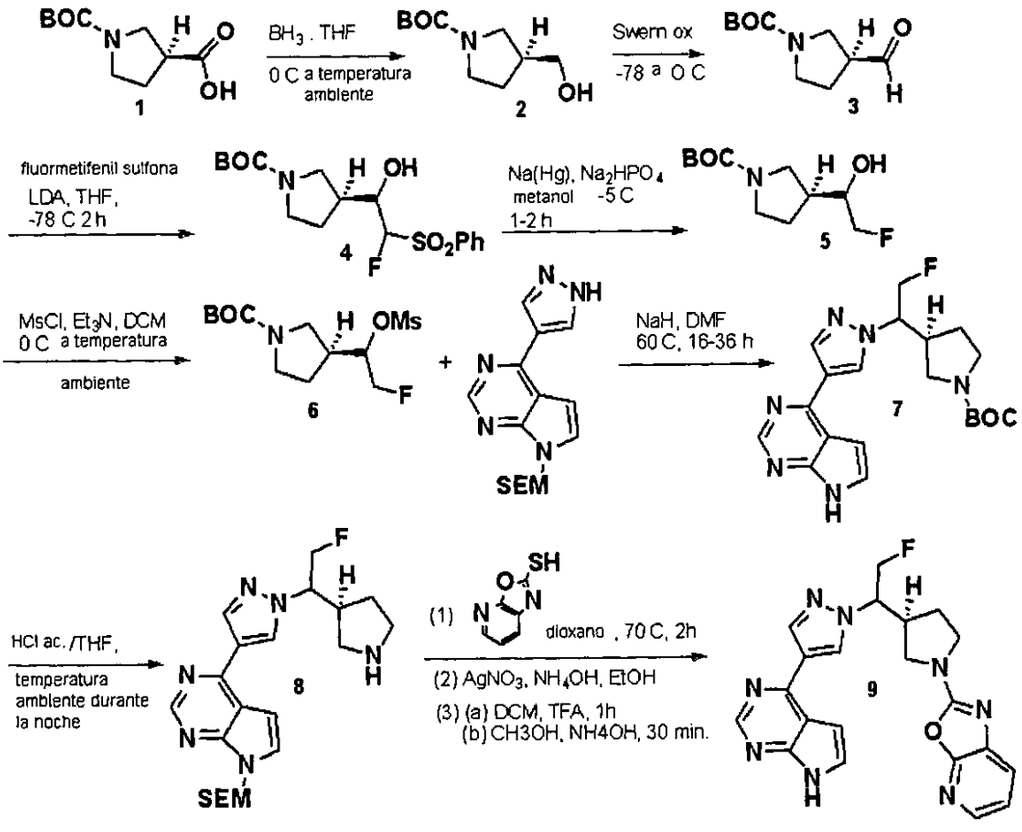
tris-TFA, 455 mg. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,97 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 3,88 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 5,40, 1,45 Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 7,64, 1,38 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 3,58 Hz), 7,20 (dd, 1H, J = 7,83, 4,90 Hz), 5,09 (m, 1H), 5,0-4,8 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 1,96 (m, 2H). MS (EI): 419,1 (M+H).

Paso 10: fosfato 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

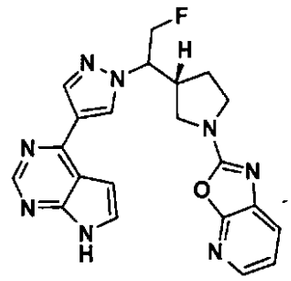
Se particionó tris-trifluoroacetato de 2-((3S)-3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin- 4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)[1,3]oxazolo[5, 4-b]piridina (455 mg, 0,60 mmol) entre $NaHCO_3$ saturado y 3:1 $CHCl_3$/IPA, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con solvente adicional. La fase orgánica combinada se lavó con NaCl saturado, se secó sobre $MgSO_4$ y se redujo al vacío para dar la base libre. A este material se agregó IPA (10 mL) y EtOH (3 mL) y la reacción se calentó a 90°C bajo un condensador de reflujo hasta lograr la disolución completa. Luego se agregó una solución de H_3PO_4 (61 mg, 0,63 mmol) en 200 microL de IPA, y la reacción se retiró del baño de aceite y se dejó reposar y enfriarse. Luego de enfriarse precipitó un sólido, y éste se recogió mediante filtración. Los sólidos se secaron al vacío para dar el producto como la sal fosfato, 204 mg. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12,1 (bs, 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). ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ-223,176 (td, J = 46,1, 15,9 Hz). MS (EI): 419,1 (M+H).

Esquema 1. El ácido carboxílico 1 se redujo al alcohol 2 mediante la acción de borano, el cual luego se oxidó mediante una oxidación de Swern para dar el aldehido 3 correspondiente. Se agregó el anión de la fluorometil fenil sulfona a 3 para dar el intermediario 4, el cual se desulfoniló bajo condiciones reductoras usando amalgama de sodio para dar el fluoroalcohol 5. Este compuesto luego se convirtió en mesilato 6, el cual se agregó al anión del núcleo de pirazol, los

diastereómeros resultantes se separaron mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar el isómero solo deseado del derivado N-BOC pirrolidina 7. Este se desprotegió totalmente bajo condiciones ácidas para dar el intermediario avanzado 8, el cual se sometió a reacción con el oxazolopiridin-2-tiol indicado en un procedimiento de dos pasos, seguido por un procedimiento de desprotección de dos pasos para dar el producto final 9 en buen rendimiento y alto exceso diastereomérico.

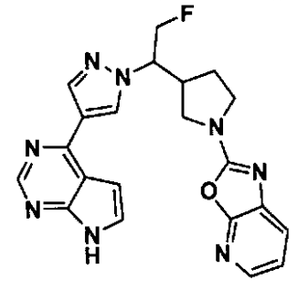


Ejemplo 71. sal de ácido fosfórico de 2-((3R)-3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin- 4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)[1,3]oxazolo[5, 4-b]piridina



Este ejemplo se puede preparar siguiente los pasos 1-10 del Ejemplo 70, reemplazando ácido (3R)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-3- carboxílico por el isómero (S) en el paso 1. Todos los pasos siguientes se llevan a cabo análogamente. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12,1 (bs, 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). ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ-223,176 (td, J = 46,1, 15,9 Hz). MS (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 precedente se puede preparar siguiente los 1-9 del Ejemplo 70, utilizando ácido 1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-3-carboxílico racémico en el paso 1. De manera alternativa, se puede utilizar la siguiente secuencia para lograr el producto racémico.

Paso 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 mmol) se agregó DMF (26 mL) seguido por Hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-

azabenzotriazol-1-il)uronio (2,6 g, 7,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3,9 mL, 22 mmol). Luego se agregó N,O-dimetilhidroxilamina HCl (910 mg, 9,3 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16h punto en el cual LCMS y tlc indicó conversión completa a la amida de Weinreb. La mezcla de la reacción se particionó 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 saturado, se secó sobre $MgSO_4$ y se redujo al vacío para dar el producto crudo, el cual luego se purificó mediante cromatografía de columna (cartucho de SiO_2 preempaquetado de 40g, 40 mL/min, gradiente a partir de 0-90% EtOAc/hexanos a lo largo de 20 min) para dar el producto deseado, 1,05 g. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3,71 (s, 3H), 3,7-3,3 (m, 5H), 3,20 (s, 3H), 2,1 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). MS (EI): 203,1 (M-tBu + 2H), 185,1 (M-OtBu).

Paso 2: 3-acetilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

Una solución de 3-{[metoxi(metil)amino]carbonil}pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (1,00 g, 3,87 mmol) en THF (11 mL) se enfrió a -78°C, luego se agregó CH_3MgBr 3,0 M en éter (3,87 mL, 11,6 mmol). La reacción se mantuvo a -78°C por 1,5 h, luego se calentó a 0°C por 1 h, punto en el cual el análisis mediante cromatografía de capa fina indicó conversión completa a cetona. La reacción se detuvo con NH_4Cl saturado 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 saturado, se secó sobre $MgSO_4$, y se redujo al vacío para dar el producto crudo, el cual se usó directamente en la siguiente reacción. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):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). MS (EI): 158,1 (M-tBu + 2H), 140,1 (M-OtBu).

Paso 3: 3-{1-[(trimetilsilil)oxi]vinil}pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

Se agregó N,N-diisopropilamina (631 microL, 4,50 mmol) a THF (4,2 mL) y esta solución se enfrió a -78°C, luego se agregó n-butillitio 1,60 M en hexano (2,81 mL, 4,50 mmol). La reacción se mantuvo a -78°C por 5 min, luego se calentó a 0°C por 15 min, luego se enfrió nuevamente a -78°C. A esto se agregó una

solución de 3-acetilpirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (800 mg, 3,75 mmol) en THF (10 mL). Esto se mantuvo a -40°C por 20 min, luego se agregó TMSCl (714 microL, 5,63 mmol). La reacción se calentó de -40°C a -10°C durante 1,5 h, luego la reacción se enfrió nuevamente a -40°C, se detuvo mediante la adición de $NaHCO_3$ saturado 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 por solución de HCl 0,1N hasta que el pH del lavado acuoso se hizo ácido. La fase orgánica luego se lavó dos veces con agua, luego NaCl saturado, se secó sobre $MgSO_4$ y se redujo al vacío para dar el producto crudo, 1,01 g. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):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). MS (EI): 230,1 (M-tBu + 2H).

Paso 4: 3-(fluoroacetil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 3-{1-[(trimetilsilil)oxi]vinil}pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (847 mg, 2,97 mmol) en CH_3CN (26 mL) se agregó SelectFluor® (1,38 g, 3,88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1,5 h punto en el cual el análisis LCMS indicó conversión a la fluorometil cetona. La mezcla de la reacción se particionó entre $NaHCO_3$ saturado 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 saturado, se secó sobre $MgSO_4$ y se redujo al vacío para dar el producto crudo. El producto se purificó (cartucho de SiO_2 preempaquetado de 40g, 40 mL/min, gradiente a partir de 0-80% EtOAc/hexanos durante 20 min) para recuperar la fluorometil cetona, 351 mg. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ 4,89 (d, 2H, J = 47,4 Hz), 3,35-3,15 (m, 5H), 2,10 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). MS (EI): 176,0 (M-tBu + 2H), 158,1 (M-OtBu).

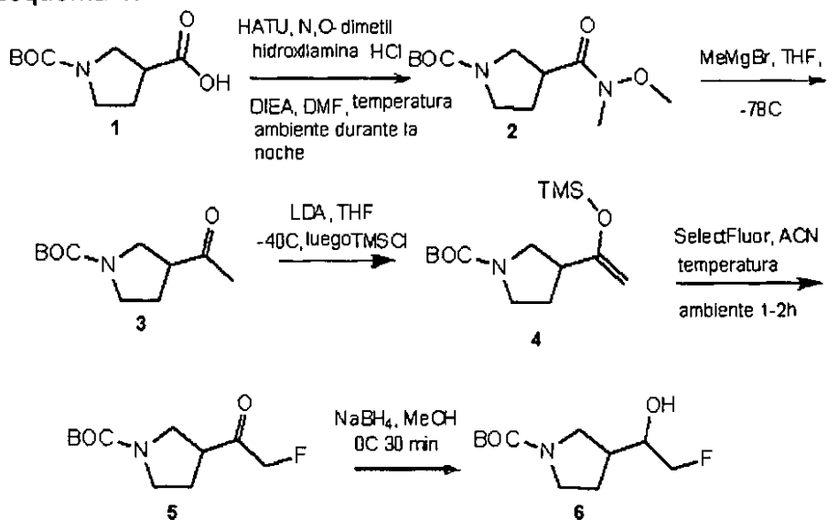
Paso 5: 3-(2-fluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

Una solución de 3-(fluoroacetil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (245 mg, 1,06 mmol) en CH_3OH (0,61 mL) se enfrió a 0°C, y se agregó $NaBH_4$ (28 mg, 0,74 mmol). La reacción se agitó a 0°C por 30 min, luego se extrajo una muestra y se

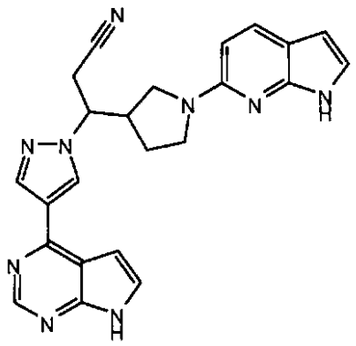
detuvo en HCl 0,1N/EtOAc y luego el análisis tlc indicó reducción completa de la cetona. La reacción se detuvo mediante la adición de HCl 0,1 N y EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ saturado, luego NaCl saturado, se secó sobre $MgSO_4$ y se redujo al vacío para dar el producto crudo, 240 mg, el cual se llevó adelante sin purificación adicional. MS (EI): 178,0 (M-tBu + 2H), 160,0 (M-OtBu).

La síntesis se completa siguiendo los pasos restantes que se muestran en el Ejemplo 70.

Esquema 2. El ácido carboxílico 1 se convirtió a la amida de Weinreb 2, la cual luego se trató con reactivo de Grignard metilo para dar un buen rendimiento de metil cetona 3. La cetona se convirtió al éter silílico enólico 4, el cual luego se hizo reaccionar con Selectfluor® para dar fluorometil cetona 5. La reducción de 5 con borhidruro de sodio dio el fluoroalcohol 6, el cual luego se usó para formar los compuestos fluorometil pirrolidina racémicos mediante procedimientos ilustrados en el Esquema 1.



Ejemplo 73. 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



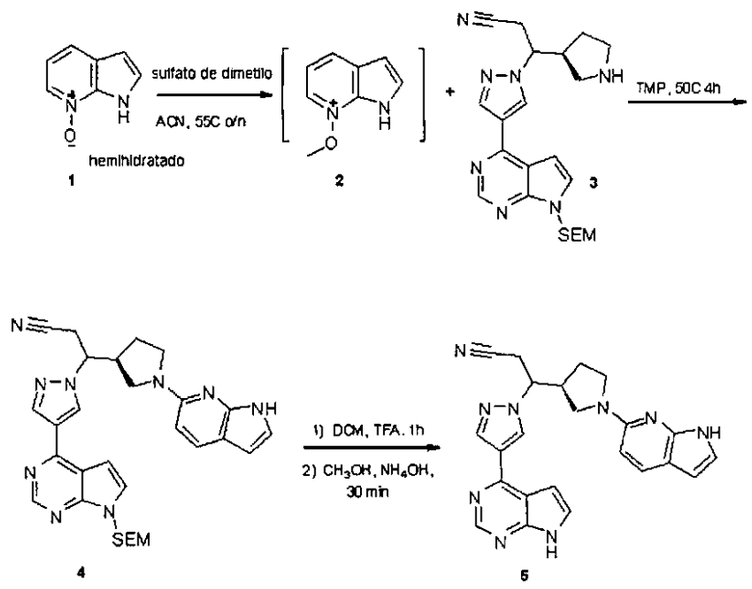
Paso 1: 3-(1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il)-3-(4-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo

Se suspendió 1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-7-óxido hemihidratado (31 mg, 0,22 mmol, Sigma-Aldrich) en CH_3CN (0,4 mL) y se agregó sulfato de dimetilo (25 microL, 0,27 mmol). La reacción se calentó a 55°C punto en el cual la solución se homogeneizó. La reacción se mantuvo a 55°C por 16 h. A la solución luego se agregó 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (98 mg, 0,22 mmol, preparado como en Ejemplo 15, Pasos 1-3, omitiendo la separación quiral llevada a cabo en Paso 2) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (75 microL, 0,45 mmol). La reacción luego se calentó a 50°C por 4 h punto en el cual el análisis LCMS indicó reacción completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó 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 saturado, se secó sobre $MgSO_4$ y se redujo al vacío para dar el producto crudo. Éste se purificó (cartucho de SiO_2 preempaquetado de 4 g, 20 mL/min, gradiente a partir de EtOAc al 0-100%/hexanos a lo largo de 16 min) para recuperar el producto, 31 mg. MS (EI): 554,2 (M+H).

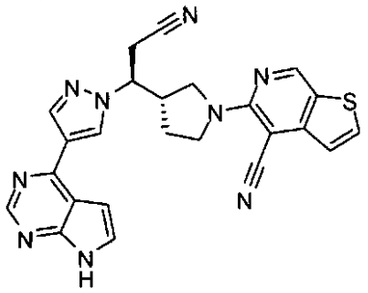
Paso 2: trifluoroacetato de 3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

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 mmol) se agregó DCM (500 microL) y TFA (500 microL). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h, luego los solventes se eliminaron y se agregó metanol (500 microL) y NH_4OH (500 microL). Luego de 30 min, el análisis LCMS indicó eliminación completa del grupo SEM. Los solventes se eliminaron al vacío y el material residual se purificó mediante LCMS preparativa de fase inversa en un sistema Waters FractionLynx usando fraccionamiento guiado por espectro de masas (columna Waters SunFire C18, tamaño de partícula 5 microM, 19 x 100 mm, fase móvil A: agua (0,1% TFA), B: acetonitrilo (0,1% TFA), velocidad de flujo 30 mL/min, para dar el productocomo una sal TFA. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12,61 (bs, 1H), 11,10 (bs, 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). MS (EI): 424,0 (M+H).

Esquema 3. Se trató pirrolopiridina 1 con sulfato de dimetilo para formar el intermediario 7-metoxi pirrolopiridina 2, el cual no se aisló, pero se hizo reaccionar directamente con el núcleo de pirrolidina 3 para dar el intermediario avanzado 4. El grupo protector SEM se retiró en un procedimiento de dos pasos para dar el blanco deseado 5.



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



Paso 1. 5-clorotieno[2,3-c]piridin-4-carbonitrilo

A una mezcla de 3-tienilacetonitrilo (1,16 g, 9,42 mmol), cloruro de fosforilo (10,1 g, 65,9 mmol) se agregó DMF (2,2 mL, 28 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C por 2,5 h. Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (1,28 g, 18,4 mmol) por porciones y se agitó por otros 20 min. La solución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se filtró y se lavó con acetona para dar el producto deseado como un sólido blanco (26% de rendimiento). LCMS $(M+H)^+$: 194,9.

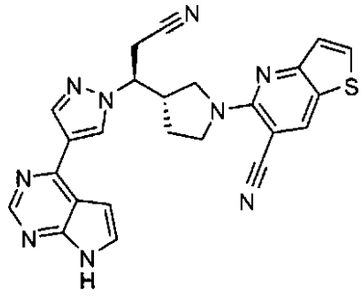
Paso 2. ***5-((3S)-3-{(1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tieno[2,3-c]piridin-4-carbonitrilo***

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, paso

3; 18 mg, 0,041 mmol), 5-clorotieno[2,3-c]piridin-4-carbonitrilo (18 mg, 0,095 mmol) y DIPEA (20 µL, 0,1 mmol) en etanol (0,09 mL) se calentó a reflujo por 2,5 h. Se purificó mediante LCMS (columna Sunfire C18 19×100 mm), eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% TFA, a una velocidad de flujo de 30 mL/min) para dar 7 mg de sólido amarillo pálido (30% de rendimiento). LCMS (M+1): 596,0.

El sólido amarillo pálido precedente (7 mg) se agitó en 0,5 mL de DCM y 0,5 mL de TFA por 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se agitó en 50 µL de EDA y 1 mL de MeOH por 1 h. La solución de la reacción se purificó mediante LCMS (columna C18 19×100 mm) eluyendo con un gradiente ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15% a 30 mL/min) para dar el producto deseado como un sólido blanco (1,6 mg, 8% de rendimiento). LCMS $(M+H)^+$: 466,1.

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



Paso 1. oxima de 3-acetiltiofeno

A una solución de 1-(3-tienil)etanona (1,49 g, 11,8 mmol) en etanol (43 mL) y agua (13 mL), se agregó clorhidrato de *N*-hidroxiamina (1,96 g, 28,2 mmol) y acetato de sodio (2,32 g, 28,3 mmol) en forma secuencial. La solución resultante se sometió a reflujo por 1 h, luego se agregó 100 mL de agua fría y el precipitado resultante se recogió para dar el producto deseado como un polvo blanco (816 mg, 49%). LCMS $(M+H)^+$: 142,0.

Paso 2. 5-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo

A una solución de oxima de 3-acetiltiofeno (0,816 g, 5,78 mmol) en éter (20 mL) se agregó cloruro de fosforilo (5,2 mL, 56 mmol) por goteo a 10 °C durante 20

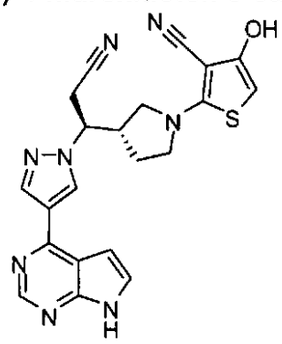
min. La mezcla resultante se agitó a 10 °C por 2 h. DMF (1,1 mL, 14,5 mmol) luego se agregó por goteo y la mezcla se calentó para eliminar por ebullición el éter. El calentamiento se continuó hasta que se eliminó todo el éter y la temperatura de la mezcla de la reacción alcanzó 110 °C. La mezcla de la reacción se calentó a 110 °C por 1 h. Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (0,800 g, 11,5 mmol) por porciones a lo largo de 15 min y se agitó por otros 20 min. La solución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla resultante se vertió en una mezcla de 40 g de hielo y 60 g de agua con agitación. El precipitado amarillo formado se recogió mediante filtración y se secó para dar el producto deseado (449 mg, 40%). LCMS $(M+H)^+$: 195,0.

Paso 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

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 mmol; del Ejemplo 15, paso 3), 5-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbonitrilo (18 mg, 0,095 mmol) y DIPEA (20 µL, 0,1 mmol) en etanol (0,1 mL) se calentó a reflujo por 2,5 h. Se purificó mediante LCMS (columna Sunfire C18 19×100 mm), eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con 0,1% TFA, a velocidad de flujo 30 mL/min) para dar 7 mg de sólido amarillo (30% de rendimiento). LCMS (M+1): 596,2.

El sólido amarillo (7 mg) se agitó en 1 mL de DCM y 1 mL de TFA por 1 h. Se concentró y el residuo se agitó en 50 µL de EDA y 1 mL de MeOH por 1 h. La solución de la reacción se purificó mediante LCMS (columna C18 19×100 mm) eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15% a 30 mL/min) para dar el producto deseado como un sólido blanco (2,0 mg, 10% de rendimiento). LCMS $(M+H)^+$: 466,0.

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-hidroxitiofen-3-carbonitrilo



Paso 1. 2,4-dibromo-3-metiltiofeno

Una suspensión de cinc (1,94 g, 29,7 mmol) en ácido acético (5,20 mL, 91,4 mmol), agua (14,0 mL) y THF (2,0 mL) se llevó a reflujo suave, y luego el calor se retiró. Luego se agregó 2,3,5-tribromo-4-metiltiofeno (de TCI; 10,0 g, 29,9 mmol) en THF (1,0 mL) por goteo a una velocidad tal que la mezcla de la reacción se mantuvo a reflujo. Luego de completarse la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante la noche, y luego se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua, $NaHCO_3$ saturado, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La destilación del producto crudo bajo alto vacío dio el producto deseado como un líquido incoloro (4 g, 52%). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ7,22 (s, 1H), 2,20 (s, 3H).

Paso 2. 2,4-dibromo-3-(bromometil)tiofeno

Una suspensión de 2,4-dibromo-3-metiltiofeno (1,89 g, 7,38 mmol) y *N*-bromosuccinimida (1,42 g, 7,98 mmol) y 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (de Aldrich 10,3 mg, 0,0626 mmol) en tetracloruro de carbono (15,4 mL) se calentó a 80 °C por 2 h. La suspensión de la reacción se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de DCM. El material filtrado se concentró para dar un sólido. El material crudo se usó en el siguiente paso sin purificación.

Paso 3. acetato de (2,4-dibromo-3-tienil)metilo

A una solución de 2,4-dibromo-3-(bromometil)tiofeno (2,47 g, 7,38 mmol) en *DMF* (20 mL) se agregó acetato de sodio (3,02 g, 36,9 mmol). La mezcla se

calentó a 110 °C por 3 h. La solución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo una vez. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo entre 0% y 10%/hexanos) para dar el producto deseado como un aceite traslúcido (1,89 g, 81%). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,57 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,05 (s, 3H); LCMS $(M+Na)^+$: 336,7.

Paso 4. (2,4-dibromo-3-tienil)metanol

A una solución de acetato de (2,4-dibromo-3-tienil)metilo (1,89 g, 6,02 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y agua (10 mL) se agregó NaOH al 50% en agua (50:50, agua:hidróxido de sodio, 0,651 mL, 18,0 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se diluyó con 2 N H_2SO_4 y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo una vez. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (acetato de etilo entre 0% y 15% /hexanos) para dar el producto deseado como un sólido blanco (1,46 g, 89%). LCMS $(M+H-H_2O)^+$: 254,9.

Paso 5. 2,4-dibromotiofen-3-carbaldehido

A una solución de (2,4-dibromo-3-tienil)metanol (1,46 g, 5,37 mmol) en DCM (50 mL) se agregó periodinano Dess-Martin (2,5 g, 5,9 mmol). La solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La solución de la reacción se diluyó con éter y $NaHCO_3$ saturado. Luego de agitar por 1 h, la mezcla de la reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo una vez. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *al vacío para dar el producto deseado* (1,45 g, 100%). El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional

Paso 6. oxima de 2,4-dibromotiofen-3-carbaldehido

A una solución de 2,4-dibromotiofen-3-carbaldehido (1,45 g, 5,37 mmol) en etanol (19,5 mL) y agua (5,9 mL) se agregó clorhidrato de *N*-hidroxiamina (0,410 g, 5,91 mmol) y acetato de sodio (0,617 g, 7,52 mmol) en forma secuencial. La solución resultante se sometió a reflujo por 1 h. El solvente orgánico se eliminó *al vacío* y la solución se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió y se secó bajo vacío para dar el producto deseado como un sólido blanco (1,38 g, 90%). LCMS $(M+H)^+$: 285,8.

Paso 7. 2,4-dibromotiofen-3-carbonitrilo

A una solución de oxima de 2,4-dibromotiofen-3-carbaldehido (1,37 g, 4,81 mmol) en piridina (15 mL) se agregó cloruro de metansulfonilo (1,5 mL, 19 mmol). Se calentó a 60 °C por 2 h. La solución de la reacción se diluyó con acetato de etilo y solución saturada de $CuSO_4$. La capa orgánica se lavó con $CuSO_4$ dos veces, seguido por solución 1 N de HCl y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (0-10% acetato de etilo/hexanos) para dar el producto deseado como un sólido blanco (1,18 g, 92%). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,73 (s,1H).

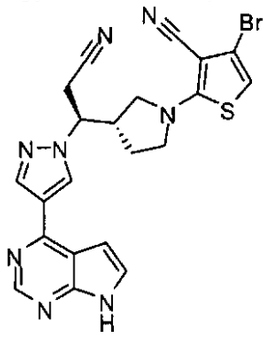
Paso 8. 4-bromo-2-((3S)-3-{(1S)-2-ciano-1-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofen-3-carbonitrilo

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 mmol; del Ejemplo 15, paso 3), 2,4-dibromotiofen-3-carbonitrilo (83,0 mg, 0,311 mmol) y DIPEA (53,4 µL, 0,307 mmol) en tetrafluoroborato de 1-butil-3-metil-1H-imidazol-3-io (315 mg) se calentó a 120 °C por 2 h. La solución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó con una columna de gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido amarillo (88 mg, 50%). LCMS $(M+H)^+$: 623,0, 625,1.

Paso 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-hidroxitiofen-3-carbonitrilo

A una solución 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)tiofen-3-carbonitrilo (16,1 mg, 0,0258 mmol) en DCM (0,50 mL) se agregó TFA (0,50 mL). La solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h y el solvente se eliminó *al vacío*. El residuo se disolvió en metanol (1 mL) y se trató con (100 µL, 1,50 mmol). La solución de la reacción se agitó por 1 h y se diluyó con EDA metanol y se purificó mediante LCMS (columna C18 19×100 mm) eluyendo con un gradiente ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15% a 30 mL/min para dar el producto deseado como un sólido blanco (5,7 mg, 51%). LCMS $(M+H)^+$: 431,1.

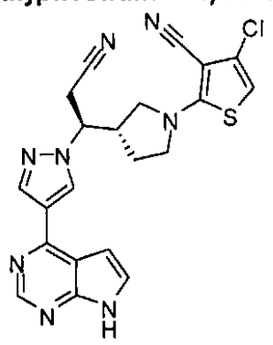
Ejemplo 77. 4-bromo-2-((3S)-3-{(1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofen-3-carbonitrilo



A una suspensión agitada 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)tiofen-3-carbonitrilo (del Ejemplo 76, paso 8; 24,2 mg, 0,039 mmol) en acetonitrilo (0,2 mL) a temperatura ambiente se agregó eterato de trifluoruro de boro (12,3 µL, 0,097 mmol). La solución marrón traslúcida resultante se agitó por 2 h. La solución de la reacción se diluyó con metanol (0,5 mL) y se trató con EDA (50 µL, 0,75 mmol). La solución de la reacción se agitó por 1 h y se diluyó con metanol y se purificó con LCMS preparativa (columna C18 19×100 mm eluyendo con un gradiente ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15% a 30 mL/min) para dar el producto deseado (5,3 mg, 27%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-D6): 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); LCMS $(M+H)^+$: 493,0, 495,0.

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)tiofen-3-carbonitrilo



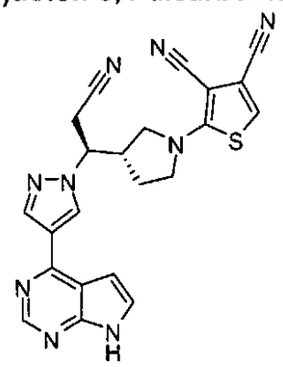
Paso 1. 4-cloro-2-((3S)-3-{(1S)-2-ciano-1-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofen-3-carbonitrilo

A una solución 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)tiofen-3-carbonitrilo (del Ejemplo 76, paso 8; 21 mg, 0,034 mmol) en piridina (100 µL) se agregó monocloruro cuproso (16,7 mg, 0,168 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante la noche. La solución de la reacción se diluyó con metanol y se purificó con LCMS preparativa (columna Sunfire C18 19×100 mm eluyendo con un gradiente ACN/H_2O con 0,1% TFA a 30 mL/min) para dar el producto deseado (3,2 mg, 16%). LCMS $(M+H)^+$: 579,2.

Paso 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)tiofen-3-carbonitrilo

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 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)tiofen-3-carbonitrilo como material de partida. LCMS (M+H)+: 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)tiofen-3,4-dicarbonitrilo



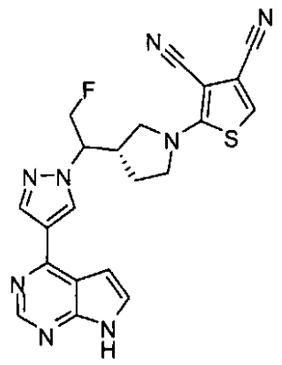
Paso 1. 2-((3S)-3-{(1S)-2-ciano-1-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofen-3,4-dicarbonitrilo

A una solución 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)tiofen-3-carbonitrilo (del Ejemplo 76, paso 8; 30,0 mg, 0,0481 mmol) en *NMP* (0,4 mL) se agregó cianuro de cinc (28,2 mg, 0,240 mmol). tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (13,9 mg, 0,012 mmol) y a la solución se hizo pasar nitrógeno. La solución se calentó a 150 °C por 15 min en un reactor de microondas. La solución de la reacción se diluyó con metanol y se purificó mediante LCMS preparativa (columna Sunfire C18 19×100 mm eluyendo con un gradiente ACN/H_2O con 0,1% TFA a 30 mL/min) para dar el producto deseado (8,3 mg, 30%). LCMS $(M+H)^+$: 570,2.

Paso 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)tiofen-3,4-dicarbonitrilo

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 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)tiofen-3,4-dicarbonitrilo como* material de partida. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ 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); LCMS (M+H)+: 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)tiofen-3,4-dicarbonitrilo



Paso 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)tiofen-3-carbonitrilo

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 76, paso 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, Paso 7) *y* 2,4-dibromotiofen-3-carbonitrilo como material de partida. LCMS $(M+H)^+$: 616,2, 618,2.

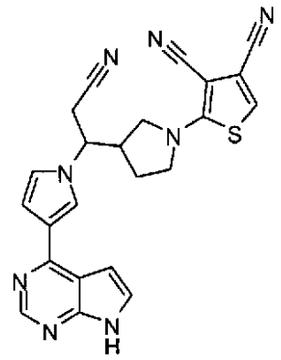
Paso 2. 2-((3S)-3-{2-fluoro-1-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofen-3,4-dicarbonitrilo

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 79, paso 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)tiofen-3-carbonitrilo como material de partida. LCMS (M+H)+: 563,2.

Paso 3. 2-((3S)-3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofen-3,4-dicarbonitrilo

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de 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)tiofen-3,4-dicarbonitrilo como material de partida*. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6): 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) LCMS (M+H)+: 433,1.

Ejemplo 81. 2-(3-{2-ciano-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofen-3,4-dicarbonitrilo (dos enantiómeros aislados)



Paso 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)tiofen-3-carbonitrilo

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 76, paso 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, paso 3) *y* 2,4-dibromotiofen-3-carbonitrilo como materiales de partida. LCMS calculado para $C_{28}H_{33}BrN_7OSSi(M+H)^+$: m/z = 622,1, 624,1.

Paso 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)tiofen-3,4-dicarbonitrilo

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 79, paso 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)tiofen-3-carbonitrilo como material de partida. Este material se separó mediante HPLC quiral (Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 5µ, 20 x 250 mm, eluyendo con 80% EtOH/Hexanos, 8 mL/min) para dar enantiómero 1 (primero en eluir) y enantiómero 2 (segundo en eluir). LCMS (M+H)+: 569,2.

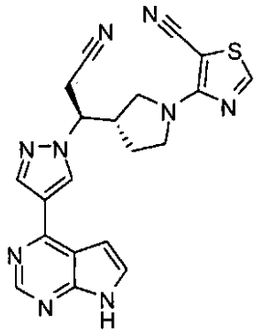
Paso 3. 2-(3-{2-ciano-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofen-3,4-dicarbonitrilo (dos enantiómeros aislados)

Cada enantiómero del paso anterior se desprotegió en forma separada agitando en forma secuencial en una mezcla de 1:1 TFA/DCM por 1 h, eliminando el solvente, luego agitando en metanol (1,5 mL) con EDA (0,2 mL) por 30 min. Se

usó HPLC/MS preparativa (columna C18 (19×100 mm) eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%) se usó para purificar los productos.

Enantiómero 1 LCMS (M+H)+: 439,0; Enantiómero 2 LCMS (M+H)+: 439,1.

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



Paso 1. 2,4-dicloro-1,3-tiazol-5-carbaldehido

A una suspensión de 2,4-tiazolidindiona (10,0 g, 85,4 mmol) en cloruro de fosforilo (48,0 mL, 515 mmol) a 0 °C se agregó DMF (7,3 mL, 94 mmol) por goteo. La mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 1 h. La mezcla luego se calentó a 85 °C por 1 h antes de agitar a 115 °C por 3,5 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió cuidadosamente sobre hielo con agitación lenta. La capa acuosa se extrajo con DCM tres veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo entre 0% y 20%/hexanos) para dar el producto deseado como un sólido blanco opaco (8,1 g, 52%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ9,92 (s, 1H); LCMS $(M+H-CO)^+$: 153,9

Paso 2. 2,4-dicloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1,3-tiazol

A una mezcla de 2,4-dicloro-1,3-tiazol-5-carbaldehido (4,0 g, 22 mmol) y 1,2-etandiol (3,6 mL, 64 mmol) en tolueno anhidro (50 mL) se agregó *ácido p-toluenosulfónico monohidratado* (0,31 g, 1,6 mmol). El recipiente se equipó con una trampa Dean-Stark y la mezcla se calentó a reflujo por 3,5 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con una solución al 10% de Na_2CO_3. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos

combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo entre 0% y 30%/hexanos) para dar el producto deseado como un aceite amarillo (4,17 g, 84%),1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ6,03 (s, 1H); 4,10 (m, 4H); LCMS $(M+H)^+$: 225,9.

Paso 3. 4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1,3-tiazol

A una solución de 2,4-dicloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1,3-tiazol (1,0 g, 4,4 mmol) en THF(20 mL) a -78 °C se agregó 2,5 M de *n*-butillitio en hexano(2,28 mL, 5,69 mmol) por goteo. La solución oscura resultante se agitó a -78 °C por 75 min. La reacción se detuvo con agua y luego se vertió en salmuera. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo entre 0% y 30%/hexano) para dar el producto deseado como un aceite amarillo (770 mg, 91%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ8,74 (s, 1 H), 6,18 (s, 1H); 4,10 (m, 4H); LCMS $(M+H)^+$: 191,9.

Paso 4. 4-cloro-1,3-tiazol-5-carbaldehido

A una solución de 4-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-1,3-tiazol (0,75 g, 3,9 mmol) en THF (10 mL) se agregó 5,0 M de solución de HCl en agua (2 mL, 10 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La solución de la reacción se vertió en salmuera y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para dar el producto deseado como un sólido blanco opaco (0,53 g, 92%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ10,16 (s, 1 H), 9,03 (s, 1H).

Paso 5. oxima de 4-cloro-1,3-tiazol-5-carbaldehido

A una solución agitada de bicarbonato de sodio (0,17 g, 2,0 mmol) en agua (6,4 mL) se agregó clorhidrato de hidroxilamina (0,14 g, 2,0 mmol) en porciones. A la mezcla se agregó una solución de 4-cloro-1,3-tiazol-5-carbaldehido (0,30 g, 2,0 mmol) en etanol (2,0 mL). La mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La

solución de la reacción se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió y se secó bajo vacío para dar el producto deseado como un sólido blanco (0,25 g, 76%). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ9,02 (s, 1 H), 7,83 (s, 1H); LCMS $(M+H)^+$: 162,9.

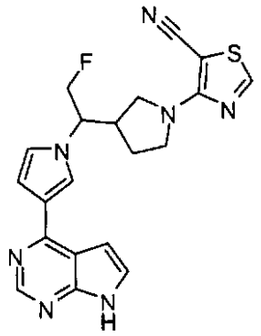
Paso 6. 4-cloro-1,3-tiazol-5-carbonitrilo

Una mezcla de oxima de 4-cloro-1,3-tiazol-5-carbaldehido (0,24 g, 1,5 mmol) y anhídrido acético (1,2 mL, 13 mmol) se calentó a 140 °C por 3 h. La mezcla se concentró al vacío para dar un sólido marrón (65 mg, 30%). El material crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 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 solo)***

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 74, paso 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, paso 3) y *4-cloro-1,3-tiazol-5-carbonitrilo como materiales de partida.* LCMS (M+H)+: 416,1.

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 solo)



Paso 1. 3-[(E)-2-fluoro-2-(fenilsulfonil)vinil]pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

A una mezcla de *3-[2-fluoro-1-hidroxi-2-(fenilsulfonil)etil]pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo* (sintetizado de acuerdo al procedimiento de Ejemplo 70 paso 3, usando 3-formilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo como material de partida, 0,53 g, 1,4 mmol) y trietilamina (0,80 mL, 5,7 mmol) en DCM (7,0 mL) a 0

°C se agregó cloruro de metansulfonilo (132 µL, 1,70 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C por 1 h luego se calentó a temperatura ambiente. Luego de 4 h, se agregó otra porción de trietilamina (2,0 eq) y se agitó durante la noche. La solución de la reacción se diluyó con salmuera y la capa acuosa se extrajo con DCM tres veces. Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo entre 0% y 40%/hexanos) para dar el producto deseado (350 mg, 69%). LCMS $(M+Na)^+$: 378,1.

Paso 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 tert-butilo*

A una mezcla de 4-(1H-pirrol-3-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (del Ejemplo 33, Paso 1; 0,33 g, 1,0 mmol) y *3-[(E)-2-fluoro-2-(fenilsulfonil)vinil]pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo* (0,35 g, 0,98 mmol) en acetonitrilo (6,0 mL) se agregó 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (180 µL, 1,2 mmol) y la solución de la reacción se agitó a 65 °C por 36 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (acetato de etilo entre 0% y 50%/hexanos) para dar el producto deseado como dos diastereómeros 1: 1 (134 mg, 20%). LCMS $(M+H)^+$: 670,3.

Paso 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 tert-butilo

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 70, paso 4, usando 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 tert-butilo *como material de partida*. Se aislaron dos diastereómeros usando columna de gel de sílice eluyendo con 5-60% acetato de etilo/hexanos. LCMS (M+H)+: 530,1.

Paso 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 solución 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** mmol;) en DCM (**0,5** mL) se agregó 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano(**0,5** mL, **2,0** mmol). La solución de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 90 min. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de NaOH 1,0 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para dar el producto deseado como una goma pegajosa marrón (**86** mg, **100**%). LCMS (M+H)+: 430,1.

Paso 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

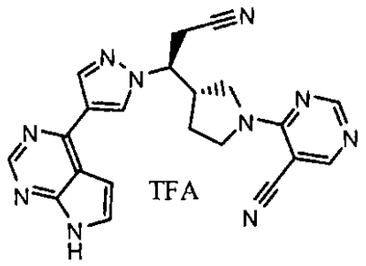
A una mezcla de 4-[1-(2-fluoro-1-pirrolidin-3-iletil)-1H-pirrol-3-il]-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (diastereómero 2 del paso 3) (54 mg, 0,12 mmol) y 5-bromo-1,3-tiazol-4-carbonitrilo (29,5 mg, 0,156 mmol) se agregó tetrafluoroborato de 1-butil-3-metil-1H-imidazol-3-io (0,2 mL) y DIPEA (32,4 µL, 0,186 mmol). La mezcla resultante se agitó a 120 °C por 3 h luego se enfrió a temperatura ambiente. La solución de la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se diluyó con metanol y se purificó mediante LCMS preparativa (columna C18 (19×100 mm) eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%) para dar el producto deseado (20 mg, 28%). Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral (Chiral Technologies Chiralcel OD-H, 5µ, 20 x 250mm, 20% EtOH/Hexanos, 12 mL/min). Se recogió el enantiómero deseado 1 (primero en eluir) (12,7 mg, 18%). LCMS (M+H)+: 538,2. Se recogió otro enantiómero 2 (segundo en eluir) (6,2 mg, 9%). LCMS (M+H)+: 538,2

Paso 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 solo)

El enantiómero deseado 1 (del paso 5) se trató con 1:1 TFA/DCM por 1 h, se concentró nuevamente, y se agitó en una solución de metanol (1 mL) con 0,2 mL de EDA por 30 min. El producto se purificó mediante LCMS preparativa

(columna C18 (19×100 mm) eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con NH_4OH al 0,15%) para dar el producto deseado. LCMS (M+H)+: 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



Paso 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 mmol; del Ejemplo 15, paso 3) con 4-cloro-5-yodopirimidina (WO 2008/079965; 48,35 mg, 0,2011 mmol) y DIPEA (36,0 µL, 0,2067 mmol) y se disolvió en NMP (0,40 mL). La reacción se calentó a 130 °C por 2 h luego de las cuales el análisis LCMS mostró principalmente producto. El residuo se purificó con LC preparativa para dar el producto. Éste se particionó entre EtOAc y $NaHCO_3$ saturado y el extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se extrajo al vacío y se llevó adelante a la siguiente reacción. MS (EI): 642 (M+H)

Paso 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

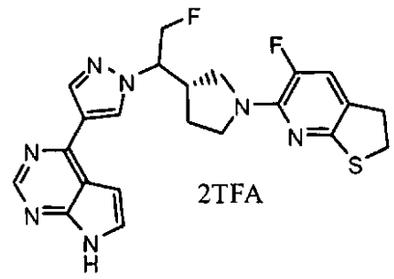
En un balón de 1 cuello se disolvió 3-[1-(5-yodopirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (32,0 mg, 0,0499 mmol) en DMF (0,3 mL) y se agregó cianuro de cinc (17,6 mg, 0,150 mmol). La reacción se desgasificó, se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (11,5 mg, 0,00998 mmol) y se calentó a 100 °C por 4 h luego de las cuales el análisis LCMS mostró que había principalmente producto. La reacción se filtró y el producto se purificó mediante LC preparativa.

MS (EI): 541 (M+H)

Paso 3: 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

El producto del paso 2 se desprotegió (CH_2Cl_2/TFA; MeOH/NH_4OH) como en Ejemplo 1, y el producto se purificó mediante LC (ACN/agua/TFA método como en Ejemplo 5). MS (EI): 411 (M+H).

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-pirrolo[2,3-d]pirimidina



Paso 1: 3-[(E)-2-etoxivinil]-2,5,6-trifluoropiridina

En un balón de 1 cuello se disolvió 3-cloro-2,5,6-trifluoropiridina (de Lancaster Synthesis Inc.; 1,0 g, 5,97 mmol) en tolueno (6,7 mL) con (2-etoxietenil)tri-n-butilestaño (de Synthonix Corporation; 2,01 g, 5,57 mmol) y tetrakis(trifenilfosfin) paladio(0) (348,0 mg, 0,3012 mmol) y se desgasificó. La reacción se calentó a reflujo por 4 h luego de las cuales el análisis TLC mostró que casi todo el material de partida se había consumido. La mezcla de la reacción se cromatografió usando 3% EtOAc/hexanos para dar 3-[(E)-2-etoxivinil]-2,5,6-trifluoropiridina contaminado con algo de cloruro de butilestaño. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ8,41 (m, 1H), 6,40 (dd, 1H0, 5,35 (dd, 1H), 4,10 (q, 2H), 1,30 (t, 3H).

Paso 2: 1-etoxi-2-(2,5,6-trifluoropiridin-3-il)etanol

La 3-[(E)-2-etoxivinil]-2,5,6-trifluoropiridina de paso 1 en THF (26,6 mL) y 5,0 M de HCl en agua (17 mL, 83 mmol) se agregó y se agitó a 25 °C por 20 h luego de lo cual el análisis TLC de una mezcla purificada (EtOAc/$NaHCO_3$) mostró ausencia de material de partida. La reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ y se

particionó entre éter y agua y el extracto de éter se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se extrajo al vacío. El análisis NMR no mostró picos de aldehido y fue consistente con el etil hemiacetal 1-etoxi-2-(2,5,6-trifluoropiridin-3-il)etanol. El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando 30% éter/hexanos para dar el producto (0,75 g, 61% para los dos pasos). El análisis HPLC mostró un pico. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ7,72 (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).

Paso 3: 2-(2,5,6-trifluoropiridin-3-il)etanol

En un tubo sellado de 10 mL se disolvió 1-etoxi-2-(2,5,6-trifluoropiridin-3-il)etanol (250,0 mg, 1,130 mmol) en THF (10,0 mL) y se agregó 1,0 M de HCl en agua (5,0 mL, 5,0 mmol). La reacción se calentó a 75 °C por 90 min. y se neutralizó con $NaHCO_3$ y se extrajo con éter. La mezcla de la reacción se evaporó hasta secar y el análisis NMR del crudo indicó que era el hidrato de aldehido 2-(2,5,6-trifluoropiridin-3-il)etan-1,1-diol.

En un tubo sellado de 10 mL el 2-(2,5,6-trifluoropiridin-3-il)etan-1,1-diol crudo (138,0 mg, 0,7146 mmol) se disolvió en alcohol isopropílico (6,0 mL) y se agregó tetrahidroborato de sodio (16,22 mg, 0,4287 mmol). La reacción se agitó a 0 °C por 2 h y se detuvo con NH_4Cl y se extrajo con éter. El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar 2-(2,5,6-trifluoropiridin-3-il)etanol (80 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD):δ7,90 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 2,80 (m, 2H).

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

En un balón de 1 cuello se disolvió 2-(2,5,6-trifluoropiridin-3-il)etanol (0,520 g, 2,94 mmol) en THF (13,0 mL) con trifenilfosfina (0,770 g, 2,94 mmol). La solución se enfrió a 0 °C, se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (0,578 mL, 2,94 mmol), y 10 min después, se agregó ácido tioacético (0,210 mL, 2,94 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C por 60 min.. TLC, LC y LCMS mostraron conversión del ~50% al producto. La reacción se detuvo con $NaHCO_3$ saturado y se particionó

entre EtOAc y agua y el extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se extrajo al vacío. La reacción se cromatografió sobre gel de sílice usando EtOAc al 2% /hexanos para dar el producto contaminado con una pequeña cantidad de impurezas (0,30g). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ7,60 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,30 (s, 3H).

Paso 5: 5,6-difluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina

En un balón de 1 cuello se disolvió etanoato de S-[2-(2,5,6-trifluoropiridin-3-il)etilo] (190,0 mg, 0,80773 mmol) en THF (30,0 mL) y agua (30,0 mL) y se desgasificó. A la reacción se agregó 1,0 M de hidróxido de sodio en agua (7,0 mL) y se agitó a 25 °C por 1 h luego de la cual el análisis LCMS mostró principalmente 2-(2,5,6-trifluoropiridin-3-il)etantiol. La reacción se agitó por 2 días luego de los cuales el análisis LCMS mostró disulfuro, y algo de producto. La mezcla de la reacción se particionó entre éter y agua y el extracto de éter se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se extrajo al vacío. Luego se cromatografió sobre gel de sílice usando 3% EtOAc/hexanos para dar el producto (13 mg). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ7,29 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,25 (m, 2H).

Paso 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

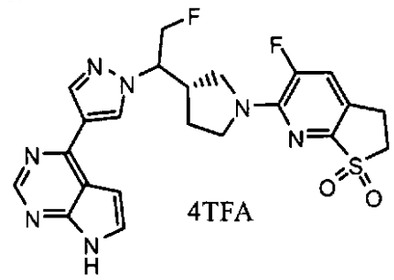
Se mezcló 4-(1-{2-Fluoro-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]etil}-1H-pirazol-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (del Ejemplo 70, Paso 7; 31,58 mg, 0,073332 mmol) con 5,6-difluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina (12,7 mg, 0,0733 mmol) y DIPEA (21,88 µL, 0,1256 mmol) y se disolvió en NMP (0,24 mL). La reacción se calentó a 130 °C por 5 h luego de las cuales el análisis LCMS mostró algo de producto presente. El producto se purificó mediante LC (ACN/TFA/agua método como en Ejemplo 5) para dar el material purificado. MS (EI): 584 (M+H).

Paso 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_2Cl_2; MeOH/NH_4OH) como en Ejemplo 1, y el compuesto desprotegido se purificó mediante LC preparativa (ACN/TFA método como en Ejemplo 5) para dar el producto. MS (EI): 454 (M+H). ^{1}H NMR(CD_3OD): δ8,92 (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).

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

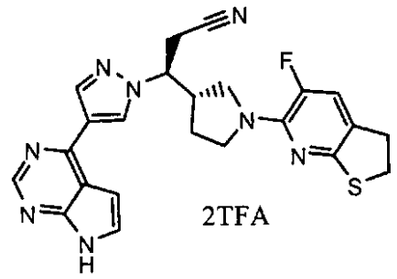


4TFA

En un balón de 1 cuello se disolvió 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 mmol) en metanol (1,0 mL) y se agregó agua (0,30 mL). A la reacción se agregó Oxone® (5,4 mg, 0,0088 mmol) y se agitó a 25 °C durante la noche luego de la cual el análisis LCMS mostró principalmente sulfona y sulfona sobreoxidada. La reacción se filtró y el producto se purificó mediante LC preparativa (ACN/TFA método como en Ejemplo 5) para dar tetrakis(trifluoroacetato) de 4-(1-{2-fluoro-1-[(3S)-1-(5-fluoro-1,1-dióxido-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]etil}-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. MS(EI) 486 (M+1). ^{1}H NMR(DMSO-*d*6): δ12,2 (brs, 1H), δ8,82 (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).

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



Paso 1: metansulfonato de but-3-in-1-ilo

En un balón de 1 cuello se disolvió 3-butin-1-ol (0,50 mL, 6,6 mmol) en DCM (7,0 mL) y se agregó DIPEA (1,6 mL, 9,2 mmol) y se enfrió a 0 °C. A la reacción se agregó cloruro de metansulfonilo (0,61 mL, 7,9 mmol) y se agitó a 0°C por 1 h luego de la cual el análisis TLC mostró ausencia de material de partida. La mezcla de la reacción se particionó entre EtOAc y agua y el extracto de EtOAc se lavó con agua, HCl 1 N, $NaHCO_3$, salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se extrajo al vacío. El metansulfonato de but-3-in-1-ilo resultante se usó en la siguiente reacción sin purificación. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4,52 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,05 (M, 1H).

Paso 2: Etantioato de S-but-3-in-1-ilo

En un balón de 1 cuello se disolvió carbonato de cesio (0,57 g, 1,8 mmol) en metanol (5,0 mL, 123 mmol) y se agregó ácido tioacético (0,241 mL, 3,37 mmol). La reacción se agitó por 30 min. y se agregó metansulfonato de but-3-in-1-ilo (0,50 g, 3,4 mmol) en metanol (4,0 mL) y se agitó a 25 °C durante la noche luego de la cual el análisis TLC mostró material de partida y producto. La reacción se evaporó hasta secar y se agregó DMF (5,0 mL) y se agitó a 25 °C durante la noche luego de la cual el análisis TLC mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de la reacción se particionó entre EtOAc y agua y el extracto de EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se extrajo al vacío. Se usó en la siguiente reacción sin purificación. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3,01 (m, 2H), 2,45

(s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,02 (M, 1H).

Paso 2a: 2-cloro-5-fluoro-4-[(4-metoxibencil)oxi]pirimidina

En un balón de 1 cuello se mezcló 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (de Frontier Scientific, Inc.; 0,80 g, 4,8 mmol) con hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0,23 g, 5,7 mmol) y se secó. La reacción se enfrió a 0 °C y se agregó THF (9,0 mL) seguido por 4-metoxibencenometanol (0,60 mL, 4,8 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante la noche. Luego se particionó entre EtOAc y agua y el extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se extrajo al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando 5%EtOAc/hexanos para dar el producto (1,2 g). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ8,20 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 5,42 (s, 2H), 3,80 (s, 3H)

Paso 3: 2-(but-3-in-1-iltio)-5-fluoropirimidin-4-ol

En un balón de 1 cuello se disolvió etantioato de S-but-3-in-1-ilo (0,69 g, 5,4 mmol) en DMF (4,0 mL) con 2-cloro-5-fluoro-4-[(4-metoxibencil)oxi]pirimidina (1,4 g, 5,4 mmol) y se agregó hidróxido de litio (0,259 g, 10,8 mmol) y agua (0,5 mL) y se agitó a 60 °C durante la noche luego de la cual el análisis HPLC y el análisis LCMS mostraron producto desbencilado y material de partida. La reacción se continuó por 24 h sin mayores cambios. Luego se particionó entre EtOAc y agua y el extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se extrajo al vacío. El extracto orgánico no contenía nada de producto. La capa acuosa se evaporó hasta secar y se lavó con metanol y se filtró. El lavado de metanol se evaporó y se cromatografió usando 1:1 EtOAc/hexanos y EtOAc como eluyente para dar el producto 2-(but-3-in-1-iltio)-5-fluoropirimidin-4-ol (0,2 g). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO D_6): δ 7,90 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,35 (m, 1H).

Paso 4: 5-fluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ol

En un tubo sellado de 10 mL se disolvió 2-(but-3-in-1-iltio)-5-fluoropirimidin-4-ol (185 mg, 0,931 mmol) en NMP (1,0 mL) y se calentó a 200 °C por 3 h luego de las cuales el análisis LCMS mostró principalmente producto. La mezcla de la reacción se purificó mediante LC preparativa para dar 5-fluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-

b]piridin-6-ol (81 mg). LCMS: 172(M+1). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO D_6): δ7,36 (d, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,16 (m, 2H).

Paso 5: trifluorometansulfonato de 5-fluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo

Se disolvió 5-fluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ol (40,0 mg, 0,234 mmol) en DCM (1,72 mL) y se agregó trietilamina (48,85 µL, 0,3505 mmol), la solución se enfrió a 0 °C y se agregó N-fenilbis(trifluorometan-sulfonimida) (0,1043 g, 0,2921 mmol). La reacción se agitó a 25 °C por 48 h, luego de las cuales el análisis LCMS mostró ausencia de material de partida. La reacción se cromatografió sobre gel de sílice usando EtOAc al 20%/hexanos para dar el producto trifluorometansulfonato de 5-fluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo contaminado con una pequeña cantidad de reactivo. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):δ7,55 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,30 (m, 2H).

Paso 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

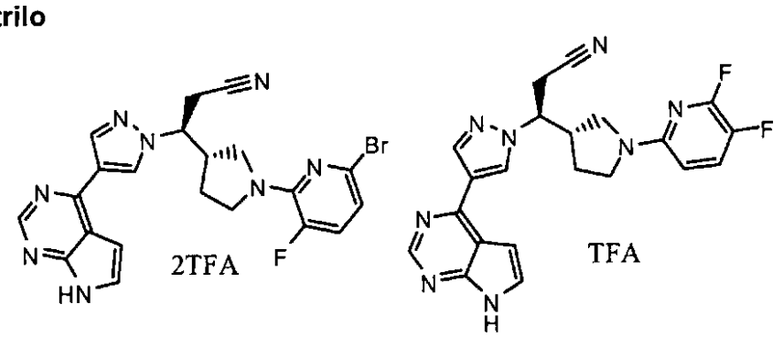
En un tubo sellado de 10 mL se mezcló (3S)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,08246 g, 0,1884 mmol; del Ejemplo 15, paso 3) con trifluorometansulfonato de 5-fluoro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-ilo (0,067 g, 0,22 mmol) en NMP (0,24 mL) con DIPEA (21,88 µL, 0,1256 mmol) y se calentó a 130 °C por 2 h luego de las cuales el análisis LCMS mostró mayoritariamente producto. El producto se purificó mediante LC (ACN/TFA/agua método como en Ejemplo 5) para dar (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. MS(EI):591(M+1)

Paso 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

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_2Cl_2; $MeOH/NH_4OH$) como en Ejemplo 1, y el compuesto desprotegido se purificó mediante LC preparativa (ACN/TFA/agua método como en Ejemplo 5) para dar 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. Espectrometría de masa (EI):461(M+1). ^1H NMR(400 MHz CD_3OD): δ9,00 (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).

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



Paso 1: ***2,3-difluoro-6-hidrazinopiridina***

En un balón de 1 cuello se disolvió 2,3,6-trifluoropiridina (de Alfa Aesar; 0,40 mL, 4,5 mmol) en THF (5,0 mL) y se agregó hidrato de hidrazina (0,44 mL, 9,012 mmol) y se agitó a 25 °C durante la noche y se calentó a reflujo por 2 h. La mezcla de la reacción se evaporó hasta secar para dar 2,3-difluoro-6-hidrazinopiridina la cual se usó en la siguiente reacción sin purificación.

Paso 2: ***6-bromo-2,3-difluoropiridina***

En un balón de 1 cuello se suspendió 2,3-difluoro-6-hidrazinopiridina (0,65

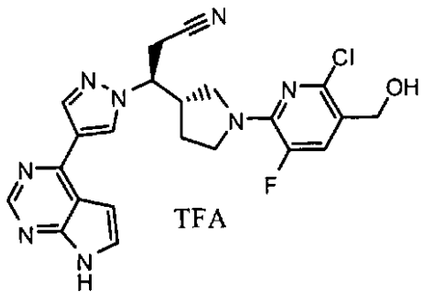
g, 4,5 mmol) en cloroformo (5,0 mL) y se agregó bromo (0,46 mL, 9,0 mmol) por goteo. La reacción se calentó a reflujo por 3 h con una trampa de ácido y se detuvo con $NaHSO_3$ y se neutralizó con $NaHCO_3$. Luego se particionó entre éter y agua y el extracto de éter se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se extrajo al vacío. El análisis NMR de la mezcla cruda indicó que consistía en una mezcla 2:1 de 6-bromo-2,3-difluoropiridina y 2,3-dibromo-5,6-difluoropiridina. La mezcla de la reacción se cromatografió sobre gel de sílice usando 5% éter/hexanos para dar el producto. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ7,55 (m, 1H), 6,90 (m, 1H).

Paso 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 mmol; del Ejemplo 15, paso 3) con 6-bromo-2,3-difluoropiridina (53,2 mg, 0,27421 mmol) y DIPEA (50,0 µL, 0,2870 mmol) y se disolvió en NMP (0,62 mL). La reacción se calentó a 130 °C por 2 h luego de las cuales el análisis LCMS 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 la reacción se purificó mediante LC preparativa (ACN/TFA/agua método como en Ejemplo 5) para dar 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 los cuales se desprotegieron (TFA/CH_2Cl_2; MeOH/NH_4OH) como en Ejemplo 1, y los compuestos desprotegidos se purificaron mediante LC preparativa (ACN/TFA método como en Ejemplo 5) para dar (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 TFA {m/z: 421 (M+1). ^{1}H NMR(400 MHz CD_3OD): δ8,95 (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 as the bisSal TFA {m/z: 482, 484 (M+1). ^{1}H NMR(400 MHz CD_3OD): δ9,00 (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



Paso 1: (2,6-dicloro-5-fluoropiridin-3-il)metanol

Una solución de ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico (de Aldrich; 0,50 g, 2,4 mmol) en THF (10,0 mL) se enfrió a 0 °C y 1,0 M de borano en THF (2,8 mL) se agregó lentamente, la reacción se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante la noche. El análisis LCMS de la mezcla de la reacción mostró material de partida presente y se agregó 1,0 M de borano en THF (1,50 mL) y se agitó a 25 °C durante la noche luego de la cual el análisis LCMS mostró principalmente producto. La reacción se detuvo con agua y HCl 1 N y se particionó entre EtOAc y agua y el extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se extrajo al vacío para dar (2,6-dicloro-5-fluoropiridin-3-il)metanol. Se usó en la siguiente reacción sin purificación. m/z 197 (M+1)

Paso 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-

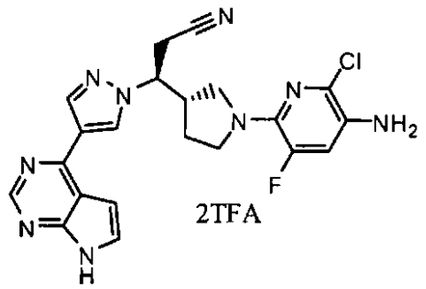
il]propanonitrilo

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 mmol; del Ejemplo 15, paso 3) con (2,6-dicloro-5-fluoropiridin-3-il)metanol (62,0 mg, 0,316 mmol) y DIPEA (25,0 µL, 0,1435 mmol) y se disolvió en NMP (0,31 mL). La reacción se calentó a 130 °C por 2 h luego de las cuales el análisis LCMS mostró algo de producto. Este se purificó mediante LC (ACN/TFA/agua método como en Ejemplo 5) para dar 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.

Paso 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_2Cl_2; $MeOH/NH_4OH$) como en Ejemplo 1, y el compuesto desprotegido se purificó mediante LC preparativa (ACN/TFA método como en Ejemplo 5) para dar 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. MS(EI): 466(M+1). ^{1}H NMR(300 MHz, CD_3OD): δ8,95 (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



Paso 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 mmol; del Ejemplo 15, paso 3) con ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico (167,95 mg, 0,79979 mmol) y DIPEA (125,0 µL, 0,7176 mmol) y se disolvió en NMP (1,5 mL). La reacción se calentó a 130 °C por 3 h luego de las cuales el análisis LCMS mostró mayoritariamente producto en una mezcla regioisomérica ~5:1. Se purificó mediante LC preparativa como en Ejemplo 5 para dar 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).

Paso 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 balón de 1 cuello se disolvió 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 mmol) en THF (1,0 mL) y se agregó trietilamina (30,0 µL, 0,2152 mmol), seguido por azida difenilfosfónica (19,39 µL, 0,090 mmol). La reacción se agitó a 25 °C por 3 h luego de las cuales el

HOJA EN BLANCO

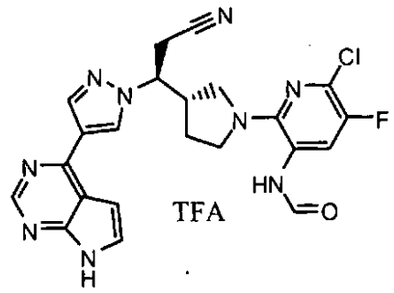
análisis LCMS mostró principalmente el intermediario isocianato: (3S)-3-[(3S)-1-(6-cloro-3-fluoro-5-isocianatopiridin-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo. A la mezcla de la reacción se agregó agua (150,0 µL, 8,3263 mmol) y se calentó a reflujo por 2 h luego de las cuales el análisis LCMS mostró principalmente 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 mediante LC preparativa (ACN/TFA/agua método como en Ejemplo 5) y se llevó al paso de desprotección. MS(EI): 582 (M+1)

Paso 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_2Cl_2; MeOH/NH_4OH) como en Ejemplo 1, y el compuesto desprotegido se purificó mediante LC preparativa (ACN/TFA método como en Ejemplo 5) para dar 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 MS(EI): 452 (M+1). ^{1}H NMR(300 MHz CD_3OD): δ9,00 (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).

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 también se aisló MS(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



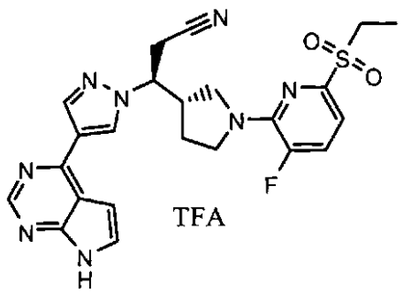
En un balón de 1 cuello se disolvió ácido 2-cloro-6-((3S)-3-{(1S)-2-ciano-1-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-5-fluoronicotínico (del Ejemplo 91, paso 1; 200,0 mg, 0,32726 mmol) en THF (4,5 mL) y trietilamina (120,0 µL, 0,8610 mmol) se agregó, seguido por azida difenilfosfónica (77,58 µL, 0,36 mmol). La reacción se agitó a 25 °C por 3 h luego de las cuales el análisis LCMS mostró principalmente el intermediario isocianato.

La reacción se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) por 30 min. luego de los cuales el análisis LCMS mostró principalmente formamida y algo de subproducto desclorado. Este se purificó mediante LC (ACN/TFA/agua método como en Ejemplo 5) y se desprotegió como en Ejemplo 1, y se purificó mediante LC preparativa (ACN/TFA/agua método como en Ejemplo 5) para dar ambos regioisómeros 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 MS(EI): 481 (M+1), ^{1}H NMR(300 MHz ,CD_3OD): δ8,95 (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 MS(EI): 481 (M+1)

Ejemplo 93. Trifluoroacetato de (3S)-3-{(3S)-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



Paso 1: 6-(etilsulfonil)-2,3-difluoropiridina

En un vial, se disolvió 2,3,6-trifluoropiridina (0,1 mL, 1,13 mmol) en THF (2,0 mL) y se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0,050 g, 1,2 mmol) y se enfrió a 0 °C. Se agregó etantiol (0,077 g, 1,2 mmol) y se agitó a 25 °C por 16 h y se evaporó hasta secar para dar 6-(etiltio)-2,3-difluoropiridina.

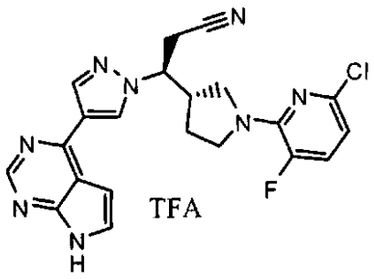
Esto se disolvió en metanol (10,0 mL) y agua (5,0 mL) y se agregó Oxone® (1,38 g, 2,25 mmol) y se agitó a 25 °C por 16 h. Luego la mezcla de la reacción se particionó entre EtOAc y agua y el extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se extrajo al vacío. El análisis LCMS mostró principalmente producto MS(El): 207 (M+1).

Paso 2: Trifluoroacetato de (3S)-3-{(3S)-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

(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 mmol; del Ejemplo 15, paso 3) se mezcló con 6-(etilsulfonil)-2,3-difluoropiridina (33,143 mg, 0,15996 mmol) y DIPEA (25,0 µL, 0,1435 mmol) y se disolvió en NMP (0,3 mL). La reacción se calentó a 130 °C por 2 h luego de las cuales el análisis LCMS mostró mayoritariamente producto . Esto se purificó mediante LC preparativa como en Ejemplo 5 para dar (3S)-3-{(3S)-1-[6-(etilsulfonil)-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 clivó como en Ejemplo 1 y se purificó mediante LC preparativa (ACN/TFA/agua método como en Ejemplo 5) para dar

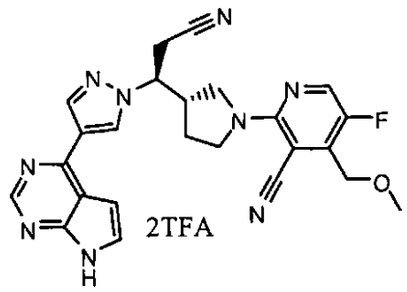
trifluoroacetato de (3S)-3-{(3S)-1-[6-(etilsulfonil)-3-fluoropiridin-2-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo contaminado con ~10% del regioisómero. MS(EI): 495 (M+1), ^{1}H NMR(300 MHz, CD_3OD): δ8,95 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 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 balón de 1 pico se disolvió 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-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (Ejemplo 91; 60,02 mg, 0,08621 mmol) en THF (2,0 mL) y se agregó nitrito de tert-butilo (15,0 µL, 0,1135 mmol). La reacción se calentó a reflujo por 3 h luego de las cuales el análisis LCMS mostró producto (3S)-3-[(3S)-1-(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 y no material de partida. El producto se purificó mediante LC preparativa (ACN/TFA/agua método como en Ejemplo 5) y se desprotegió como en Ejemplo 1, y se purificó como en Ejemplo 5 para dar 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. MS(EI): 437 (M+1).

Ejemplo 95. 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



Paso 1: 2,3-dibromo-5-fluoro-4-(metoximetil)piridina

En un balón de 1 cuello se disolvió N,N-diisopropilamina (0,09898 mL, 0,7062 mmol) en THF (2,14 mL) y se enfrió a -78 °C. A la reacción se agregó 1,6 M de n-butillitio en hexano (0,3825 mL, 0,6120 mmol) y se agitó a -78 °C por 30 min. y se agregó una solución de 2,3-dibromo-5-fluoropiridina (de Matrix Scientific; 120,0 mg, 0,4708 mmol) en THF (2,0 mL) y se agitó a -78 °C por 2 h y se agregó éter bromoetílico metílico (0,079 mL, 0,96 mmol) y se agitó a –78 °C por 1 h. La reacción se detuvo con NH_4Cl saturado y se particionó entre EtOAc y agua y el extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se extrajo al vacío. El análisis NMR mostró mayoritariamente producto 2,3-dibromo-5-fluoro-4-(metoximetil)piridina. Se usó en la siguiente reacción sin purificación. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ8,24 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 3,02 (s, 3H).

Paso 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-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 (80,0 mg, 0,1828 mmol; del Ejemplo 15, paso 3) con 2,3-dibromo-5-fluoro-4-(metoximetil)piridina (100,0 mg, 0,3345 mmol) y DIPEA (60,0 µL, 0,3445 mmol) y se disolvió en NMP (0,40 mL). La reacción se calentó a 130 °C por 3 h. El residuo se purificó mediante LC preparativa (ACN/TFA/agua método como en Ejemplo 5) para dar 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-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo. Esto se evaporó y se particionó entre EtOAc y $NaHCO_3$ saturado y el extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se extrajo al vacío (33 mg). LCMS(EI): 656 (M+1).

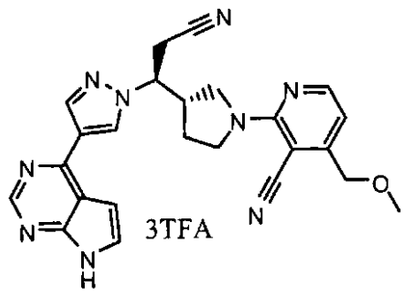
Paso 3: 2-((3S)-3-{(1S)-2-ciano-1-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-5-fluoro-4-(metoximetil)nicotinonitrilo

En un balón de 1 cuello se disolvió (3S)-3-{(3S)-1-[3-bromo-5-fluoro-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 (33,0 mg, 0,0503 mmol) en NMP (0,4 mL) y se agregó cianuro de cinc (17,7 mg, 0,151 mmol) y polvo de cinc (9,87 mg, 0,151 mmol). La reacción se desgasificó y se agregó bis(tri-t-butilfosfin)paladio (12,9 mg, 0,0252 mmol), se desgasificó y se calentó a 130 °C por 100 min. luego de los cuales el análisis LCMS mostró que era principalmente producto. La reacción se filtró y el producto se purificó mediante LC preparativa (ACN/TFA/agua método como en Ejemplo 5) para dar 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. MS(EI): 602 (M+1).

Paso 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 Ejemplo 1. El producto desprotegido se purificó mediante LC (ACN/TFA/agua método como en Ejemplo 5) para dar el producto del título. MS(EI): 472 (M+1). ^{1}H NMR(400 MHz CD_3OD): δ8,95 (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



Paso 1: 2,3-dibromo-4-(metoximetil)piridina

En un balón de 1 cuello se disolvió N,N-diisopropilamina (3,550 mL, 25,33 mmol) en THF (60,0 mL) y se enfrió a -78 °C y se agregó 1,6 M de n-butillitio en hexano (14,51 mL, 23,22 mmol) y se agitó por 30 min. A la reacción se agregó 2,3-dibromopiridina (5,0 g, 21,1 mmol) en THF (33 mL) y se agitó a -78 °C por 1 h y se agregó éter bromoetílico metílico (1,895 mL, 23,22 mmol) y se agitó por 30 min. a -78 °C. El análisis LCMS mostró una mezcla ~3:1 de 2,3-dibromo-4-(metoximetil)piridina y 2,4-dibromo-3-(metoximetil)piridina. La reacción se detuvo con NH_4Cl saturado y se particionó entre EtOAc y agua y el extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se extrajo al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando 5% EtOAc/hexanos para dar el producto 2,3-dibromo-4-(metoximetil)piridina. MS: 282 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ8,36 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,50 (s, 3H).

Paso 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 mmol; del Ejemplo 15, paso 3) con 2,3-dibromo-4-(metoximetil)piridina (610,0 mg, 2,17 mmol) y DIPEA (235 µL, 1,35 mmol) y se disolvió en NMP (1,6 mL). La reacción se calentó a 140 °C por 3 h luego de las cuales el análisis LCMS mostró

principalmente producto. El residuo se purificó mediante cromatografía para dar 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). MS(EI): 637, 639 (M+1).

Paso 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

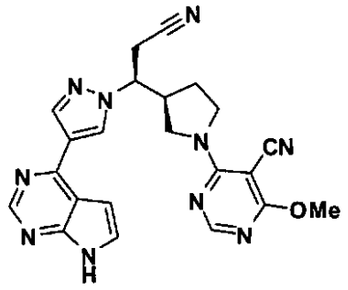
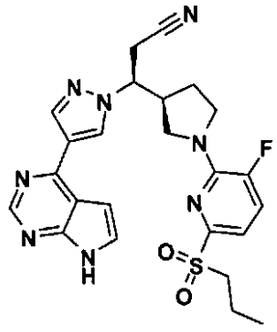
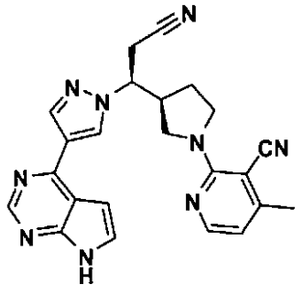
En un balón de 1 cuello (3S)-3-{(3S)-1-[3-bromo-4-(metoximetil)-piridin-2-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (390,0 mg, 0,6116 mmol) se disolvió en NMP (4,0 mL) y se agregó cianuro de cinc (215 mg, 1,83 mmol) y polvo de cinc (120 mg, 1,83 mmol). La reacción se desgasificó y se agregó bis(tri-t-butilfosfin)paladio (50,0 mg, 0,09784 mmol) y se calentó a 130 °C por 100 min. luego de los cuales el análisis LCMS mostró que era principalmente material de partida y algo de producto en una mezcla ~3:1. A la reacción se agregó bis(tri-t-butilfosfin)paladio (80,0 mg, 0,156 mmol) y se calentó a 130 °C por 100 min. luego de los cuales el análisis LCMS mostró principalmente producto. La mezcla se filtró y se purificó mediante cromatografía para dar el producto (190 mg). MS(EI): 584 (M+1)

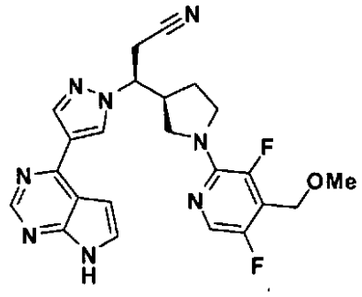
Paso 4: tris(trifluoroacetato) de 2-((3S)-3-{(1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-4-(metoximetil)nicotinonitrilo

En un balón de 1 cuello 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-(metoximetil)nicotinonitrilo (0,380 g, 0,651 mmol) en DCM (2,0 mL) y se agregó TFA (1,0 mL, 13,0 mmol). La reacción se agitó a 25 °C por 2 h luego de las cuales el análisis LCMS mostró un ~3:1 de producto y material de partida. Luego se agregó una cantidad adicional de TFA (1,0 mL, 13,0 mmol) y se agitó por 1 h luego de la cual el análisis LCMS mostró sólo producto. La mezcla de la reacción se evaporó hasta secar y se disolvió en metanol (4,0 mL) y se agregó 16 M de amoníaco en agua (1,0 mL, 16,4 mmol) y se agitó a 25 °C por 1 h luego de la cual

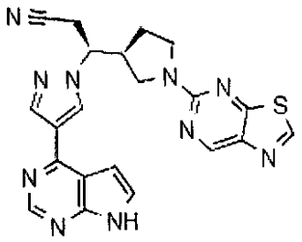
el análisis LCMS mostró principalmente producto. La mezcla de la reacción se evaporó y se purificó mediante LCMS preparativa como en Ejemplo 5 para dar el producto. MS(EI): 454 (M+1). ^{1}H NMR(400 MHz CD_3OD): δ9,00 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,80 (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 realizaron mediante procedimientos análogos a aquellos utilizados para producir los Ejemplos 84-96.

Ej.	Estructura	Nombre	M+H
98		**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)-6-metoxipirimidin-5-carbonitrilo**	441
99		**trifluoroacetato de (S)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-((S)-1-(6-(etilsulfonil)-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il)propanonitrilo**	509
100		**trifluoroacetato de 2-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-4-metilnicotinonitrilo**	424

Ej.	Estructura	Nombre	M+H
101		**trifluoroacetato de (3S)-3-{(3S)-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**	465

Ejemplo 102. 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-ilpirrolidin-3-il]propanonitrilo



Paso 1. 5-amino-2-cloropirimidin-4-tiol

Se agregó sulfuro ácido de sodio (1,0 g, 18 mmol) a una solución de 2,4-dicloropirimidin-5-amina (1 g, 6 mmol), en etanol (40 mL), bajo N_2. Se agitó a 60 °C por 2 h. El LCMS mostró reacción casi completa, y mostró el producto esperado (M+H: 162), y también mostró algo de disulfuro (M+H: 321). La mezcla de la reacción se evaporó, se agregó agua (25mL) seguido por ácido acético (5 mL, 90 mmol) para ajustar a pH 3. La mezcla se agitó por 2 días, se filtró, se enjuagó con agua, se secó con aire, luego se secó bajo alto vacío. El producto aislado (0,6g, 60% de rendimiento) contenía probablemente algo de azufre. LCMS calculado para $C_4H_5ClN_3S(M+H)^+$: m/z = 161,989.

Paso 2. 5-cloro[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidina

Se agitó 5-amino-2-cloropirimidin-4-tiol (0,3 g, 2 mmol) en ortoformato de

etilo (3 mL, 20 mmol) por 2 h a 21 °C. El LCMS mostró una reacción casi completa (M+H 172 muy débil). La mezcla de la reacción se evaporó hasta secar. El residuo se extrajo con ACN y se filtró para eliminar azufre, etc. El producto se aisló mediante HPLC preparativa usando un instrumento Waters Fraction-Lynx y una columna 30mm × 100mm Xbridge C18; 25% CH_3OH-H_2O (0,1%TFA), 0,6 min; gradiente de 6 min a 45%; 60 mL/min; detector configurado a 220 nm; tiempo de retención 3,7 min. Las fracciones recogidas se evaporaron hasta secar para dar un sólido amarillo en 5% de rendimiento. HPLC mostró producto UV_{max} 220 nm. LCMS calculado para $C_5H_3ClN_3S(M+H)^+$: m/z = 171,974.

Paso 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-ilpirrolidin-3-il]propanonitrilo

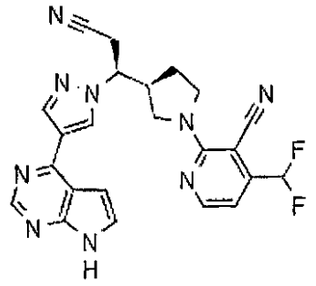
Se disolvió (3S)-3-[(3S)-Pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (38 mg, 0,087 mmol; del Ejemplo 15, paso 3), en NMP (0,41 mL) y 4-metilmorfolina (24 µL, 0,22 mmol). se agregó 5-cloro[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidina (15 mg, 0,087 mmol). Se agitó a 120 °C en un reactor de microondas por 10 min. El LCMS mostró reacción casi completa al intermediario esperado (M+H, 573). El producto se aisló mediante HPLC/MS preparativa usando un instrumento Waters Fraction-Lynx y una columna 30mm × 100mm Sunfire C18; 30% ACN-H2O (0,1%TFA), 2,0min; gradiente de 10 min a 60%; 60mL/min; tiempo de retención 10,9 min. Las fracciones del producto se secaron por congelamiento para dar 20mg (Sal TFA).

Desprotección: El residuo precedente se disolvió en CH_2Cl_2 (0,4mL) a 21 °C, y se agregó TFA (0,34 mL, 4,4 mmol) y se agitó por 1,2 h. La solución se concentró para eliminar TFA. El residuo se disolvió en acetonitrilo (0,8 mL) y se agregó 15,0 M de hidróxido de amonio en agua (0,20 mL, 2,9 mmol). La solución se agitó a 21 °C por 3 h. El LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de la reacción se concentró. El producto se aisló mediante HPLC/MS preparativa usando un instrumento Waters Fraction-Lynx y una columna 19 mm × 100 mm Sunfire C18; 9% ACN-H2O (0,1%TFA), 2,5min; gradiente de 10 min a

HOJA EN BLANCO

35%; 30 mL/min; tiempo de retención 11,8 min. Las fracciones recogidas se secaron por congelamiento para dar un sólido blanco (11 mg; se presume la sal bis-TFA). HPLC mostró UV_{max} a 228, 268, 288, y 330nm. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-D_6): 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); LCMS calculado para $C_{21}H_{19}N_{10}S(M+H)^+$: m/z = 443,151; encontrado 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



Paso 1. 2,3-dicloro-4-(difluorometil)piridina

Se agitó 2,3-dicloroisonicotinaldehido (146 mg, 0,830 mmol), en 2-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-(trifluoro-λ(4)-sulfanil)etanamina (Aldrich; 0,30 mL, 1,6 mmol) a 21 °C. Se agregó etanol (10 μL, 0,2 mmol) para dar catalizador HF. Luego de 1,5 h, el LCMS mostró la conversión limpia al producto (no se ionizó). La reacción se detuvo mediante vertido a una solución de $NaHCO_3$ al 5% seguido por extracción con EtOAc. La capa de EtOAc se agitó con ácido cítrico al 5% para eliminar la bis(metoxietil)amina. Los extractos orgánicos se evaporaron hasta secar para dar 130 mg de aceite, el cual lentamente cristalizó. El producto fue lo suficientemente limpio como para usar sin purificación. HPLC mostró UV_{max} 216 & 280 nm. El FMR mostró un doblete para el CHF_2 a -118,9 ppm. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,46 (d, J = 4,9 Hz, 1H); 7,53 (d, J = 4,9 Hz, 1H); 6,90 (t, J = 53,8 Hz, 1H); LCMS calculado para $C_6H_4Cl_2F_2N(M+H)^+$: m/z = 197,969.

Paso 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 agregó (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 mmol; del Ejemplo 15, paso 3), NMP (0,75 mL); 4-metilmorfolina (34 µL, 0,31 mmol), y 2,3-dicloro-4-(difluorometil)piridina (46 mg, 0,23 mmol). Se agitó a 150 °C por 15min en un reactor de microondas. LCMS & HPLC mostraron 80% de reacción, con aproximadamente 60% de conversión a producto (M+H 599). El producto se aisló mediante HPLC preparativa usando un instrumento Waters Fraction-Lynx y una columna 30mm × 100mm Xbridge C18; 67% CH_3OH-H_2O (0,1%TFA), 0,5min; luego gradiente de 5 min a 85%; 60mL/min; detector configurado a 254 nm; tiempo de retención 5,6 min. El eluato recogido se evaporó hasta secar para dar 40mg (36% de rendimiento; probablemente sal TFA). HPLC dio UV_{max} 208, 226, 260, & 314 nm. LCMS calculado para $C_{28}H_{34}ClF_2N_8OSi(M+H)^+$: m/z = 599,228.

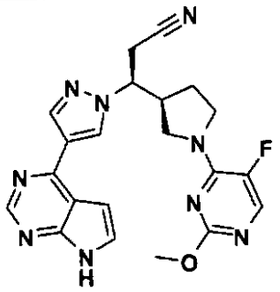
Paso 3. bis(trifluoroacetato) de 2-((3S)-3-{(1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-4-(difluorometil)nicotinonitrilo

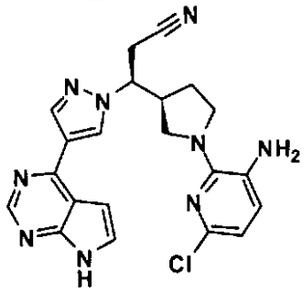
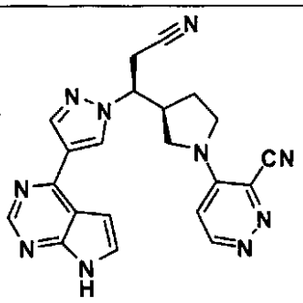
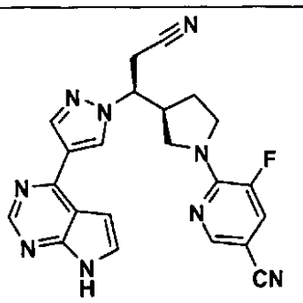
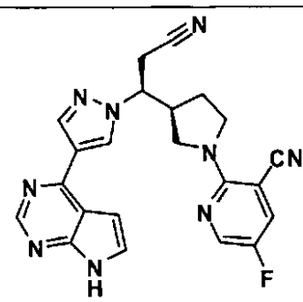
Se agitó (3S)-3-{(3S)-1-[3-cloro-4-(difluorometil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (34 mg, 0,057 mmol; 40mg sal TFA), en NMP (1,0 mL). Se agregó cianuro de cinc (21 mg, 0,18 mmol) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (14 mg, 0,012 mmol) y a la solución se hizo pasar nitrógeno (subsuperficial). El vial se selló. La solución se calentó a 180 °C por 15min en un reactor de microondas. LCMS mostró una reacción de aproximadamente el 50% para dar M+H 590. La mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se filtró. El producto se aisló mediante LCMS preparativa usando un instrumento Waters Fraction-Lynx y una columna 30mm × 100mm Sunfire C18; 40%ACN-H_2O (0,1%TFA), 2,0min; gradiente de 10 min a 65%; 60 mL/min; detector configurado a m/z 590 & 599; tiempo de retención, 10,5 & 11,8 min. Las fracciones recogidas se evaporaron hasta secar.

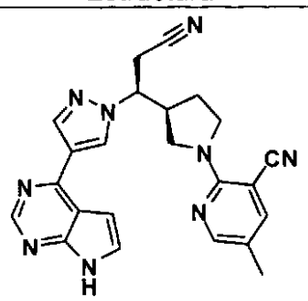
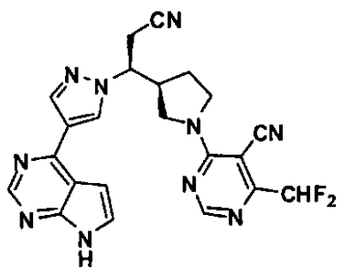
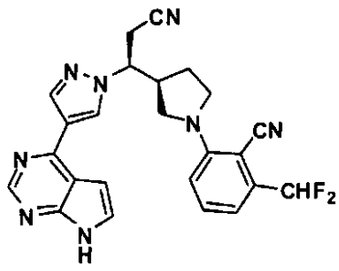
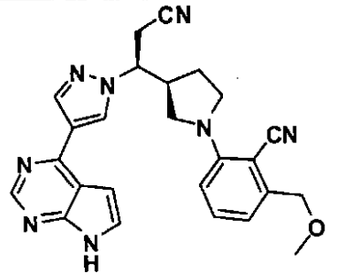
Desprotección: El producto precedente se disolvió en DCM (0,35 mL) y TFA (0,35 mL, 4,5 mmol) y se agitó por 1,1 h. La solución se concentró para eliminar TFA. Al residuo se agregó acetonitrilo (0,8 mL) y 15,0 M de hidróxido de amonio en agua (0,21 mL, 3,2 mmol). La reacción se agitó a 20 °C por 2 h. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de la reacción se concentró. El producto se aisló mediante HPLC/MS preparativa usando un instrumento Waters Fraction-Lynx y una columna 30mm × 100mm Sunfire C18; 18% ACN-H_2O (0,1%TFA), 2,5 min; gradiente de 10 min a 44%; 60 mL/min; detector configurado a m/z 460; tiempo de retención 11,8 min. Las fracciones del producto se recogieron y se secaron por congelamiento para dar 6 mg de sólido blanco. HPLC: UV_{max} 220, 266, 292, y 330nm. El FMR mostró que el producto era la sal di-TFA, y mostró dos dobletes para el CHF_2 (a -116,8 ppm), de dos rotámeros. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D_6): δ 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); LCMS calculado para $C_{23}H_{20}F_2N_9(M+H)^+$: m/z = 460,181; encontrado 460.

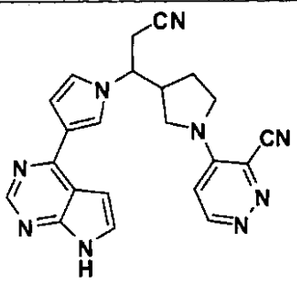
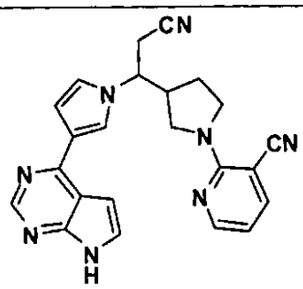
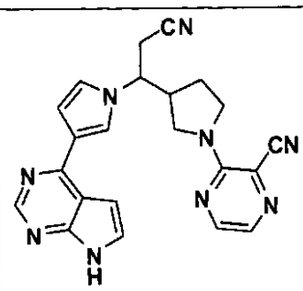
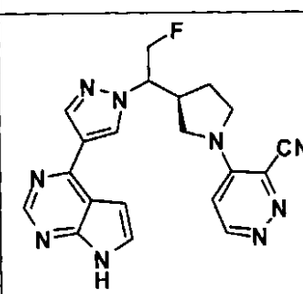
Ejemplos 104-116.

Los ejemplos en la siguiente tabla se realizaron mediante procedimientos análogos a aquellos utilizados para producir los Ejemplos 47-50.

Ej.	Estructura	Nombre	M+H
104		sal trifluoroacetato de (S)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-((S)-1-(5-fluoro-2-metoxipirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)propanonitrilo	434

Ej.	Estructura	Nombre	M+H
105		sal trifluoroacetato de (S)-3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-((S)-1-(3-amino-6-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il)propanonitrilo	434
106		sal 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)piridazin-3-carbonitrilo	411
107		sal trifluoroacetato de 6-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-5-fluoronicotinonitrilo	428
108		sal trifluoroacetato de 2-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-5-fluoronicotinonitrilo	428

Ej.	Estructura	Nombre	M+H
109		sal trifluoroacetato de 2-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-5-metilnicotinonitrilo	424
110		sal 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)-6-(difluorometil)pirimidin-5-carbonitrilo	461
111		sal trifluoroacetato de 2-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-6-(difluorometil)benzonitrilo	459
112		2-((S)-3-((S)-1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)-6-(metoximetil)benzonitrilo	453

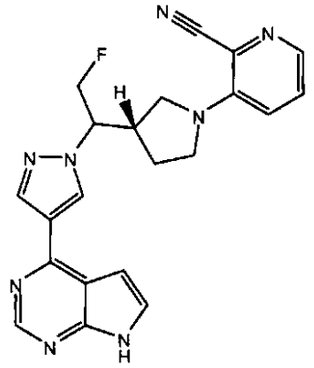
Ej.	Estructura	Nombre	M+H
113		sal trifluoroacetato de 4-(3-(1-(3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)piridazin-3-carbonitrilo, racemato	410
114		sal trifluoroacetato de 2-(3-(1-(3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo, enantiómero solo	409
115		sal trifluoroacetato de 3-(3-(1-(3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il)-2-cianoetil)pirrolidin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo, enantiómero solo	410
116		sal trifluoroacetato de 4-((3S)-3-(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2-fluoroetil)pirrolidin-1-il)piridazin-3-carbonitrilo, enantiómero solo	404

Ej.	^{1}H NMR
104	n/a

Ej.	^{1}H NMR
105	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6): 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)
106	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6): δ12,6 (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	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-D6): δ12,6 (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)
108	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ12,5 (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
110	n/a
111	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6): 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)
112	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ12,1 (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)

Ej.	^{1}H NMR
113	n/a
114	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ13,2 (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)
115	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D6): δ12,9 (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)
116	n/a

Ejemplo 117. 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)piridin-2-carbonitrilo

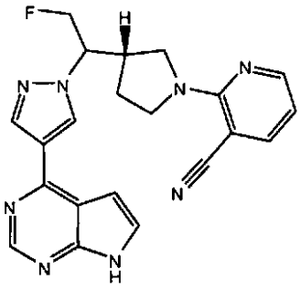


Una solución de 4-(1-{2-fluoro-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]etil}-1H-pirazol-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (del Ejemplo 70, Paso 7; 37 mg, 0,087 mmol), y DIPEA (30,0 µL, 0,17 mmol), en NMP (0,7 mL) con 3-fluoropiridin-2-carbonitrilo (from Alfa Aesar; 16 mg, 0,13 mmol), se calentó a 130 °C por 2 h. LCMS mostró conversión al intermediario esperado. La mezcla de la reacción se particionó entre agua y EtOAc, la fase acuosa se extrajo otras 2× con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió en 5 mL de MeOH/ACN con una cantidad menor de agua y se purificaron mediante LCMS

preparativa como en Ejemplo 5 a pH 2 para recuperar el producto. El producto purificado se concentró al vacío y se llevó a la desprotección.

Al residuo se agregó DCM (0,5 mL) y TFA (0,5 mL), la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h, se evaporó hasta secar, luego se agregó metanol (0,5 mL) y hidróxido de amonio (0,5 mL), luego de 45 min LCMS mostró desprotección completa. Los solventes se eliminaron y el residuo se disolvió en MeOH/ACN/agua y se purificó mediante LCMS preparativa como en Ejemplo 5 a pH 2, los tubos del producto se combinaron y se liofilizó hasta secar para dar el producto como una sal TFA. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D_6): δ12,8 (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). LCMS calculado para $C_{21}H_{20}FN_8(M+H)^+$: m/z = 403,179, observed 403,2.

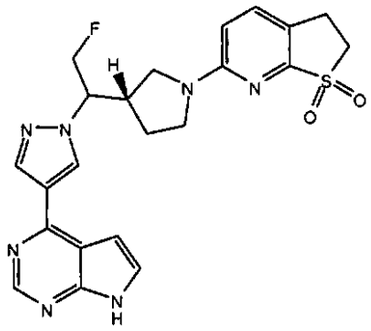
Ejemplo 118. Trifluoroacetato de 2-((3S)-3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo



Una solución preparada 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, Paso 7; 37 mg, 0,087 mmol) y DIPEA (30 µL, 0,17 mmol) en NMP (0,7 mL) con 2-fluoronicotinonitrilo (de Alfa Aesar; 16 mg, 0,13 mmol) se calentó a 130 °C por 2 h. La mezcla de la reacción se particionó entre agua y EtOAc, la fase acuosa se extrajo otras 2× con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío y se purificó mediante LCMS preparativa como en Ejemplo 5 a pH 2 para recuperar el producto. Esto se concentró al vacío y el grupo SEM se retiró como en Ejemplo 1. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en MeOH/ACN/agua y se purificó mediante LCMS

preparativa como en Ejemplo 5 a pH 2, los tubos del producto se combinaron y se liofilizó hasta secar para dar el producto como una sal TFA. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D_6): δ12,8 (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). LCMS calculado para $C_{21}H_{20}FN_8(M+H)^+$: m/z = 403,179, observed 403,1.

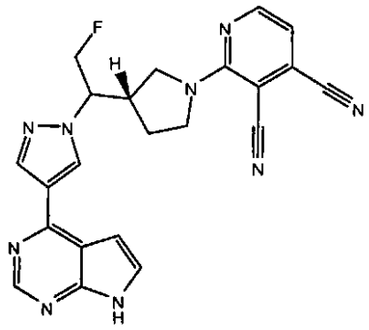
Ejemplo 119. Trifluoroacetato de 4-(1-{1-[(3S)-1-(1,1-dióxido-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-6-il)pirrolidin-3-il]-2-fluoroetil}-1H-pirazol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



Una solución se preparó 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, Paso 7; 25 mg, 0,058 mmol) y DIPEA (2,0E1 µL, 0,12 mmol) en NMP (0,2 mL). A esta solución se agregó 1,1-dióxido de 6-cloro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina (del Ejemplo 28, Paso 4; 18 mg, 0,087 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C por 2 h, luego de las cuales el análisis LCMS mostró conversión al producto deseado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó 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 al vacío para dar el producto crudo, el cual luego se disolvió en ACN/MeOH y se purificó mediante LCMS preparativa, a pH 2 MeOH/agua método como en Ejemplo 5, para recuperar el producto. Los tubos del producto se evaporaron hasta secar, y el residuo se trató con DCM (0,4 mL) y TFA (0,4 mL) por 30 min. Los solventes se eliminaron y se agregó hidróxido de amonio (0,4 mL) y metanol (0,4 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 45 min. Los solventes se evaporaron

hasta secar, el residuo se disolvió en MeOH/ACN/agua y se purificó mediante LCMS preparativa como en Ejemplo 5 a pH 2. Los tubos del producto se combinaron y se liofilizó hasta secar para dar el producto como una sal TFA. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D_6): δ12,5 (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). LCMS calculado para $C_{22}H_{23}FN_7O_2S(M+H)^+$: m/z = 468,162, observed 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



Paso 1. 3-cloro-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)isonicotinonitrilo

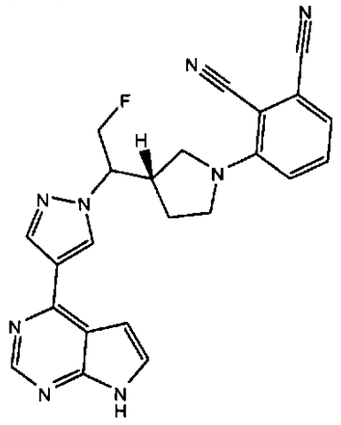
Una solución se preparó disolviendo 4-(1-{2-fluoro-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]etil}-1H-pirazol-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (del Ejemplo 70, Paso 7; 60 mg, 0,1 mmol) y DIPEA (48 µL, 0,28 mmol) en NMP (0,5 mL). A esta solución se agregó 2,3-dicloroisonicotinonitrilo (36 mg, 0,21 mmol) y la reacción se calentó a 130 °C por 1,5 h. LCMS mostró conversión limpia al producto deseado, (m/z = 567/569). La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó 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 al vacío para dar el producto crudo. LCMS calculado para $C_{27}H_{33}ClFN_8OSi$ $(M+H)^+$: m/z = 567,222, observed 567,15.

Paso 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 balón de 1 cuello se disolvió 3-cloro-2-(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)isonicotinonitrilo (35,7 mg, 0,0629 mmol) en NMP (0,4 mL) y se agregó cianuro de cinc (22,2 mg, 0,189 mmol) y cinc (12,3 mg, 0,189 mmol). La reacción se desgasificó con vacío/N_2 y se agregó bis(tri-t-butilfosfin)paladio (16,1 mg, 0,0315 mmol). La reacción se desgasificó nuevamente y luego se calentó a 130 °C por 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó 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 al vacío para dar el producto crudo, el cual se disolvió en MeOH/ACN y se purificó mediante LCMS preparativa como en Ejemplo 5. El eluato se concentró al vacío y se trató con DCM (0,5 mL) y TFA (0,2 mL), la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h, se evaporó hasta secar, luego se agregó metanol (0,5 mL) e hidróxido de amonio (0,5 mL) y se agitó por 1 h. Los solventes se evaporaron y el residuo se disolvió en MeOH/ACN/agua y se purificó mediante LCMS preparativa a pH 2 como en Ejemplo 5. Los tubos del producto se liofilizaron hasta secar para dar el producto como sal TFA. LCMS calculado para $C_{22}H_{18}FN_9(M+H)^+$: m/z = 428,175, observed 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



Paso 1. 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

Una solución se preparó 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, Paso 7; 45 mg, 0,10 mmol) y DIPEA (36 µL, 0,21 mmol) en NMP (0,4 mL). A esta solución se agregó 2-fluoro-6-yodobenzonitrilo (39 mg, 0,16 mmol) y la solución se calentó a 100 °C por 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se particionó 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 al vacío para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos --> 5% MeOH/CH_2Cl_2. LCMS calculado para $C_{28}H_{34}FIN_7OSi$ $(M+H)^+$: m/z = 658,68, observado 658,15.

Paso 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

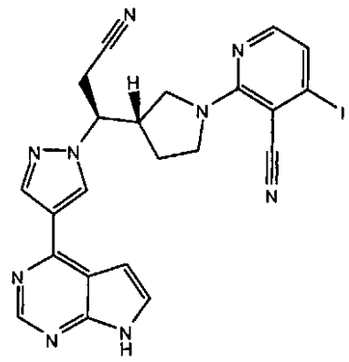
A una solución de 2-((3S)-3-{2-fluoro-1-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-yodobenzonitrilo (22 mg, 0,033 mmol) en NMP (0,764 mL) se agregó cianuro de cinc (58,1 mg, 0,495 mmol). La mezcla se desgasificó con dos ciclos de vacío/N_2, luego se agregó tetrakis(trifenilfosfin) paladio(0) (38,1 mg, 0,0330 mmol), la reacción se desgasificó nuevamente con dos ciclos de vacío/N_2. La reacción se calentó a 130 °C por 2 h, luego LCMS mostró la formación del producto deseado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar sólidos, luego se particionó 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 al vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante LCMS preparativa como en Ejemplo 5, los tubos del producto se evaporaron hasta secar para dar 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. LCMS calculado para $C_{29}H_{34}FN_8OSi$ $(M+H)^+$: m/z = 557,261, observed 557,25.

Paso 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 del paso 3 se agregó DCM (0,5 mL) y TFA (0,5 mL), la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h, se evaporó hasta secar, luego se agregó metanol (0,5 mL) e hidróxido de amonio (0,5 mL). Luego de 30 min, LCMS mostró la desprotección completa. Los solventes se eliminaron y el residuo se disolvió en MeOH/ACN/agua y se purificó mediante LCMS preparativa a pH 2 como en Ejemplo 5. Los tubos del producto se combinaron y se liofilizó hasta secar para dar 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 TFA. LCMS calculado para $C_{23}H_{20}FN_8$ $(M+H)^+$: m/z = 427,179, observado 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



Paso 1. 2-cloro-4-yodonicotinonitrilo

A 2-cloro-4-yodonicotinaldehido (1,0 g, 3,7 mmol) disuelto en THF (11 mL) se agregó hidróxido de amonio (11 mL, 280 mmol) seguido por yodo (1040 mg, 4,11 mmol), la reacción se mantuvo a temperatura ambiente 3,5 h, el color se aclaró visiblemente a lo largo del progreso de la reacción hasta el final cuando era casi incolora. LCMS indicó que la reacción se completó. La reacción se detuvo 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 al vacío para dar el producto crudo, 926 mg. Se disolvió en $CHCl_3$/MeOH y se aplicó a una columna de 120 g de gel de sílice, las fracciones del producto se concentraron al vacío para dar 728 mg de producto. El material purificado se colocó directamente en el paso siguiente.

Paso 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

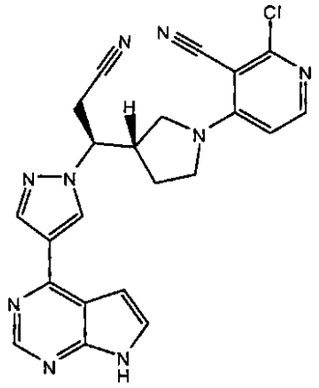
A una solución de 2-cloro-4-yodonicotinonitrilo (50,8 mg, 0,192 mmol) en NMP (0,112 mL) se agregó (3S)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (56,0 mg, 0,128 mmol; del Ejemplo 15, paso 3) seguido por DIPEA (31,9 µL, 0,183 mmol), la reacción se tapó y se calentó a 100 °C en un bloque de calentamiento por 3 h. LCMS mostró la formación de producto resultante del desplazamiento del yodo (mayoritario) con un producto minoritario a partir del desplazamiento del cloruro. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con ACN/MeOH y los productos se separaron mediante LCMS preparativa como en 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 (LCMS calculado para **$C_{28}H_{33}IN_9OSi$** $(M+H)^+$: m/z = 666,162, observado 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 (LCMS calculado para **$C_{28}H_{33}ClN_9OSi$** $(M+H)^+$: m/z = 574,227, observado 574,20).

Paso 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

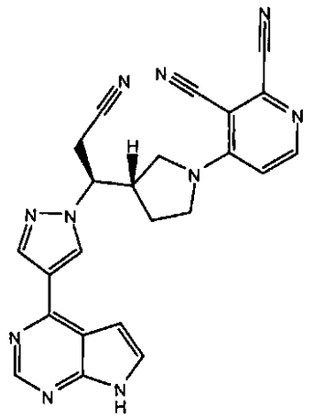
DCM (400 µL) y TFA (400 µL). Luego de 1 h, LCMS mostró que la reacción se había completado, se evaporó el solvente, y se agregó metanol (800 µL) e hidróxido de amonio (400 µL), LCMS mostró desprotección completa. Se evaporó el solvente y se colocó el residuo en MeOH/ACN, se purificó mediante LCMS preparativa como en Ejemplo 5 (ACN/agua, a pH 2) para dar el producto como sal TFA. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ12,6 (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); LCMS calculado para **$C_{22}H_{19}IN_9$** (M+H)$^+$: m/z = 536,081, observado 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, paso 2) y se purificó como en Ejemplo 122, paso 3, para dar el producto como sal TFA. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ12,5 (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); LCMS calculado para $C_{22}H_{19}ClN_9$ (M+H)$^+$: m/z = 444,15, observado 443,90.

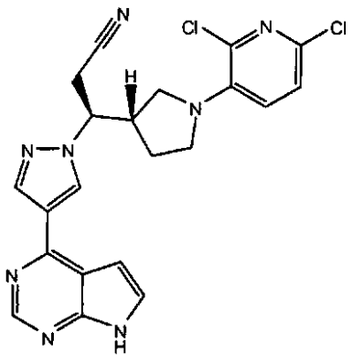
Ejemplo 124. Trifluoroacetato de 4-((3S)-3-{(1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)piridin-2,3-dicarbonitrilo



A una solución 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 mmol) en NMP (1,00 mL) se agregó cianuro de cinc (26,2 mg, 0,223 mmol). La mezcla se desgasificó con dos ciclos de vacío/N_2, luego se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (51,5 mg, 0,0446 mmol), la reacción se desgasificó nuevamente con dos ciclos de vacío/N_2. La reacción se calentó a 120 °C por 16 h. LCMS mostró conversión casi completa a producto. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó 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 $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante LCMS preparativa como en Ejemplo 5. Los tubos del producto se evaporaron hasta secar. El producto se disolvió en DCM (800 µL) y TFA (800 µL); luego se evaporó hasta secar y se agregó metanol (800 µL) e hidróxido de amonio (800 µL). Luego de 45 min, LCMS mostró desprotección completa. Los solventes se evaporaron y el producto se purificó mediante LCMS preparativa a pH 2 como en Ejemplo 5. Los tubos del producto se combinaron y se liofilizó hasta secar para dar (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 TFA. ^{1}H NMR (300 MHz,

DMSO-D_6): δ12,5 (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); LCMS calculado para $C_{23}H_{19}N_{10}$ $(M+H)^+$: m/z = 435,179, observado 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



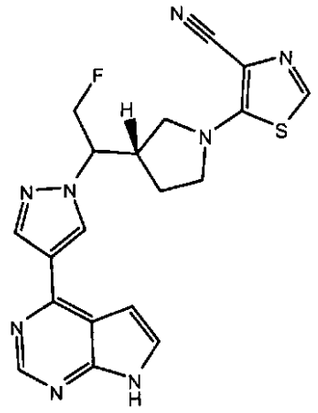
Paso 1. (3S)-3-[(3S)-1-(2,6-dicloropiridin-3-il)pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

A una solución 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 mmol; del Ejemplo 15, paso 3) y DIPEA (11,0 µL, 0,0633 mmol) en NMP (0,1 mL) se agregó 2,6-dicloro-3-fluoropiridina (1 equivalente) y la reacción se calentó a 100 °C por 24 h. La reacción se diluyó con MeOH/ACN/agua y se purificó mediante LCMS preparativa como en 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 juntaron y se evaporó hasta secar para dar el producto di-cloro. LCMS calculado para $C_{27}H_{33}Cl_2N_8OSi$ $(M+H)^+$: m/z = 583,192, observado 583,05.

Paso 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 agregó DCM (300 µL) y TFA (200 µL), la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h, se evaporó hasta secar, luego se agregó metanol (300 µL) e hidróxido de amonio (300 µL). Luego de 45 min, LCMS mostró desprotección completa. Los solventes se evaporaron y el residuo se disolvió en MeOH/ACN/agua y se purificó mediante LCMS preparativa a pH 2 como en Ejemplo 5. Los tubos del producto se combinaron y se liofilizó hasta secar para dar el producto como una sal TFA. LCMS calculado para $C_{22}H_{19}ClN_9$ $(M+H)^+$: m/z = 453,111, observado 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



Paso 1. 5-bromo-1,3-tiazol-4-carbonitrilo

A una mezcla de 5-bromo-1,3-tiazol-4-carboxamida (preparada de acuerdo con el procedimiento informado en WO2008/057336 a partir de ácido 5-bromo-1,3-tiazol-4-carboxílico obtenido de SynChem; 714 mg, 3,45 mmol)) y trietilamina (7,21 mL, 51,7 mmol) en DCM (10 mL) se agregó anhídrido tricloroacético (6,30 mL, 34,5 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C por 1 h. La reacción se detuvo con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se extrajo con DCM, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se disolvió en $CHCl_3$ y se aplicó una columna de 120 g de gel de sílice, se eluyó para recuperar 593 mg producto. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ8,82 (s, 1H).

Paso 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

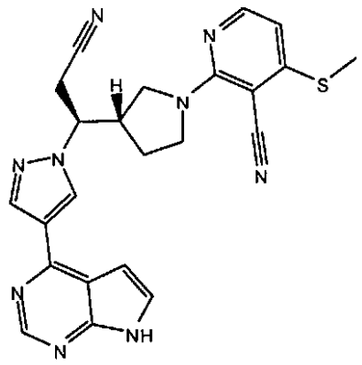
Una mezcla de 4-(1-{2-fluoro-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]etil}-1H-pirazol-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (del Ejemplo 70, Paso 7; 84,8 mg, 0,000197 mol), 5-bromo-1,3-tiazol-4-carbonitrilo (66 mg, 0,00035 mol) y DIPEA (62 µL, 0,00035 mol) en tetrafluoroborato de 1-butil-3-metil-1H-imidazol-3-io (350 µL, 0,0019 mol) se calentó a 120 °C por 3 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se particionó 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 $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo. Esto se disolvió en $CHCl_3$/hexanos y se aplicó una columna de 4 g de gel de sílice; se recuperó 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. LCMS calculado para $C_{25}H_{32}FN_8OSSi$ $(M+H)^+$: m/z = 539,217, observado 539,05.

Paso 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 agregó DCM (0,50 mL) y TFA (0,50 mL), la reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h, se evaporó hasta secar; luego se agregó metanol (1 mL) e hidróxido de amonio (1 mL). Se dejó agitar durante la noche. Los solventes se evaporaron y el residuo se disolvió en MeOH/ACN/agua y se purificó mediante LCMS preparativa a pH 2 como en Ejemplo 129 (MeOH/agua/TFA). Los tubos del producto se combinaron y se liofilizó hasta secar para dar 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 bis-TFA (^{19}F NMR). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-D_6): δ12,7 (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); LCMS calculado para $C_{19}H_{18}FN_8S$ $(M+H)^+$: m/z = 409,136, observado 409,00.

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



Paso 1. 2-cloro-4-(metiltio)nicotinonitrilo

Se disolvió 2-cloro-4-yodonicotinonitrilo (del Ejemplo 122, Paso 1; 209,5 mg, 0,7922 mmol) en 1,4-dioxano (1,85 mL) y se agregó metilmercapturo de sodio (61,0 mg, 0,871 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Luego de 40 h la mezcla de la reacción se particionó 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 $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para dar 180 mg del producto crudo. Se disolvió en $CHCl_3$/hexanos y se aplicó una columna de 40 g de gel de sílice; producto recuperado: 52 mg. LCMS calculado para $C_7H_6ClN_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 184,994, observado 184,90.

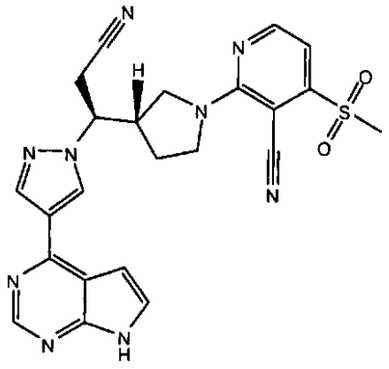
Paso 2. Trifluoroacetato de 2-((3S)-3-{(1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-4-(metiltio)nicotinonitrilo

A una solución 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 mmol; del Ejemplo 15, paso 3) en NMP (0,23 mL) se agregó 2-cloro-4-(metiltio)nicotinonitrilo (52 mg, 0,28 mmol) seguido por DIPEA (35,1 µL, 0,202 mmol), la reacción se tapó y se calentó a 130 °C en un baño de aceite por 3 h. LCMS mostró reacción casi completa al producto deseado. Se aisló mediante LCMS preparativa acetona/agua/a pH 2 método (instrumento Waters Fraction-

Lynx, columna 20 x 100 mm C18, acetona/agua (0,1% TFA), 30 mL/min). Los tubos del producto se evaporaron casi hasta secar. Se agregó $NaHCO_3$ luego se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para dar el 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 agregó DCM (400 µL) y TFA (400 µL), la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1h, se evaporó hasta secar, luego se agregó metanol (600 µL) e hidróxido de amonio (600 µL), se dejó reposar durante la noche. LCMS mostró desprotección completa. Los solventes se evaporaron y el residuo se disolvió en MeOH/ACN/agua y se purificó mediante LCMS preparativa como en Ejemplo 129 a pH 2, los tubos del producto se combinaron y se liofilizó hasta secar para dar 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 TFA. LCMS calculado para $C_{23}H_{22}N_9S$ $(M+H)^+$: m/z = 456,172, observado 456,00.

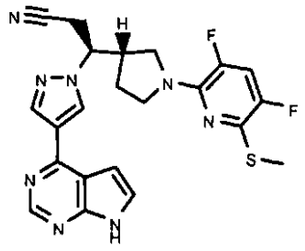
Ejemplo 128. 2-((3S)-3-{(1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-4-(metilsulfonil)nicotinonitrilo



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 mmol) en metanol (0,2 mL) y agua (0,2 mL). Se agregó Oxone® (81,0 mg, 0,132 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente por 4 h. LCMS mostró oxidación casi completa a sulfona (quedó algo de sulfóxido), y ninguna evidencia de sobreoxidación. La reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en

DMSO/MeOH; los insolubles se eliminaron mediante filtración, luego el material filtrado se purificó mediante LCMS preparativa como en 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. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ12,5 (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); LCMS calculado para **$C_{23}H_{22}N_9O_2S$** $(M+H)^+$: m/z = 488,162, observado 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



Paso 1. 2,3,5-trifluoro-6-(metiltio)piridina

Se disolvió 2,3,5,6-tetrafluoropiridina (310 µL, 3,0 mmol) en THF (2,0 mL) y se enfrió a 0 °C. A esta solución se agregó gradualmente metilmercapturo de sodio (227,8 mg, 3,25 mmol) en MeOH (1 mL). La reacción se mantuvo a 0 °C por 70 min luego de los cuales, el análisis HPLC indicó reacción completa. La mezcla de la reacción se particionó entre agua y Et_2O, las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con Et_2O adicional. La fase orgánica combinada se lavó con agua seguido por salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar el producto crudo, 424 mg. Este material se usó directamente en el siguiente paso. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,29 (m, 1H), 2,53 (s, 3H).

Paso 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

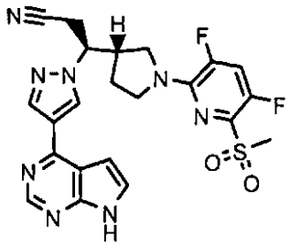
A una solución de (3S)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-{[2-

(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (86 mg, 0,20 mmol; del Ejemplo 15, paso 3) en NMP (0,32 mL) se agregó 2,3,5-trifluoro-6-(metiltio)piridina (70,1 mg, 0,391 mmol) seguido por DIPEA (48,8 µL, 0,280 mmol), la reacción se tapó y se calentó a 100 °C en un baño de aceite por 3,5 h luego de las cuales el análisis LCMS indicó reacción completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con metanol y acetonitrilo (total de solvente agregado 2 mL) y se purificó mediante LCMS preparativa de fase inversa en un sistema Waters Fraction-Lynx usando fraccionamiento guiado por espectro de masas (columna Waters SunFire C18, 5 µm tamaño de partícula, 30 × 100 mm, fase móvil A: agua (0,1% TFA), B: metanol (0,1% TFA), velocidad de flujo 60 mL/min), el producto se aisló como una sal TFA, 43 mg. LCMS calculado para $C_{28}H_{35}F2N_8OSSi$ $(M+H)^+$: m/z = 597,239, observado 597,30.

Paso 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 mmol) se agregó DCM (0,5 mL) y TFA (0,5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h, luego los solventes se eliminaron al vacío y se agregó metanol (0,5 mL) y NH_4OH (0,5 mL). Luego de 30 min, el análisis LCMS indicó eliminación completa del grupo SEM. Los solventes se eliminaron y el material residual se purificó mediante LCMS preparativa de fase inversa en un sistema Waters Fraction-Lynx usando fraccionamiento guiado por espectro de masas (columna Waters SunFire C18, 5 µm tamaño de partícula, 30 ×100 mm, fase móvil A: agua (0,1% TFA), B: metanol (0,1% TFA), velocidad de flujo 60 mL/min), el producto se aislócomo una sal TFA, 18,9 mg. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D_6): δ 12,58 (bs, 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); LCMS calculado para $C_{22}H_{21}F_2N_8S$ $(M+H)^+$: m/z = 467,158, observado 466,95.

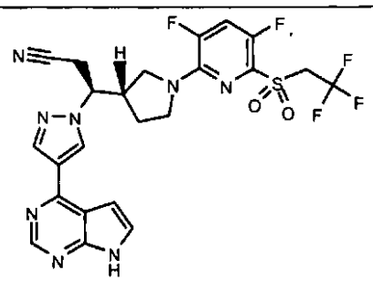
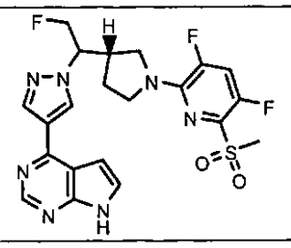
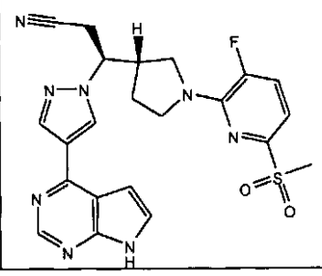
Ejemplo 130. Trifluoroacetato de (3S)-3-{(3S)-1-[3,5-difluoro-6-(metilsulfonil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo



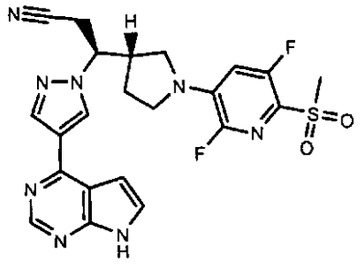
Se disolvió (3S)-3-{(3S)-1-[3,5-difluoro-6-(metiltio)piridin-2-il]pirrolidin-3-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (del Ejemplo 129; 45 mg, 0,096 mmol) en agua (0,3 mL) y se agregó Oxone® (119 mg, 0,193 mmol), la solución se agitó a temperatura ambiente por 3,5 h luego de las cuales el análisis LCMS indicó presencia de sulfóxido y sulfona sobreoxidados a N-óxido. La mezcla de la reacción se particionó entre agua y 3:1 $CHCl_3$/IPA, La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH y DMSO (~4 mL total). La mezcla se filtró para eliminar los sólidos insolubles y el material filtrado se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa para recuperar el producto. El producto se disolvió en EtOH (3,0 mL) y se agregó Pd/C al 10% (15 mg) y la reacción se hidrogenó en un agitador Parr a 20 psi H_2 por 1 h luego de la cual el análisis LCMS indicó la reducción del N-óxido. La reacción se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante LCMS preparativa de fase inversa en un sistema Waters Fraction-Lynx usando fraccionamiento guiado por espectro de masas (columna Waters SunFire C18, 5 µm tamaño de partícula, 30 ×100 mm, fase móvil A: agua (0,1% TFA), B: metanol (0,1% TFA), velocidad de flujo 60 mL/min), para recuperar the sulfona producto como una sal TFA, 2,0 mg. LCMS calculado para $C_{22}H_{21}F_2N_8O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 499,147, observado 499,20.

Ejemplos 131-133.

Los ejemplos en la siguiente tabla se realizaron mediante procedimientos análogos a aquellos usados para preparar Ejemplo 130.

Ej.	Estructura	Nombre	MS (M+H
131		trifluoroacetato de (3S)-3-((3S)-1-{3,5-difluoro-6-[(2,2,2-trifluoro etil)-sulfonil]piridin-2-il}pirrolidin-3-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo	567
132		trifluoroacetato de 4-[1-(1-{(3S)-1-[3,5-difluoro-6-(metilsulfonil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il}-2-fluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	492
133		trifluoroacetato de (3S)-3-{(3S)-1-[3-fluoro-6-(metilsulfonil)piridin- 2-il] pirrolidin-3-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin- 4-il)-1H-pirazol-1-il] propanonitrilo	481

Ejemplo 134. Trifluoroacetato de (3S)-3-{(3S)-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



Paso 1. 2,3,5-trifluoro-6-(metilsulfonil)piridina

Se disolvió 2,3,5-Trifluoro-6-(metiltio)piridina (74 mg, 0,42 mmol) en DCM (5 mL) y se agregó ácido m-cloroperbenzoico (208 mg, 0,904 mmol). La solución se

agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después de lo cual el análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se particionó entre agua y Et_2O, las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con más Et_2O. La fase orgánica combinada se lavó con $NaHSO_3$ saturado, $NaHCO_3$ saturado, agua, luego salmuera, y se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar el producto crudo como un sólido blanco, 80 mg. El producto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Paso 2. (S)-3-((S)-1-(2,5-difluoro-6-(metilsulfonil)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

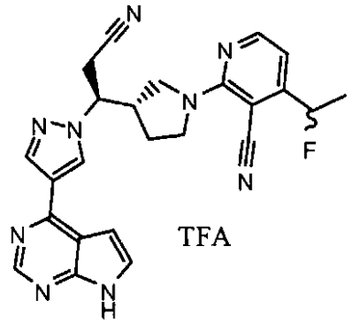
A una solución de (3S)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (26 mg, 0,059 mmol; del Ejemplo 15, paso 3) en NMP (0,096 mL) se agregó 2,3,5-trifluoro-6-(metilsulfonil)piridina (25,1 mg, 0,119 mmol) seguida por DIPEA (14,8 µL, 0,0851 mmol). La reacción se tapó y se calentó a 100 °C en un baño de aceite durante 1,5 h, después de lo cual el análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con metanol y acetonitrilo (total de solvente agregado: 2 mL) y se purificó mediante LCMS preparativa en fase reversa en un sistema Waters Fraction-Lynx utilizando fraccionamiento dirigido por masa (columna Waters SunFire C18, 5 µm de tamaño de partícula, 30 × 100 mm, fase móvil A: agua (0,1% TFA), B: metanol (0,1% TFA), velocidad de flujo 60 mL/min), para dar el producto. LCMS calculado para $C_{28}H_{35}F_2N_8O_3SSi$ $(M+H)^+$: m/z = 629,229, observado 629,00.

Paso 3. Trifluoroacetato de (3S)-3-{(3S)-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

A (S)-3-((S)-1-(2,5-difluoro-6-(metilsulfonil)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 agregó DCM (0,5 mL) y TFA (0,5 mL). La reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 1 h, luego los solventes se eliminaron al vacío y se agregaron metanol (0,5 mL) y NH_4OH (0,5 mL). Luego de 30 min, El análisis por LCMS indicó la eliminación completa del grupo SEM. Los solventes se eliminaron y el material residual se purificó mediante LCMS preparativa en fase reversa en un sistema Waters Fraction-Lynx utilizando fraccionamiento dirigido por masa (columna Waters SunFire C18, 5 µm de tamaño de partícula, 30 × 100 mm, fase móvil A: agua (0,1% TFA), B: metanol (0,1% TFA), velocidad de flujo 60 mL/min), el producto se aisló como una sal TFA, 14 mg. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D_6): δ 12,60 (bs, 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); LCMS calculado para $C_{22}H_{21}F_2N_8O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 499,148, observado 498,95.

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



Paso 1. 2-cloro-4-(1-etoxivinil)nicotinonitrilo

Una solución de 2-cloro-4-yodonicotinonitrilo (del Ejemplo 122, Paso 1; 240,0 mg, 0,9075 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estaño (398,58 µL, 1,1798 mmol) en tolueno (3,2 mL) se desgasificó, y se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (104,9 mg, 0,09075 mmol). La reacción se desgasificó nuevamente y se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se particionó 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 filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo, 195,6 mg. El producto crudo se cromatografió

en una columna de 40 g, se recuperaron 143 mg de producto. ^{1}H RMN (300 MHz $CDCl_3$): δ8,51 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 3,97 (q, 2H), 1,42 (t, 3H).

Paso 2. 4-acetil-2-cloronicotinonitrilo

Se disolvió 2-Cloro-4-(1-etoxivinil)nicotinonitrilo (143 mg, 0,685 mmol) en THF (9,1 mL) y se agregó cloruro de hidrógeno en agua 3,0 M (5,7 mL, 17 mmol), la reacción se agitó a 25 °C durante 20 h, después de lo cual el análisis por LCMS mostró que la hidrólisis estaba en progreso, pero no se había completado. La mezcla de reacción se particionó 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 $MgSO_4$ y se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo. Esto luego se disolvió en $CHCl_3$/hexanos y se aplicó a una columna de 12 g ISCO y se sometió a cromatografía para dar el producto purificado, 95,6 mg. ^{1}H RMN (300 MHz $CDCl_3$): δ8,76 (d, 1H), 2,71 (s, 3H).

Paso 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 solución de 4-acetil-2-cloronicotinonitrilo (95 mg, 0,53 mmol) en NMP (0,85 mL) se agregó (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 mmol; del Ejemplo 15, paso 3) seguido por DIPEA (131 µL, 0,754 mmol), 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 particionó 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 $MgSO_4$ y se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo, 320 mg. El producto crudo se disolvió en $CHCl_3$/hexanos y se aplicó a una columna de 40 g ISCO, y se cromatografió para dar 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. MS(EI): 582 (M+1).

Paso 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

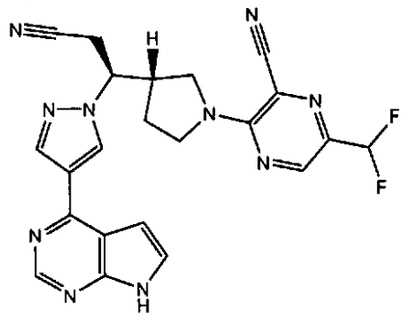
A 4-acetil-2-((3S)-3-{(1S)-2-ciano-1-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)nicotinonitrilo (50,0 mg, 0,0859 mmol) en metanol (0,5 mL) enfriado a 0 °C se agregó tetrahidroborato de sodio (6,50 mg, 0,172 mmol), y se agitó durante 10 min. La reacción se detuvo con HCl 1N hasta pH ácido (gran evaluación de gas), luego se neutralizó con $NaHCO_3$ sólido hasta pH 8, se extrajo 2× con EtOAc. La fase en EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. La fase en EtOAc se evaporó a sequedad para dar el alcohol crudo MS(El): 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 agregó 2-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-(trifluoro-λ(4)-sulfanil)etanamina (47,5 µL, 0,258 mmol) seguida por una gota de etanol (9,4 µL, 0,16 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 h y se particionó 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 $MgSO_4$ y se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo, 41,3 mg. El producto crudo se disolvió en MeOH/ACN y se purificó mediante LCMS preparativa como en el Ejemplo 129, para dar 26,6 mg de fluoruro purificado.

Paso 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 agregó DCM (1,0 mL) y TFA (1,0 mL, 0,02 mol), luego de 1 h el solvente se eliminó y se agregó metanol (1,0 mL) e hidróxido de amonio (1,0, 0,03 mol), y se agitó durante 20 min, y el residuo después de eliminar el solvente se

disolvió en ACN/MeOH y se purificó mediante LMCS preparativa para recuperar el producto como una sal TFA. MS(EI): 456 M+1). ^{1}H RMN (300 MHz DMSO-D6): δ12,5 (brs, 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



Paso 1. 3-amino-6-bromopirazin-2-carbonitrilo

Una mezcla de NaCN (140 mg, 2,85 mmol) y cianuro de cobre (I) (255 mg, 2,85 mmol) en DMF anhidro (13 mL) se agitó a 120 °C durante 20 min bajo una atmósfera de N_2. A la solución transparente resultante se agregó por goteo una solución de 3,5-dibromopirazin-2-amina (de Aldrich; 800 mg, 3,16 mmol) en DMF (4,8 mL) y se continuó agitando a 120 °C. La reacción se mantuvo a 120 °C durante 40 h, después de lo cual el análisis por LCMS indicó la conversión completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó 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 seguida por salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar el producto crudo, 597,1 mg, que se usó sin ninguna purificación adicional.

Paso 2. 6-bromo-3-cloropirazin-2-carbonitrilo

A una solución de 3-amino-6-bromopirazin-2-carbonitrilo (587 mg, 2,95 mmol) en acetonitrilo (29,4 mL) se agregó cloruro de cobre(II) (470 mg, 3,5 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 10 min, luego se agregó nitrito de t-butilo

(510 µL, 4,3 mmol) por goteo. La reacción se mantuvo a 60 °C durante 16 h, después de lo cual el análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre HCl 1N y EtOAc y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó 2× con agua seguida por salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar el producto crudo que cristalizó en reposo. El producto se purificó (cartucho de SiO_2 preenvasado de 120g, 85 mL/min, gradiente de 0-20% EtOAc /hexanos durante 12 min) para recuperar el producto deseado, 442 mg. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,68 (s, 1H).

Paso 3. 3-cloro-6-[(E)-2-etoxivinil]pirazin-2-carbonitrilo

Una solución de 6-bromo-3-cloropirazin-2-carbonitrilo (220 mg, 1,01 mmol) y (2-etoxietenil)tri-n-butilestaño (434 µL, 1,31 mmol) en tolueno (1,8 mL) se desgasificó con N_2 y se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (67,8 mg, 0,0587 mmol). La reacción se desgasificó nuevamente y se calentó a 100 °C durante 16 h, después de lo cual el análisis por LCMS indicó la conversión completa al producto deseado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó 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 seguida por salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar el producto crudo. Este se purificó (cartucho de SiO_2 preenvasado de 40g, 40 mL/min, gradiente a partir de EtOAc al 0-50%/hexanos durante 20 min) para recuperar el producto, 134 mg. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9,19 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 4,14 (m, 2H), 1,41 (t, 3H); LCMS calculado para $C_9H_9ClN_3O(M+H)^+$: m/z = 210,043, observado 209,9.

Paso 4. 3-cloro-6-formilpirazin-2-carbonitrilo

A 3-cloro-6-[(E)-2-etoxivinil]pirazin-2-carbonitrilo (70,5 mg, 0,303 mmol) se agregó 1,4-dioxano (8,8 mL), agua (2,2 mL), y periodato de sodio (190 mg, 0,91 mmol), seguido por una solución al 4% de tetróxido de osmio en agua (66,7 µL, 0,0105 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después

de lo cual el análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se particionó 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 $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar el producto crudo. Este se purificó (cartucho preenvasado de 12 g de SiO_2, 30 mL/min, gradiente a partir de EtOAc al 0-50%/hexanos durante 16 min) para recuperar el producto como un sólido cristalino, 43,2 mg. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$). δ 10,12 (s, 1H), 9,11 (s, 1H).

Paso 5. 3-cloro-6-(difluorometil)pirazin-2-carbonitrilo

A 3-cloro-6-formilpirazin-2-carbonitrilo (31,0 mg, 0,185 mmol) en DCM (1,9 mL) se agregó 2-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-(trifluoro-λ(4)-sulfanil)etanamina (100 µL, 0,55 mmol) seguida por una gota de etanol. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 h, después de lo cual el análisis por TLC (3:1 hexanos:EtOAc) indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se particionó entre agua y $CHCl_3$. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con $CHCl_3$ adicional. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar el producto, 43 mg. El producto se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,92 (s, 1H), 6,73 (t, 1H).

Paso 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

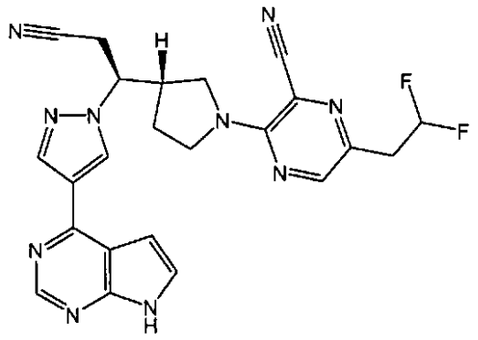
A una solución de 3-cloro-6-(difluorometil)pirazin-2-carbonitrilo (30,0 mg, 0,158 mmol) en NMP (257 µL) se agregó (3S)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (69 mg, 0,16 mmol; del Ejemplo 15, paso 3) seguido por DIPEA (39,5 µL, 0,227 mmol). La reacción se selló y se calentó a 100 °C durante 1 h luego de lo cual el análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó 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 $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar el producto crudo. Este se purificó (cartucho de SiO_2 preenvasado de 4 g, 20 mL/min, gradiente a partir de 10-90% EtOAc/hexanos durante 16 min) para recuperar el producto, 49 mg. LCMS calculado para $C_{28}H_{33}F_2N_{10}OSi$ $(M+H)^+$: m/z = 591,257, observado 591,05.

Paso 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 mmol) se agregó DCM (0,5 mL) y TFA (0,5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego los solventes se eliminaron al vacío y se agregaron metanol (0,5 mL) y NH_4OH (0,5 mL). Luego de 30 min el análisis por LCMS indicó la eliminación completa del grupo SEM. Los solventes se eliminaron y el material residual se purificó mediante LCMS preparativa en fase reversa en un sistema Waters Fraction-Lynx utilizando fraccionamiento dirigido por masa (columna Waters SunFire C18, 5 µm de tamaño de partícula, 30 × 100 mm, fase móvil A: agua (0,1% TFA), B: metanol (0,1% TFA), velocidad de flujo 60 mL/min), el producto se aisló como una sal TFA, 34 mg. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 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). LCMS calculado para $C_{22}H_{19}F_2N_{10}$ $(M+H)^+$: m/z = 461,18, observado 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



Paso 1. 3-cloro-6-(2-oxoetil)pirazin-2-carbonitrilo

Se disolvió 3-Cloro-6-[(E)-2-etoxivinil]pirazin-2-carbonitrilo (del Ejemplo 138, Paso 3; 395 mg, 1,88 mmol) en THF (25 mL) y se agregó HCl 3,0 M (16 mL, 47 mmol) . La reacción se calentó a 60 °C durante 3,5 h, después de lo cual el análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se particionó entre $NaHCO_3$ 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 seguida por salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar el producto crudo, 417 mg. Este material se usó directamente en la siguiente reacción y se descompuso al dejarse en reposo. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ9,91 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 4,08 (s, 2H).

Paso 2. 3-cloro-6-(2,2-difluoroetil)pirazin-2-carbonitrilo

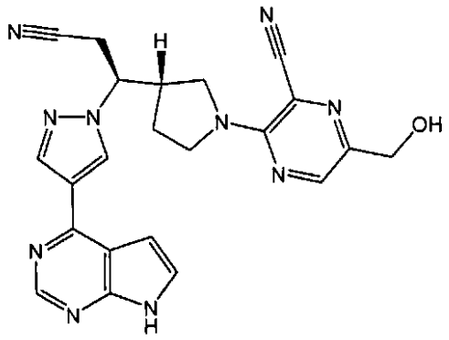
Se disolvió 3-cloro-6-(2-oxoetil)pirazin-2-carbonitrilo recién preparado (90,0 mg, 0,496 mmol) en DCM (5,1 mL) y se agregó 2-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-(trifluoro-λ(4)-sulfanil)etanamina (274 µL, 1,49 mmol) seguida por una gota de etanol. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después de lo cual el análisis por TLC y LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se particionó entre agua y $CHCl_3$. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con $CHCl_3$ adicional. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar el producto

crudo, 109 mg. Este material se usó directamente en el siguiente paso. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ8,49 (s, 1H), 6,12 (tt, 1H), 3,38 (m, 2H).

Paso 3. Trifluoroacetato de 3-((3S)-3-{(1S)-2-ciano-1-[4-(7-{[2-(trimetilsililo) 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

A una solución de 3-cloro-6-(2,2-difluoroetil)pirazin-2-carbonitrilo (100 mg, 0,49 mmol) en NMP (400 µL) se agregó (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 mmol; del Ejemplo 15, paso 3) seguido por DIPEA (61,3 µL, 0,352 mmol). La reacción se tapó y se calentó a 100 °C en un baño de aceite durante 1,5 h, después de lo cual el análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con metanol y acetonitrilo (total de solvente agregado: 2 mL) y se purificó mediante LCMS preparativa en fase reversa en un sistema Waters Fraction-Lynx utilizando fraccionamiento dirigido por masa (columna Waters SunFire C18, 5 µm de tamaño de partícula, 30 × 100 mm, fase móvil A: agua (0,1% TFA), B: metanol (0,1% TFA), velocidad de flujo 60 mL/min), el producto se aisló como una sal TFA, 19 mg. LCMS calculado para $C_{29}H_{35}F_2N_{10}OSi$ $(M+H)^+$: m/z = 605,273, observado 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



Paso 1. cloro-6-(hidroximetil)pirazin-2-carbonitrilo

A 3-cloro-6-formilpirazin-2-carbonitrilo (del Ejemplo 138, Paso 4; 20,0 mg,

0,12 mmol) se agregó éter (0,79 mL). La mezcla se enfrió a -78 °C y se agregó 1,0 M de borano en THF (140 µL, 0,14 mmol). La reacción se mantuvo a -78 °C durante 1,5 h, y luego se neutralizó mediante la adición de HCl 0,1N a -78 °C. La solución se dejó calentar y se agregó EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se neutralizó con $NaHCO_3$ y se lavó con EtOAc adicional. La fase orgánica combinada se lavó con agua seguida por salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar el producto crudo, 20 mg. Este material se utilizó directamente en la siguiente reacción. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ8,78 (s, 1H), 4,77 (s, 2H).

Paso 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-(hidroximetil)pirazin-2-carbonitrilo

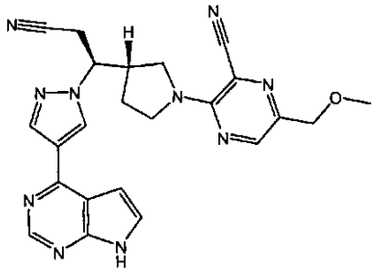
A una solución de 3-cloro-6-(hidroximetil)pirazin-2-carbonitrilo (20,0 mg, 0,106 mmol) en NMP (172 µL) se agregó (3S)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (46 mg, 0,11 mmol; del Ejemplo 15, paso 3) seguido por DIPEA (26,5 µL, 0,152 mmol), la reacción se tapó y se calentó a 100 °C en un baño de aceite durante 1 h luego de lo cual el análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La solución de reacción cruda se diluyó con MeOH/ACN (total de solvente agregado 2 mL) y se purificó mediante LCMS preparativa en fase reversa en un sistema Waters Fraction-Lynx utilizando fraccionamiento dirigido por masa (columna Waters SunFire C18, 5 µm de tamaño de partícula, 30 × 100 mm, fase móvil A: agua (0,1% TFA), B: metanol (0,1% TFA), velocidad de flujo 60 mL/min). El producto purificado se liofilizó a sequedad para recuperar el producto como una sal TFA, 34 mg. LCMS calculado para $C_{28}H_{32}N_{10}O_2Si$ $(M+H)^+$: m/z = 571,271, observado 571,00.

Paso 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

A 3-((3S)-3-{(1S)-2-ciano-1-[4-(7-{[2-(trimetilsililo) 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 mmol) se agregó DCM (0,5 mL) y TFA (0,5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego los solventes se eliminaron al vacío y se agregaron metanol (0,5 mL) y NH_4OH (0,5 mL). Luego de 30 min el análisis por LCMS indicó la eliminación completa del grupo SEM. Los solventes se eliminaron y el material residual se purificó mediante LCMS preparativa en fase reversa en un sistema Waters Fraction-Lynx utilizando fraccionamiento dirigido por masa (columna Waters SunFire C18, 5 µm de tamaño de partícula, 30 × 100 mm, fase móvil A: agua (0,1% TFA), B: metanol (0,1% TFA), velocidad de flujo 60 mL/min), el producto se aisló como una sal TFA, 4,9 mg. LCMS calculado para $C_{22}H_{21}N_{10}O$ $(M+H)^+$: m/z = 441,190, observado 441,00.

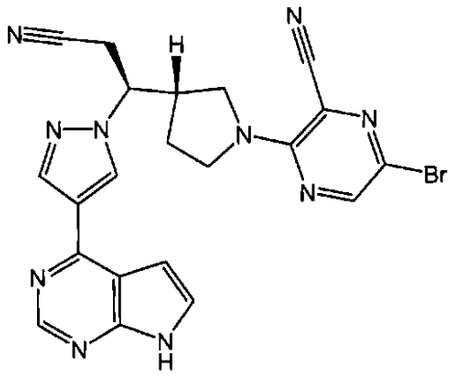
Ejemplo 141. Trifluoroacetato de 3-((3S)-3-{(1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-(metoximetil)pirazin-2-carbonitrilo



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 mmol) con óxido de plata(II) (52,7 mg, 0,426 mmol) y yodometano (53,0 µL, 0,852 mmol) en THF (0,2 mL). La reacción se calentó en un recipiente sellado durante 3,5 h, después de lo cual el análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un filtro de Teflon de 0,45 µm. El filtro se enjuagó con metanol y el filtrado orgánico resultante se concentró al vacío para dar el producto crudo. Al producto crudo se agregó DCM (0,5 mL) y TFA (0,5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego los solventes se eliminaron al vacío y se agregaron metanol (0,5 mL) y NH_4OH (0,5 mL). Luego de

30 min el análisis por LCMS indicó la eliminación completa del grupo SEM. Los solventes se eliminaron y el material residual se purificó mediante LCMS preparativa en fase reversa en un sistema Waters Fraction-Lynx utilizando fraccionamiento dirigido por masa (columna Waters SunFire C18, 5 µm de tamaño de partícula, 30 × 100 mm, fase móvil A: agua (0,1% TFA), B: metanol (0,1% TFA), velocidad de flujo 60 mL/min), el producto se aisló como una sal TFA, 5,5 mg. LCMS calculado para $C_{23}H_{23}N_{10}O$ $(M+H)^+$: m/z = 455,206, observado 455,0.

Ejemplo 142. 6-bromo-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



Paso 1. 6-bromo-3-((3S)-3-{(1S)-2-ciano-1-[4-(7-{[2-(trimetilsililo) etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H- pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)pirazin-2-carbonitrilo

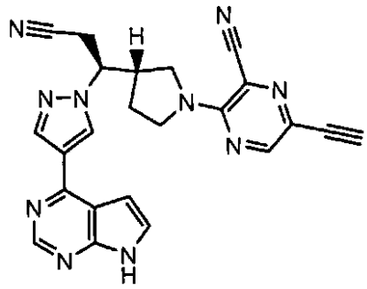
A una solución de 6-bromo-3-cloropirazin-2-carbonitrilo (Ejemplo 138 Paso 2; 29 mg, 0,13 mmol) en NMP (216 µL) se agregó (3S)-3-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (58 mg, 0,13 mmol; del Ejemplo 15, paso 3) seguido por DIPEA (33,1 µL, 0,190 mmol). La reacción se tapó y se calentó a 100 °C en un baño de aceite durante 1 h luego de lo cual el análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó 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, seguida por salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar el producto crudo. El

producto se purificó (cartucho de SiO_2 preenvasado de 4 g, 20 mL/min, gradiente 0-75% EtOAc/hexanos durante 18 min) para recuperar el producto deseado, 51 mg. LCMS calculado para $C_{27}H_{32}BrN_{10}OSi$ $(M+H)^+$: m/z = 619,17, observado 618,90.

Paso 2. 6-bromo-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

A 6-bromo-3-((3S)-3-{(1S)-2-ciano-1-[4-(7-{[2-(trimetilsililo) 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 mmol) se agregó DCM (0,5 mL) y TFA (0,5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego los solventes se eliminaron al vacío y se agregaron metanol (0,5 mL) y NH_4OH (0,5 mL). Luego de 30 min el análisis por LCMS indicó la eliminación completa del grupo SEM. Los solventes se eliminaron y el material residual se purificó mediante LCMS preparativa en fase reversa en un sistema Waters Fraction-Lynx utilizando fraccionamiento dirigido por masa (columna Waters SunFire C18, 5 µm de tamaño de partícula, 30 × 100 mm, fase móvil A: agua (0,1% TFA), B: metanol (0,1% TFA), velocidad de flujo 60 mL/min), el producto se aisló como una sal TFA, 34 mg. LCMS calculado para $C_{21}H_{18}BrN_{10}(M+H)^+$: m/z = 489,090, observado 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



Paso 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 mmol) en DMF (0,323 mL), y se agregó CuI (0,969 mg, 0,00509 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con tres ciclos de purga de vacío/N_2, se agregaron luego Et_3N (13,34 µL, 0,09568 mmol) y trimetilsililacetileno (18,2 µL, 0,129 mmol), seguidos por cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (1,93 mg, 0,00276 mmol). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1,5 h, después de lo cual el análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se trató con éter y una solución 9:1 de NH_4Cl acuoso saturado/NH_4OH y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con más éter, la solución en éter combinada se lavó con H_2O seguido por salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar el producto crudo. El producto se purificó (cartucho de SiO_2 preenvasado de 4 g, 20 mL/min, gradiente 0-75% EtOAc/hexanos durante 18 min) para recuperar el producto deseado, 41 mg. LCMS calculado para $C_{32}H_{41}N_{10}OSi_2(M+H)^+$: m/z = 637,300, observado 637,10.

Paso 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

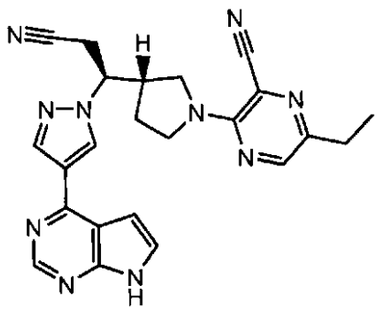
Se disolvió 3-((3S)-3-{(1S)-2-Ciano-1-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-[(trimetilsilil)etinil]pirazin-2-carbonitrilo (41 mg, 0,064 mmol) en THF (51,0 µL). Esta solución se enfrió a 0 °C, y se agregó agua (3,4 µL), y luego se agregó por goteo 1,0 M de TBAF en THF (75 µL, 0,075 mmol). La reacción se dejó calentar desde 0 °C hasta 15 °C durante 1 h luego de lo cual el análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se particionó 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 3×, seguida por salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar el producto crudo, 44 mg.

LCMS calculado para $C_{29}H_{33}N_{10}OSi(M+H)^+$: m/z = 565,261, observado 565,00.

Paso 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 mmol) se agregó 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 agregaron metanol (0,5 mL) y NH_4OH (0,5 mL). La reacción se agitó 30 min después de lo cual el análisis por LCMS indicó la desprotección completa. Los solventes se eliminaron y el material residual se purificó mediante LCMS preparativa en fase reversa en un sistema Waters Fraction-Lynx utilizando fraccionamiento dirigido por masa (columna Waters SunFire C18, 5 µm de tamaño de partícula, 30 × 100 mm, fase móvil A: agua (0,1% TFA), B: metanol (0,1% TFA), velocidad de flujo 60 mL/min), el producto se aisló como una sal TFA, 4,8 mg. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D_6): δ 12,40 (bs, 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); LCMS calculado para $C_{23}H_{19}N_{10}(M+H)^+$: m/z = 435,179, observado 434,95.

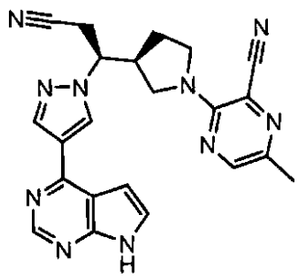
Ejemplo 144. Trifluoroacetato de 3-((3S)-3-{(1S)-2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-etilpirazin-2-carbonitrilo



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-etinilpirazin-2-carbonitrilo (Ejemplo 143; 33 mg, 0,058 mmol) en EtOH (2,3 mL) y se agregó Pd/C

al 10% (8,7 mg, 0,0082 mmol). La mezcla se hidrogenó a 29 psi en un agitador Parr durante 3 h, después de lo cual el análisis por LCMS indicó la reducción completa. La reacción se filtró a través de un filtro de Teflon de 0,45 µm y el filtro se enjuagó con MeOH. El material filtrado se concentró al vacío para dar el producto. Al residuo se agregó DCM (0,5 mL) y TFA (0,5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego los solventes se eliminaron al vacío y se agregaron metanol (0,5 mL) y NH_4OH (0,5 mL). Luego de 30 min el análisis por LCMS indicó la eliminación completa del grupo SEM. Los solventes se eliminaron y el material residual se purificó mediante LCMS preparativa en fase reversa en un sistema Waters Fraction-Lynx utilizando fraccionamiento dirigido por masa (columna Waters SunFire C18, 5 µm de tamaño de partícula, 30 × 100 mm, fase móvil A: agua (0,1% TFA), B: metanol (0,1% TFA), velocidad de flujo 60 mL/min), el producto se aisló como una sal TFA, 9,8 mg. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D_6): δ 12,62 (bs, 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); LCMS calculado para $C_{23}H_{23}N_{10}(M+H)^+$: m/z = 439,211, observado 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



Paso 1. 3-((3S)-3-{(1S)-2-ciano-1-[4-(7-{[2-(trimetilsililo) etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H- pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-6-metilpirazin- 2-carbonitrilo

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-

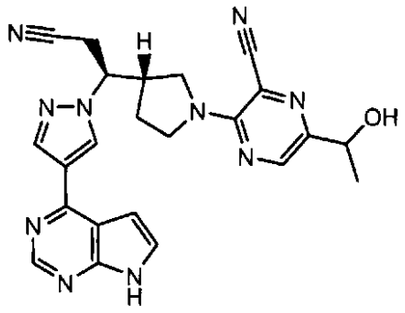
il)pirazin-2-carbonitrilo (Ejemplo 142; 55,8 mg, 0,09 mmol) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (4,16 mg, 0,00360 mmol) en THF (0,28 mL) y se agregó trimetilaluminio en tolueno 2,0 M (90,0 µL, 0,180 mmol) por goteo. La reacción se calentó a 70 °C durante 3,5 h, después de lo cual el análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con tolueno (0,28 mL) y se agregó MeOH (71 µL) por goteo hasta haber cesado la reactividad. La reacción luego volvió a calentarse a 70 °C durante 10 min, luego se agregaron 2 mL de NH_4Cl acuoso saturado, se continuó calentando a 70 °C durante 10 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó 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, seguida por salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar el producto crudo. El producto se purificó (cartucho de SiO_2 preenvasado de 4 g, 20 mL/min, gradiente 0-90% EtOAc/hexanos durante 20 min) para recuperar el producto deseado, 44 mg. LCMS calculado para $C_{28}H_{35}N_{10}OSi$ $(M+H)^+$: m/z = 555,276, observado 555,05.

Paso 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

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 mmol) se agregó DCM (0,5 mL) y TFA (0,5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego los solventes se eliminaron al vacío y se agregaron metanol (0,5 mL) y NH_4OH (0,5 mL). Luego de 30 min el análisis por LCMS indicó la eliminación completa del grupo SEM. Los solventes se eliminaron y el material residual se purificó mediante LCMS preparativa en fase reversa en un sistema Waters Fraction-Lynx utilizando fraccionamiento dirigido por masa (columna Waters SunFire C18, 5 µm de tamaño de partícula, 30 × 100 mm, fase móvil A: agua (0,1% TFA), B: metanol (0,1% TFA), velocidad de flujo 60 mL/min), el producto se aisló como una sal TFA, 25,8 mg. LCMS calculado para

$C_{22}H_{21}N_{10}(M+H)^+$: m/z = 425,195, observado 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



Paso 1. 3-cloro-6-(1-etoxivinil)pirazin-2-carbonitrilo

Una solución de 6-bromo-3-cloropirazin-2-carbonitrilo (Ejemplo 138 Paso 2; 39,4 mg, 0,18 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estaño (79,2 µL, 0,23 mmol) en tolueno (0,64 mL) se desgasificó con tres ciclos de vacío/N_2, y se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (20,84 mg, 0,01804 mmol). La reacción se desgasificó nuevamente y se calentó a 100 °C durante 3 h, después de lo cual el análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó 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 al vacío para dar el producto crudo, 119,4 mg. El producto se purificó (cartucho de SiO_2 preenvasado de 4 g, 20 mL/min, gradiente 0-EtOAc al 20%/hexanos durante 10 min) para recuperar el producto deseado, 19 mg. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,87 (s, 1H), 5,54 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,01 (m, 2H), 1,48 (t, 3H); LCMS calculado para $C_9H_9ClN_3O(M+H)^+$: m/z = 209,85; encontrado 209,85.

Paso 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 solución de 3-cloro-6-(1-etoxivinil)pirazin-2-carbonitrilo (9,0 mg, 0,043 mmol) en NMP (0,0806 mL) se agregó (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

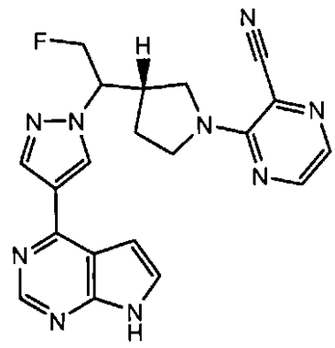
(22 mg, 0,050 mmol; del Ejemplo 15, paso 3) seguido por DIPEA (12,4 µL, 0,0710 mmol). La reacción se tapó y se calentó a 100 °C en un baño de aceite durante 2 h, después de lo cual el análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó 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 seguida por salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar el producto crudo, 32,8 mg. Este se purificó (cartucho de SiO_2 preenvasado de 4g, 20 mL/min, gradiente 0-90% EtOAc/hexanos durante 14 min) para recuperar el producto deseado, 22 mg. LCMS calculado para $C_{29}H_{35}N_{10}O_2Si(M+H)^+$: m/z = 583,271, observado 583,05.

Paso 3. Trifluoroacetato de3-((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 solución 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 mmol) en MeOH (219,6 µL,) se enfrió a 0 °C y se agregó tetrahidroborato de sodio (2,86 mg, 0,0755 mmol) . La reacción se mantuvo a 0 °C durante 10 min. después de lo cual el análisis por TLC indicó reducción completa de la cetona. La reacción se detuvo con por adición por goteo de HCl 1N para dar pH ~3, luego la reacción se neutralizó por adición gradual de $NaHCO_3$ sólido hasta pH 8. La reacción se extrajo 2× con EtOAc y la solución orgánica resultaqnte se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ se concentró al vacío para dar el producto crudo. LCMS calculado para $C_{29}H_{37}N_{10}O_2Si$ $(M+H)^+$: m/z = 585,287, observado 585,05. A esto producto se agregó DCM (0,5 mL) y TFA (0,5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego los solventes se eliminaron al vacío y se agregaron metanol (0,5 mL) y NH_4OH (0,5 mL). Luego de 30 min el análisis por LCMS indicó la eliminación completa del grupo SEM. Los solventes se eliminaron y el material residual se purificó mediante

LCMS preparativa en fase reversa en un sistema Waters Fraction-Lynx utilizando fraccionamiento dirigido por masa (columna Waters SunFire C18, 5 µm de tamaño de partícula, 30 × 100 mm, fase móvil A: agua (0,1% TFA), B: metanol (0,1% TFA), velocidad de flujo 60 mL/min), el producto se aisló como una sal TFA, 5,2 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 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); LCMS calculado para $C_{23}H_{23}N_{10}O(M+H)^+$: m/z = 455,206, observado 454,95.

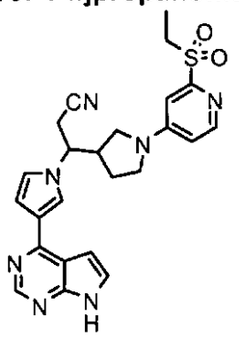
Ejemplo 147. Trifluoroacetato de 3-fluoro-5-((3S)-3-{2-fluoro-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin- 4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)piridin- 2-carbonitrilo



A una solución 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, Paso 7; 37 mg, 0,087 mmol) y DIPEA (3,0E1 µL, 0,17 mmol) en NMP (0,7 mL) se agregó 3-cloropirazin-2-carbonitrilo y la reacción se calentó a 130 °C durante 2 h, después de lo cual el análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se particionó entre agua y EtOAc, la fase acuosa se extrajo otras 2× con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar el producto crudo. LCMS calculado para $C_{26}H_{33}FN_9OSi$ $(M+H)^+$: m/z = 534,256, observado 534,15. El producto crudo se trató con DCM (0,5 mL) y TFA (0,5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego los solventes se eliminaron al vacío y se agregaron

metanol (0,5 mL) y NH_4OH (0,5 mL). Luego de 30 min el análisis por LCMS indicó la eliminación completa del grupo SEM. Los solventes se eliminaron y el material residual se purificó mediante LCMS preparativa en fase reversa en un sistema Waters Fraction-Lynx utilizando fraccionamiento dirigido por masa (columna Waters SunFire C18, 5 µm de tamaño de partícula, 30 × 100 mm, fase móvil A: agua (0,1% TFA), B: metanol (0,1% TFA), velocidad de flujo 60 mL/min), el producto se aisló como una sal TFA, 13,4 mg. LCMS calculado para $C_{21}H_{20}FN_8(M+H)^+$: m/z = 403,179, observado 404,10.

Ejemplo 148. 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 (racemato)



Paso 1. 4-cloro-2-(etilsulfonil)piridina

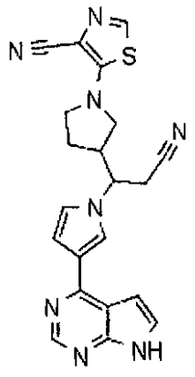
A una solución de 2,4-dicloropiridina (0,20 mL, 1,8 mmol) y etantiol (0,14 mL, 1,8 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL), se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0,074 g, 1,8 mmol), en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregó agua a la reacción y el producto se extrajo con éter dietílico. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se decantó y el solvente se eliminó por evaporación por rotación. Se usó cromatografía flash de columna, eluyendo con un gradiente de 0-10% acetato de etilo en hexanos, 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 mmol) y se agitó durante 2 h. La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ solución y la capa de DCM se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash de columna, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-50% en hexanos dio el producto (48 mg, 12%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,65 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,56 (dd,

1H), 3,44 (q, 2H), 1,32 (t, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 206,0.

Paso 2. 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

Una solución de 4-cloro-2-(etilsulfonil)piridina (15 mg, 0,073 mmol) y 3-pirrolidin-3-il-3-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo (32 mg, 0,073 mmol, del Ejemplo 33, Paso 3) en NMP (0,20 mL) y 4-metilmorfolina (16 µL) se calentó a 120 °C en el microondas durante 15 min. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo un total de tres veces con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. El producto crudo se desprotegió agitando en TFA al 50%/DCM durante 1 h, se evaporó y luego se agitó con exceso de EDA en metanol. El producto se purificó mediante HPLC preparativa-MS, eluyendo con un gradiente de ACN y H_2O con 0,15% NH_4OH, se congeló y liofilizó para dar el producto como la base libre (11 mg, 31%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 11,96 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,06 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 476,1.

Ejemplo 149. 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 (enantiómeros racémico y simple aislados)



Paso 1. 5-bromo-1,3-tiazol-4-carbonitrilo

A una mezcla de 5-bromo-1,3-tiazol-4-carboxamida (preparada de acuerdo al procedimiento descrito en WO2008/057336 a partir de 5-bromo-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico obtenido de SynChem; 2,75 g, 13,3 mmol) y trietilamina (9,26 mL, 66,4 mmol) en DCM (50 mL) se agregó anhídrido tricloroacético (7,28 mL, 39,8 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se detuvo mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado solución, se extrajo con DCM, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente 0-EtOAc al 20%/Hexanos) para dar producto (2,19 g, 87%). LCMS $(M+H)^+$: 190,9/188,9.

Paso 2. 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

5-Bromo-1,3-tiazol-4-carbonitrilo (24 mg, 0,13 mmol) y 3-pirrolidin-3-il-3-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo (51 mg, 0,12 mmol, del Ejemplo 33, Paso 3) se mezclaron con tetrafluoroborato de 1-butil-3-metil-1H-imidazol-3-io (0,15 g, 0,66 mmol), y se agregó 4-metilmorfolina (14 µL, 0,13 mmol) . La mezcla se calentó a 120 °C durante 2 h, luego se enfrió a temperatura ambiente, se particionó entre EtOAc y salmuera, y la capa de salmuera se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía flash de columna, eluyendo con un gradiente de 0-100% acetato de etilo en hexanos dio el producto (27 mg, 42%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 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); LCMS $(M+H)^+$: 545,2.

Una porción de este material se desprotegió para dar el racemato en el siguiente procedimiento, Paso 3.

Una porción (20 mg) de this SEM-protected producto se separó en sus enantiómeros mediante cromatografía quiral (Chiral Technologies ChiralCel OD-H:

30 × 250 mm, 5µm, 45% EtOH/55% 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 en forma separada de acuerdo a el siguiente procedimientos en el Paso 4 y Paso 5.

Paso 3. 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 (racémico)

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 racémico (7,0 mg, 0,013 mmol) se disolvió en una mezcla de 1:1 DCM/TFA, se agitó durante 1 h, y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (1 mL), y se agregó 0,2 mL EDA y la reacción se agitó durante 15 min. "Por HPLC preparativa-MS, eluyendo con un gradiente de ACN y H_2O con 0,15% NH_4OH, seguida por liofilización se obtuvo el producto como la base libre (3,5 mg, 66%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 11,97 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: m/z = 415,0.

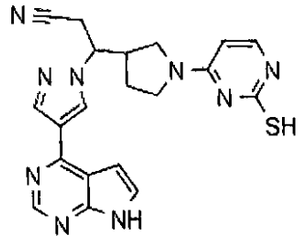
Paso 4. 5-(3-{2-ciano-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo (enantiómero simple 1)

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 mmol; Pico 1 del Paso 2) en una mezcla de 1:1 DCM/TFA, la mezcla se agitó durante 1 h, luego se concentró. El residuo se disolvió nuevamente en 1 mL MeOH, y se agregó 0,2 mL EDA . La HPLC preparativa-MS, eluyendo con un gradiente de ACN y H_2O con 0,15% NH_4OH, seguida por liofilización se obtuvo el producto como la base libre (2,5 mg, 54%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 11,97 (br 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); LCMS $(M+H)^+$: 415,0.

Paso 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 simple 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 mmol; Pico 2 del Paso 2) en una mezcla de 1:1 DCM/TFA, la mezcla se agitó durante 1 h, luego se concentró. El residuo se disolvió nuevamente en 1 mL MeOH, se agregó 0,2 mL EDA . Por HPLC preparativa-MS, eluyendo con un gradiente de ACN y H_2O con 0,15% NH_4OH, seguida por liofilización se obtuvo el producto como la base libre (2,5 mg, 54%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 11,97 (br 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); LCMS $(M+H)^+$: 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 solo)



Paso 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

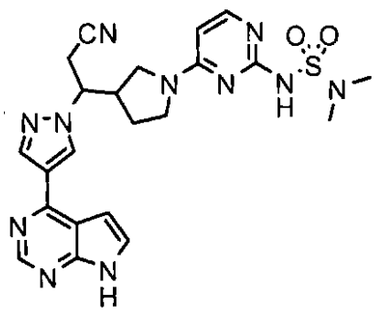
Se disolvieron 3-Pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (150 mg, 0,34 mmol; del Ejemplo 15, Paso 3) y 2,4-dicloropirimidina (61 mg, 0,41 mmol) en 1,4-dioxano (0,30 mL) y se agregó DIPEA (119 µL, 0,686 mmol) . La solución se calentó a 100 °C durante 30 min. La mezcla se concentró, se agregó etanol (1,0 mL) , seguido por sulfuro ácido de sodio dihidrato (82 mg, 0,9 mmol). La suspensión luego se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se agregó más sulfuro ácido de sodio dihidrato (31 mg, 0,34 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por otros 3 días. La mezcla se diluyó con acetonitrilo y se filtró. La HPLC preparativa-MS, eluyendo

con un gradiente de ACN y H_2O con 0,15% NH_4OH, seguida por liofilización dio el producto como la base libre, 75 mg. LCMS $(M+H)^+$: 548,1.

Paso 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-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 (19 mg, 0,024 mmol) en una mezcla 1:1 de TFA/DCM, se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, luego se concentró. El residuo se disolvió en 1 mL metanol, y se agregó 0,2 mL EDA y la reacción se agitó durante 30 min. La HPLC preparativa-MS, eluyendo con un gradiente de ACN y H_2O con 0,15% NH_4OH, seguida por liofilización dio el producto como la base libre. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,87 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50 (br d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,01 (br d, 1H), 4,82 (br m, 1H), 4,00-2,73 (m, 7H), 1,79-1,47 (m, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 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 solo)



Paso 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

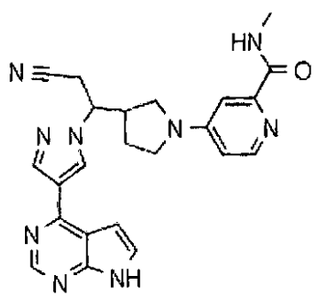
Una solución de 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,100 g, 0,228 mmol, del Ejemplo 15, Paso 3) y 4-cloropirimidin-2-amina (0,031 g, 0,24 mmol, SynChem) en etanol (0,1 mL) y DIPEA (0,1 mL, 0,6 mmol) se calentó a 120 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo, y la fase acuosa se

extrajo tres veces. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. El producto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (120 mg, 99%). LCMS $(M+H)^+$: 531,2.

Paso 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 mmol) en DCM (0,20 mL), y se agregó DIPEA (13 µL, 0,075 mmol) seguido por cloruro de dimetilsulfamoilo(4,0 µL, 0,038 mmol). La reacción se agitó durante 16 h. Se agregó más cloruro de dimetilsulfamoilo (2,0 µL, 0,019 mmol), se agitó por algunas horas, luego se concentró. El residuo se agitó con 50%TFA/DCM durante 1 h, se concentró, luego se redisolvió en metanol y se trató con exceso de EDA. HPLC preparativa-MS, eluyendo con un gradiente de ACN y H_2O con 0,15% NH_4OH, seguido por liofilización dio el producto como la base libre. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) (rotamers): 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, juntos = 1H), 7,10 (d, 1H), 6,21 y 6,03 (cada uno como d, juntos = 1H), 4,86 (td, 1H), 4,04-2,95 (m, 7H), 2,81-2,77 (br singuletes, juntos 6H), 2,00-1,77 (m, 2H) ; LCMS $(M+H)^+$: 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 solo)



Paso 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

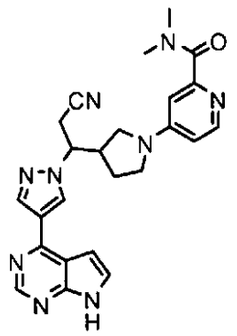
Se combinaron 3-Pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-

pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (250 mg, 0,57 mmol; del Ejemplo 15, Paso 3) y 4-cloropiridin-2-ácido carboxílico (135 mg, 0,857 mmol) en etanol (1,2 mL) y DIPEA (0,20 mL, 1,14 mmol) y se calentó a 120 °C en un vial sellado durante 2 h, con más ácido 4-cloropiridin-2-carboxílico (0,135 g, 0,857 mmol) agregado luego de 1 h para hacer completar la reacción. La HPLC preparativa-MS (eluyendo con un gradiente de MeOH/H_2O con 0,15% NH_4OH) se usó para purificar el producto. las fracciones eluidas se evaporaron para dar producto como la sal carboxilato de amonio (150 mg, 47%). LCMS $(M+H)^+$: 559,2.

Paso 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

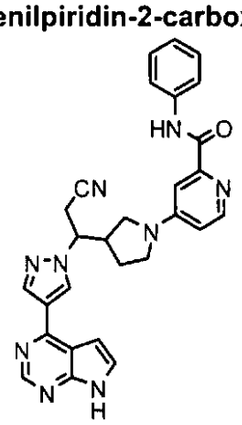
Se disolvió ácido 4-(3-{2-Ciano-1-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)piridin-2-carboxílico (20 mg, 0,036 mmol) en DCM (1 mL). Se agregaronDIPEA (20 µL, 0,1 mmol) seguido por hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (0,020 g, 0,054 mmol) , y se agitó durante 1 h. a esto siguió la adición de metilamina 2 M en THF (36 µL, 0,072 mmol). La reacción se continuó durante 16 h. El solvente se eliminó al vacío. El producto crudo se desprotegió agitando en una mezcla de 2:1 DCM/TFA durante 3 h, y, luego agitación en una mezcla de metanol (1,4 mL) y EDA (0,1 mL). La HPLC preparativa-MS (eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con 0,15% NH_4OH) se usó para purificar el producto. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ 12,10 (br 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); LCMS $(M+H)^+$: 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 solo)



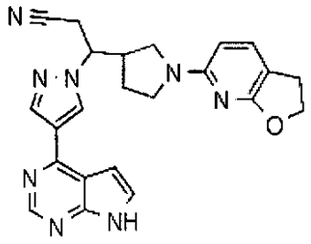
Se preparó como en el Ejemplo 152, Paso 2, utilizando 2 M dimetilamina en THF (36 µL, 0,072 mmol) en lugar de metilamina. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ 12,05 (br s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,10-7,98 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,54-6,46 (m, 1H), 6,42 (dd, 1H), 4,79-4,69 (m, 1H), 3,61-2,78 (m, 7H), 2,89 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,67-1,56 (m, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 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 solo)



Se preparó como en el Ejemplo 152, Paso 2, utilizando anilina (6,5 µL, 0,072 mmol) en lugar de metilamina. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 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); LCMS $(M+H)^+$: 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 solo)



Paso 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

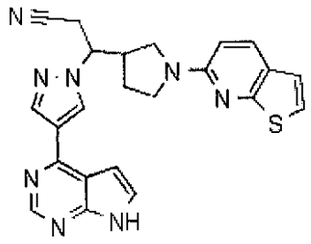
3-Pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (86,6 mg, 0,198 mmol, del Ejemplo 15, Paso 3) se mezcló con NMP (0,20 mL, 2,1 mmol), DIPEA (53,0 µL, 0,305 mmol), y se agregó trifluorometansulfonato de 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-6-ilo (preparado como se describe en *Org. Lett.* 2006, 8(17), 3777-3779; 50,0 mg, 0,152 mmol) . La mezcla se calentó en el microondas a 130 °C por 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 mediante cromatografía flash de columna, eluyendo con un gradiente 0-100% acetato de etilo en hexanos para dar el producto purificado (16 mg, 17%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 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); LCMS $(M+H)^+$: 557,2.

Paso 2. 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

Se disolvió 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 (8 mg, 0,01 mmol) en una mezcla 1:1 de DCM:TFA, se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró. El residuo se disolvió en 1,5 mL MeOH,

y se agregó 0,2 mL EDA. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, luego HPLC preparativa-MS (eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con 0,15% NH_4OH) se usó para purificar el producto (3 mg, 49%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,08 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 427,2.

Ejemplo 156. 3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-(1-tieno[2,3-b]piridin-6-ilpirrolidin-3-il)propanonitrilo (enantiómero solo)



Paso 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-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo

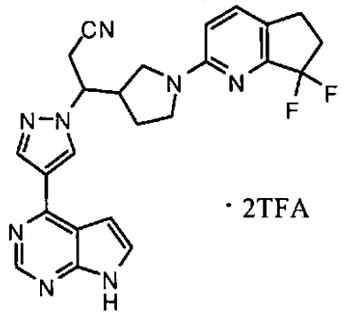
Se disolvió 3-Pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,140 g, 0,320 mmol; del Ejemplo 15, Paso 3) y 6-cloro-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridin-1-óxido de (50,0 mg, 0,266 mmol, del Ejemplo 28, Paso 4) en etanol (0,20 mL) y se agregó DIPEA (83,6 µL, 0,480 mmol) . La mezcla se calentó en el microondas a 125 °C durante 100 min. La LCMS mostró más del 60% de conversión al producto deseado. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía flash de columna (eluyendo con un gradiente primero a partir de 0-100% acetato de etilo en hexanos, seguido durante 5% MeOH en acetato de etilo) para dar el producto como un sólido amarillo claro. (46 mg, 29%). LCMS $(M+H)^+$: 589,2.

Paso 2. 3-[4-(7H-pirrolo[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-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (15,0 mg, 0,0255 mmol) a 140 °C en anhídrido acético (0,50 mL, 5,3 mmol) durante 3 h. La mezcla se concentró, el residuo se disolvió en una mezcla de 1:1 TFA/DCM, se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y se concentró nuevamente. El residuo luego se agitó con 0,2 mL de EDA en 1,0 mL MeOH. La HPLC preparativa-MS (eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con 0,15% NH_4OH) se usó para purificar el producto (3 mg, 26%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9,16 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 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-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (enantiómero solo)



· 2TFA

Paso 1. 2-cloro-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[b]piridin-7-ona

Se agregó periodinano Dess-Martin (0,550 g, 1,30 mmol) a una solución de 2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ol (preparado como se describe en WO2006/103511; 0,200 g, 1,18 mmol) en DCM (5 mL). La solución se agitó durante 2 h, luego se lavó con NaOH 1N, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. El producto se usó sin purificación adicional (180 mg, 91%). ^{1}H RMN (400 MHz, en $CDCl_3$ y CD_3OD): δ 7,64 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 3,06-2,96 (m, 2H), 2,74-2,58 (m, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 168,1.

Paso 2. 2-cloro-7,7-difluoro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina

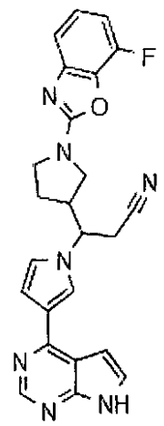
Se agregó 2-Metoxi-N-(2-metoxietil)-N-(trifluoro-λ(4)-sulfanil)etanamina (0,3

mL, 1,5 mmol) a una solución de 2-cloro-5,6-dihidro-7H-ciclopenta[b]piridin-7-ona (0,071 g, 0,42 mmol) en DCM (0,8 mL) y etanol (4 µL) y la reacción se agitó durante 4 días. Se agregaronacetato de etilo y agua , las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. Cromatografía flash de columna (eluyendo con un gradiente a partir de acetato de etilo al 10-50% en hexanos) dio producto como un sólido cristalino incoloro (26 mg, 32%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,64 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 3,05-2,96 (m, 2H), 2,74-2,58 (m, 2H); ^{19}F RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ -92,88 (t); LCMS $(M+H)^+$: 190,1/192,0.

Paso 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 solución 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 mmol, del Ejemplo 15, Paso 3) y tetrafluoroborato de 2-cloro-7,7-difluoro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina (0,026 g, 0,14 mmol) en 1-butil-3-metil-1H-imidazol-3-io (0,3 mL) con 4-metilmorfolina (0,038 mL, 0,34 mmol) se calentó a 120 °C por un total de 15 h. La mezcla de reacción se particionó 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 concentró. El residuo se agitó con 1:1 TFA:DCM durante 2 h y luego se concentró. La mezcla se reconstituyó en metanol y se agregó exceso de EDA . Luego de agitar durante 16 h, el sólido presente en la mezcla de reacción se retiró por filtración y el material filtrado se purificó mediante HPLC preparativa-MS (eluyendo con un gradiente de ACN y H_2O con 0,1% TFA) para dar el producto como la sal trifluoroacetato (2 mg, 2%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,69 (br s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,81 (br s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,17 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 461,2.

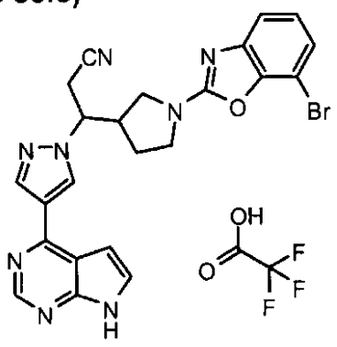
Ejemplo 158. 3-[1-(7-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)pirrolidin-3-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]propanonitrilo (enantiómeros simples aislados)



Una mezcla de 7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-tiona (0,076 g, 0,45 mmol, preparado como en 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 mmol, del Ejemplo 33, Paso 3) y DIPEA (250 µL, 1,4 mmol) en 1,4-Dioxano (1 mL) se calentó a 80 °C durante 3 h. el dioxano se retiró al vacío y se reemplazó con etanol (1 mL). Se agregaron nitrato de plata (0,0817 g, 0,481 mmol) y solución de hidróxido de amonio (0,2 mL). Luego de agitar durante la noche, la mezcla se filtró y se enjuagó con metanol. Luego de la evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna, eluyendo con 0-MeOH al 10%/DCM. Después de evaporar las fracciones con producto, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaOH 1N, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó nuevamente. El producto se desprotegió agitando en 25% TFA/DCM durante 3 h, luego por evaporación y agitación con exceso de EDA en metanol durante la noche. La HPLC preparativa-MS (eluyendo con un gradiente de MeOH y H_2O con NH_4OH) se usó para dar el producto como la base libre. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9,37 (br s, 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 (app d, 2H), 2,13-1,99

(m, 1H), 1,91-1,74 (m, 1H); LCMS $(M+H)^+$: 442,2. Se usó HPLC quiral (columnaFenomenex Lux Celulosa-1 , 21,2 × 250 mm, 5µm, eluyendo con 45% EtOH/55% Hexanos a una velocidad de 20 mL/min) para separar la mezcla racémica enantiómeros simples (enantiómero 1 tiempo de retención: 17,8 min; enantiómero 2 tiempo de retención: 20,1 min). Luego de eliminar el solvente , los productos enantioméricos simples se reconstituyeron separadamente en ACN/H_2O y se liofilizaron. Pico 1 (primero en eluir): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6, 90 °C): δ 11,71 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 442,2. Pico 2 (segundo en eluir): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 11,96 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 442,2.

Ejemplo 159. Trifloroacetato 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 solo)



Paso 1. 2-amino-6-bromofenol

Se disolvió 2-Bromo-6-nitrofenol (Aldrich, 0,25 g, 1,1 mmol) en THF (6,4 mL), agua (6,4 mL) y se agregó dihidrato de cloruro estannoso (1,3 g, 5,7 mmol) La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó bicarbonato de sodio saturado, seguido por acetato de etilo. el material insoluble se retiró por filtración. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de acetato de etilo. Los extractos

orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el producto deseado como un sólido cristalino blancuzco , que se usó sin purificación adicional (200 mg, 93%). LCMS $(M+H)^+$: 188,0/190,0.

Paso 2. 7-bromobenzo[d]oxazol-2(3H)-tiona

Se agregó por goteo dicloruro carbonotioico (0,122 mL, 1,60 mmol) a una solución de 2-amino-6-bromofenol (0,20 g, 1,1 mmol) en THF (2,8 mL) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío, y el sólido crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS $(M+H)^+$: m/z = 229,9/231,9.

Paso 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

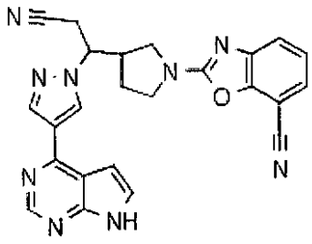
Una mezcla de 7-bromobenzo[d]oxazol-2(3H)-tiona (0,105 g, 0,457 mmol), DIPEA (0,159 mL, 0,914 mmol), y 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,10 g, 0,23 mmol; del Ejemplo 15, Paso 3) en 1,4-Dioxano (0,20 mL) se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla luego se concentró. La cromatografía flash de columna, eluyendo con un gradiente 0-100% acetato de etilo en hexanos dio el producto como un sólido amarillo claro (47 mg, 32%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 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); LCMS $(M+H)^+$: 633,1/635,1.

Paso 4. Trifloroacetato 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

Una solución de 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 (10 mg, 0,016 mmol) en 1:1 TFA/DCM se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se concentró, luego se agitó en 1 mL MeOH, con 0,2 mL EDA hasta completar la desprotección. La HPLC preparativa-MS (eluyendo con un gradiente

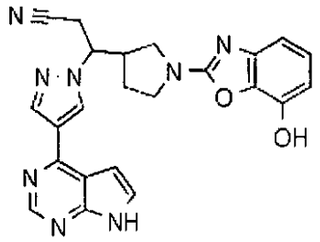
de ACN/H_2O con 0,1 % TFA), seguida por liofilización dio el producto como la sal trifluoroacetato (5,8 mg, 59%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ 12,45 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,77-7,68 (m, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,13-7,04 (m, 2H), 4,90 (td, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,70-2,86 (m, 6H), 1,81-1,63 (m, 2H); LCMS $(M+H)^+$: m/z = 503,0/505,1.

Ejemplo 160. 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 (enantiómero solo)



Una mezcla de 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 (22 mg, 0,035 mmol, del Ejemplo 159, Paso 3), cianuro de cinc (8,2 mg, 0,069 mmol), y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (8,0 mg, 0,0069 mmol) en DMF (0,3 mL) se calentó en el microondas a 120 °C por 60 min. Se agregó una porción adicional de tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (24 mg, 0,020 mmol) y se calentó a 120 °C en un baño de aceite durante 2 h. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se agitó con 1:1 TFA/DCM durante 1 h, se concentró, luego se agitó en 1 mL MeOH con 0,2 mL EDA durante 15 min. La HPLC preparativa-MS (eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con 0,15 % NH_4OH) dio producto como la base libre (9 mg, 57%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 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); LCMS $(M+H)^+$: 450,1.

Ejemplo 161. 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 (enantiómero solo)



Paso 1. 7-hidroxibenzo[d]oxazol-2(3H)-tiona

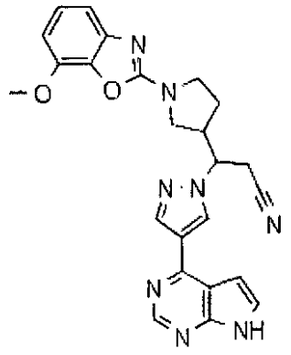
Una mezcla de 3-aminobencen-1,2-diol (preparado como se describe en WO2007/071434; 0,5 g, 4 mmol) y O-etil ditiocarbonato de potasio (0,80 g, 5,0 mmol) en etanol (5,2 mL) se calentó a reflujo durante 1,5 h, luego a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregó HCl diluido a la reacción, y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. La cromatografía flash de columna, eluyendo con un gradiente 0-100% acetato de etilo, se usó para purificar el producto (80 mg, 12%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,04 (t, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H); LCMS $(M+H)^+$: 167,9.

Paso 2. 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

Se calentaron 7-Hidroxibenzo[d]oxazol-2(3H)-tiona (0,080 g, 0,48 mmol) 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 (0,17 g, 0,38 mmol, del Ejemplo 15, Paso 3) en 1,4-dioxano (1 mL, 10 mmol) a 80 °C por varias horas hasta que los materiales de partida se consumieron. El solvente se eliminó al vacío y se reemplazó con etanol (1 mL). Se agregaron Nitrato de plata (0,065 g, 0,38 mmol) y solución de hidróxido de amonio (0,12 mL) y la reacción se continuó durante 16 h. La mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo, se separaron las capas 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 secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. Se usó HPLC preparativa-MS (eluyendo con un gradiente

de ACN/H_2O con 0,15 % NH_4OH) para purificar el producto crudo antes del paso de desprotección. el paso de desprotección se llevó a cabo con 1:1 TFA:DCM durante 2 h, seguido por evaporación, luego de agitar con exceso de EDA en metanol durante 1 h. HPLC preparativa-MS (eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con 0,15 % NH_4OH) se obtuvo producto como la base libre (12 mg, 7%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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); LCMS $(M+H)^+$: 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 solo)



Paso 1. 7-metoxi-1,3-benzoxazol-2(3H)-tiona

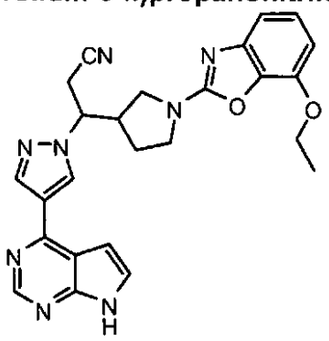
Una mezcla de 2-amino-6-metoxifenol (preparado como se describe en EP333176; 1,2 g, 8,6 mmol) y O-etil ditiocarbonato de potasio (1,7 g, 11 mmol) en etanol (11 mL) se calentó a reflujo durante 3 h, luego se enfrió a temperatura ambiente, seguido por enfriamiento en un baño de hielo. Se agregó HCl diluido a la reacción, el precipitado blanco se aisló mediante filtración y se lavó con agua. el sólido pegajoso resultante se azeotropó con benceno (700 mg, 45%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ 13,86 (br s, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 3,93 (s, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 182,0.

Paso 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 mmol; del Ejemplo 15, Paso 3) y 4-metoxi-1,3-benzoxazol-2(3H)-tiona (0,031 g, 0,17 mmol) en 1,4-Dioxano (0,6 mL, 8 mmol) se calentó a 80 °C durante 3 h. El solvente se eliminó al vacío y se reemplazó con etanol (0,6 mL). Se agregaron nitrato de plata (0,019 g, 0,11 mmol) y solución de hidróxido de amonio (0,036 mL) y la reacción se agitó durante 4 h. La mezcla se filtró a través de una rejinga con filtro PTFE, enjuagando con metanol. el metanol se evaporó al vacío. El residuo se particionó entre acetato de etilo y agua, se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo otras dos veces. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. El producto se purificó mediante HPLC preparativa-MS, eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con 0,15% NH_4OH. este producto se desprotegió agitando con 1:1 TFA/DCM durante 1 h, seguido por la eliminación de los solventes, luego se agitó con exceso de EDA en metanol hasta completar la desprotección. La purificación mediante HPLC preparativa-MS, eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con 0,15% NH_4OH, dio producto como la base libre (10 mg, 19%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 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); LCMS $(M+H)^+$: 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 solo)



Paso 1. 2-etoxi-6-nitrofenol

Se agregó por goteo ácido nítrico (3,89 mL, 60 mmol) a 2-etoxi-fenol, (Aldrich, 5,00 mL, 39,4 mmol) en agua (20 mL) y éter dietílico (49 mL). La mezcla

resultante se calentó hasta el punto de reflujo del éter, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente 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 decantó y se concentró. El residuo se disolvió en un volumen reducido de DCM y hexanos, y el material que no se disolvió se excluyó al cargar la columna de gel de sílice para cromatografía flash. El producto se eluyó con un gradiente a partir de 20-50% cloroformo en hexanos, para dar el producto como un sólido anaranjado (1,36 g, 19%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10,73 (br s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 4,14 (q, 2H), 1,50 (t, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 183,9.

Paso 2. 2-amino-6-etoxifenol

A una suspensión de 2-etoxi-6-nitrofenol (1,36 g, 7,42 mmol) en agua (30 mL) y metanol (30 mL) se agregó ditionita de sodio (~85%, 9,58 g, 46,8 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 30 min, hasta volverse incolora. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó salmuera , y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró (1,01 g, 89%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 6,58 (t, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 4,04 (q, 2H), 1,39 (t, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 154,1.

Paso 3. 7-etoxi-1,3-benzoxazol-2(3H)-tiona

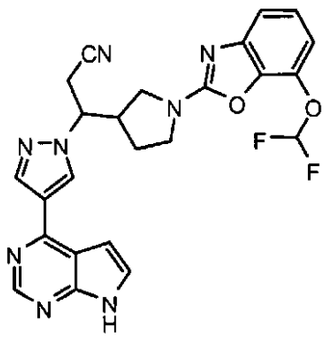
Se preparó a partir de 2-amino-6-etoxifenol (1,01 g, 6,59 mmol) por el método del Ejemplo 162, Paso 1 (1 g, 77%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 13,86 (br s, 1H), 7,21 (t, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,81 (dd, 1H), 4,21 (q, 2H), 1,38 (t, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 196,1.

Paso 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 mmol, del Ejemplo 15, Paso 3) en 1,4-Dioxano (1 mL) se agregó 7-etoxi-1,3-benzoxazol-2(3H)-tiona y la solución se calentó a 80 °C durante 3,5 h. El solvente se eliminó al vacío y se

reemplazó con etanol (1 mL). Se agregaron nitrato de plata (0,014 g, 0,080 mmol) y solución de hidróxido de amonio (50 µL) y la reacción se agitó durante 16 h. Se agregaron más nitrato de plata (0,019 g, 0,11 mmol) y solución de hidróxido de amonio (50 µL) y la reacción se continuó por otras 7 h. Se agregó NaOH 1N a la reacción, seguido por acetato de etilo. La mezcla bifásica se filtró y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró a través de un tapón corto de sílica, luego se concentró. El producto se desprotegió agitando con 1:1 TFA/DCM durante 1 h, seguido por evaporación y agitación con EDA (0,1 mL) en una cantidad reducida de MeOH. La purificación mediante HPLC preparativa-MS, eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con 0,15% NH_4OH, dio producto como la base libre. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD): 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); LCMS $(M+H)^+$: 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 solo)



Paso 1. 2-(difluorometoxi)-6-nitrofenol

A una solución de 2-(difluorometoxi)fenol (preparado como se describe en US Pat. 4,512,984; 0,90 g, 5,6 mmol) en ácido acético (1 mL) a 0 °C se agregó por goteo ácido nítrico blanco (65%, 0,43 mL, 6,7 mmol). La mezcla de reacción luego se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó

y se concentró. La cromatografía flash de columna, eluyendo con un gradiente a partir de 20-50% $CHCl_3$ en hexanos dio producto como un jarabe amarillo (250 mg, 22%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10,77 (s, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,67 (t, 1H).

Paso 2. 2-amino-6-(difluorometoxi)fenol

Se preparó a partir de 2-(difluorometoxi)-6-nitrofenol (0,25 g, 1,2 mmol) por el método descrito para el ejemplo 163, Paso 2 (170 mg, 79%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 6,67 (t, 1H), 6,63-6,60 (m, 2H), 6,50-6,47 (m, 1H); ^{19}F RMN (400 MHz, CD_3OD): δ -83,03 (d); LCMS $(M+H)^+$: 176,1.

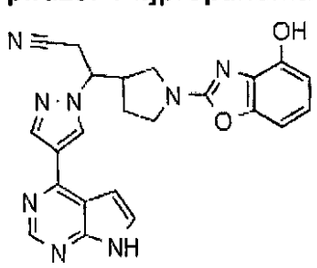
Paso 3. 7-(difluorometoxi)-1,3-benzoxazol-2(3H)-tiona

Se preparó a partir de 2-amino-6-(difluorometoxi)fenol (0,17 g, 0,97 mmol) por el método descrito para el ejemplo 162, Paso 1 (120 mg, 57%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 14,14 (br s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H); ^{19}F RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ -82,65 (d); LCMS $(M+H)^+$: 218,0.

Paso 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

Se preparó a partir de 7-(difluorometoxi)-1,3-benzoxazol-2(3H)-tiona (a partir del paso 3) por el método del Ejemplo 163, Paso 4. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6): 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); LCMS $(M+H)^+$: 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 solo)



Paso 1. 2-aminobencen-1,3-diol

Se agregó 1,0 M de Tribromuro de boro en DCM (12 mL, 12 mmol) lentamente por goteo a una solución de 2,6-dimetoxianilina (Alfa Aesar, 0,5 g, 3 mmol) en DCM (5 mL) a -45 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó, con calentamiento a temperatura ambiente, durante 3 días. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se agregó agua por goteo. Se agregó solución saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 5-6 y la fase acuosa se extrajo con DCM. La capa acuosa, que contenía el producto, se evaporó para dar una mezcla sólida. El sólido se suspendió en etanol y los sólidos se retiraron por filtración. La solución en etanol se usó en el siguiente paso. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 6,68 (t, 1H), 6,37 (d, 2H).

Paso 2. 4-hidroxibenzo[d]oxazol-2(3H)-tiona

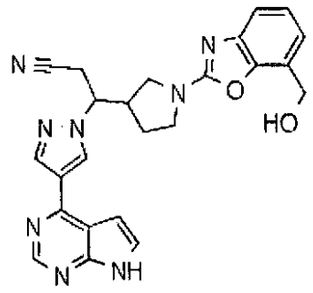
Una solución de 2-aminobencen-1,3-diol (0,37 g, 3,0 mmol) y O-etil ditiocarbonato de potasio (0,59 g, 3,7 mmol) en etanol (3,8 mL) se calentó a reflujo durante 3 h, luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó a la reacciónHCl diluido, y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. La cromatografía flash de columna (eluyendo con un gradiente 0-100% acetato de etilo-hexanos) dio el producto (300 mg, 60%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,04 (t, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,92 (br s, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 168,0.

Paso 3. 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

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 (0,080 g, 0,18 mmol, del Ejemplo 15, Paso 3) y 4-hidroxibenzo[d]oxazol-2(3H)-tiona (0,046 g, 0,27 mmol) en 1,4-Dioxano (1 mL, 10 mmol) y DIPEA (excess) se calentó a 100 °C durante 3 h. El solvente se eliminó al vacío y se reemplazó con etanol (1 mL). Se agregaron nitrato de plata (0,031 g, 0,18 mmol) e hidróxido de amonio (0,057 mL, 1,5 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h. Se agregó NaOH 1N a la reacción, y la mezcla se filtró a través de una jeringa con filtro PVDF (Whatman), enjuagando con

metanol. El solvente se evaporó. El residuo se particionó entre acetato de etilo y agua, las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo un total de tres veces. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. El producto se purificó mediante HPLC preparativa-MS, eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con 0,15% NH_4OH y el eluyente se evaporó. El producto se agitó con 1:1 TFA/DCM durante 1 h, se evaporó, luego se agitó con exceso de EDA en metanol hasta completar la desprotección. El producto se aisló via HPLC preparativa-MS, eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con 0,15% NH_4OH, para dar el producto como la base libre (5 mg, 6%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): 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, 1H), 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); LCMS $(M+H)^+$: m/z = 441,1.

Ejemplo 166. 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 (enantiómero solo)



Paso 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 mmol) de acuerdo al método del Ejemplo 162, Paso 1 (830 mg, 66%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,73 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,40 (t, 1H), 3,92 (s, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 210,0.

Paso 2. 7-(hidroximetil)-1,3-benzoxazol-2(3H)-tiona

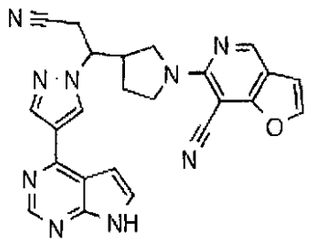
Se agregóHidruro de diisobutilaluminio 1,0 M en hexano (4,1 mL, 4,1 mmol) a una solución de 2-tioxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-7-carboxilato de metilo

(0,430 g, 2,06 mmol) en THF (8 mL) a 0 °C. Luego de 2 h, se agregó otra porción 1,0 M de hidruro de diisobutilaluminio en hexano (4,1 mL, 4,1 mmol), y la reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se agregaron una solución saturada de sal de Rochelle y acetato de etilo y se agitó hasta que las capas 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 decantó y se concentró (320 mg, 86%). LCMS $(M+H)^+$: 182,0.

Paso 3. 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

Una mezcla de 7-(hidroximetil)-1,3-benzoxazol-2(3H)-tiona (0,32 g, 1,8 mmol) 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 (0,64 g, 1,5 mmol, del Ejemplo 15, Paso 3) en 1,4-Dioxano (4 mL) se calentó a 80 °C durante 24 h. El producto deseado protegido con SEM se aisló mediante HPLC preparativa-MS (gradiente de ACN/H_2O con 0,1% TFA). El eluyente con producto deseado se basificó utilizando NaOH 1N y el producto se extrajo con acetato de etilo. El producto se desprotegió agitando en 1:1 TFA/DCM durante 1 h, evaporación de solventes, y agitando con EDA (0,1 mL) en MeOH hasta completar la desprotección. La HPLC preparativa-MS (gradiente de ACN/H_2O con 0,15% NH_4OH) se usó para dar el producto purificado como la base libre (10 mg, 2%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): 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); LCMS $(M+H)^+$: 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 solo)



Paso 1. 5-yodo-4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo

Se agregó N-iodosuccinimida (22 g, 0,10 mol) a una solución de 4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (10,0 g, 0,0666 mol, Ryan Scientific) en 1,2-dicloroetano (200 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Para completar la reacción, se agregó más N-iodosuccinimida (11,2 g, 0,0500 mol) y el reflujo continuó durante 5 h. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se trituró con metanol para dar producto como un polvo blanco (16,4 g, 89%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,29 (br s, 1H), 8,01 (s, 1H), 4,28 (s, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 277,0.

Paso 2. 4-hidroxi-5-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo

Se agregó lodotrimetilsilano (2,1 mL, 14 mmol) a una solución de 5-yodo-4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (2,0 g, 7,2 mmol) en acetonitrilo (80 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El solvente se eliminó al vacío. El producto se trituró con DCM durante la noche, luego se filtró y se lavó con éter para dar producto (1,69 g, 89%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 11,56 (br s, 1H), 7,81 (s, 1H); LCMS $(M+H)^+$: 262,9.

Paso 3. 4-hidroxi-2-oxo-5-[(trimetilsilil)etinil]-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo

Una solución de 4-hidroxi-5-yodo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (1,18 g, 4,50 mmol) en acetonitrilo (15 mL), se desgasificó. Se agregó trietilamina (0,942 mL, 6,76 mmol), seguida por (trimetilsilil)acetileno (0,955 mL, 6,76 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,190 g, 0,271 mmol) y yoduro de cobre(I) (69 mg, 0,36 mmol). La mezcla se desgasificó nuevamente, luego se agitó a

temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se adsorbió sobre gel de sílice. La cromatografía flash de columna, eluyendo con 0-15% metanol en DCM dio producto como la sal de trietilamina (890 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 10,01 (d, 1H), 9,04 (br s, 1H), 2,95 (dd, 6H), 1,03 (t, 9H), 0,14 (s, 9H); LCMS $(M+H)^+$: 233,1.

Paso 4. 6-oxo-5,6-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo

Se agregó Ácido metansulfónico (0,64 mL, 9,9 mmol) a una solución de 4-hidroxi-2-oxo-5-[(trimetilsilil)etinil]-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo•TEA (1,32 g, del Paso 3) en THF (25 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se calentó a 40 °C por 8 h seguido durante 35 °C durante 16 h. El solvente se eliminó al vacío. La purificación mediante cromatografía flash de columna, eluyendo con un gradiente 0-10% metanol en DCM dio el producto deseado (150 mg, 23%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,77 (br s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 6,90 (d, 1H); LCMS $(M+H)^+$: 161,1.

Paso 5. Trifluorometansulfonato de 7-cianofuro[3,2-c]piridin-6-ilo

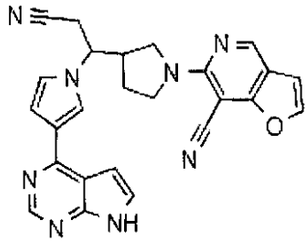
Se disolvieron 6-Oxo-5,6-dihidrofuro[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (10,0 mg, 0,062 mmol) y N-Fenilbis(trifluorometansulfonimida) (27,9 mg, 0,078 mmol) en acetonitrilo (0,35 mL), y se agregó trietilamina (17 µL, 0,12 mmol) . La mezcla se calentó a 50 °C durante 40 min. El solvente se eliminó al vacío, y el producto se usó directamente en el siguiente paso. LCMS $(M+H)^+$: 293,0.

Paso 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 mmol, del Ejemplo 15, Paso 3), en NMP (0,20 mL) y se agregó 4-metilmorfolina (14 µL, 0,12 mmol) y trifluorometansulfonato de 7-cianofuro[3,2-c]piridin-6-ilo crudo (18 mg, 0,062 mmol, formado en el Paso 5) . La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se colocó en agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces.

Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. La cromatografía flash de columna, eluyendo con un gradiente 0-100% acetato de etilo en hexanos dio desired producto. El producto se trató con 1:1 DCM:TFA durante 1,5 h, luego se concentró. El residuo se disolvió en 1,5 mL MeOH, y se agregó 0,2 mL EDA para completar el paso de desprotección. El producto se purificó mediante HPLC preparativa-MS (eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con 0,15% NH_4OH) (5,9 mg, 21%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,13 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 450,2.

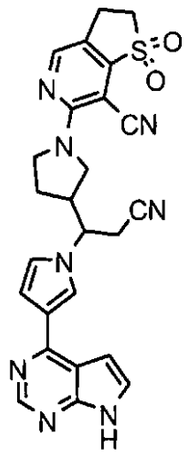
Ejemplo 170. 6-(3-{2-ciano-1-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)furo[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (racemato)



A una solución 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 mmol, racémico diastereómero 1 del Ejemplo 32, Paso 1) en 1,4-dioxano (20 mL) se agregó 4 M de HCl en 1,4-dioxano (6,9 mL, 28 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. El solvente se eliminó al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa-MS dio el producto como un sólido amarillo claro (0,17 g, 56%). LCMS $(M+H)^+$: 307,1. Una porción de este producto (28 mg, 0,092 mmol), se disolvió en NMP (0,20 mL) y 4-metilmorfolina (14 µL, 0,12 mmol). Se agregó trifluorometansulfonato de 7-cianofuro[3,2-c]piridin-6-ilo crudo (18 mg, 0,062 mmol, del Ejemplo 169, Paso 5). La reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. La purificación mediante HPLC preparativa-MS (eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con 0,15% NH_4OH) dio producto como la base libre (5,5 mg, 20%). ^1H

RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 11,96 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 449,2.

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)



Paso 1: 2-(benciloxi)-5-yodo-4-metoxinicotinonitrilo

Una mezcla de 5-yodo-4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (3,7 g, 13 mmol, del Ejemplo 169, Paso 1), óxido de plata(I) (3,4 g, 15 mmol) y cloruro de bencilo (2,00 mL, 17,4 mmol) en tolueno (74 mL) se calentó a 107 °C durante 4,5 h. Se agregó más cloruro de bencilo (1,54 mL, 13,4 mmol) y la reacción se calentó a 120 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró. El solvente se eliminó del material filtrado al vacío, y el producto se trituró con éter dietílico, se azeotreopeó con tolueno, luego se secó bajo alto vacío para dar producto como un sólido blanco (4,30 g, 87%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,43 (s, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,42-7,30 (m, 3H), 5,47 (s, 2H), 4,35 (s, 3H); LCMS $(M+H)^+$: 367,0.

Paso 2: 2-(benciloxi)-5-(2-hidroxietil)-4-metoxinicotinonitrilo

Se agregó por goteo 2,5 M de n-Butillitio en hexano (4,85 mL, 12,1 mmol) a una solución de 2-(benciloxi)-5-yodo-4-metoxinicotinonitrilo (3,7 g, 10 mmol) en

THF (150 mL) a -78 °C. La reacción se mantuvo a -78 °C durante 1,5 h, después de lo cual 2,2-dióxido de 1,3,2-dioxatiolano (1,25 g, 10,1 mmol, Aldrich) en THF (5,0 mL) se introdujo por goteo. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se agregó HCl concentrado (1,85 mL) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se agregó Solución saturada de $NaHCO_3$ para ajustar el pH a 7. Se agregó algo de agua y el producto se extrajo con tres porciones de EtOAc. Los extractos se combinaron, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía flash de columna, eluyendo con un gradiente 0-70% acetato de etilo en hexanos dio producto como un sólido blanco (1,62 g, 56%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 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); LCMS $(M+H)^+$: 285,1.

Paso 3. 4-metilbencenosulfonato de 2-[6-(benciloxi)-5-ciano-4-metoxipiridin-3-il]etilo

A una solución de 2-(benciloxi)-5-(2-hidroxietil)-4-metoxinicotinonitrilo (1,21 g, 4,26 mmol) en DCM (50 mL) se agregó trietilamina (0,652 mL, 4,68 mmol) seguido por cloruro de p-toluensulfonilo (0,811 g, 4,26 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (52 mg, 0,426 mmol). La reacción se agitó por 8 h. Para completar la reacción, se agregó más cloruro de p-toluensulfonilo (0,243 g, 1,28 mmol) y la reacción continuó durante 16 h. El volumen de solvente se redujo al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía flash de columna, eluyendo con un gradiente a partir de acetato de etilo al 0-50% en hexanos para dar producto como un sólido blanco (1,36 g, 73%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 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); LCMS $(M+H)^+$: 438,9.

Paso 4. Etanotioato de S-{2-[6-(benciloxi)-5-ciano-4-metoxipiridin-3-il]etil}

Una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-[6-(benciloxi)-5-ciano-4-metoxipiridin-3-il]etilo (1,36 g, 3,10 mmol) en acetonitrilo (30 mL) y DMF (30 mL) se trató con tioacetato de potasio (0,50 g, 4,4 mmol) y se agitó durante 16 h. Se agregó agua y el producto se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los

extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. La cromatografía flash de columna, eluyendo con un gradiente a partir de acetato de etilo al 0-50% en hexanos, se usó para purificar el producto (698 mg, 66%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 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); LCMS $(M+H)^+$: 343,1.

Paso 5. 6-(benciloxi)-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo

A una solución de etanotioato de S-{2-[6-(benciloxi)-5-ciano-4-metoxipiridin-3-il]etil} (0,698 g, 2,04 mmol) en metanol (90 mL) se agregó solución de hidróxido de amonio (30 mL, 400 mmol), y la reacción se agitó por 8 h. El solvente se eliminó al vacío para dar un sólido blanco. Se asumió el rendimiento teórico y se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): 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); LCMS $(M+H)^+$: 268,9.

Paso 6. 6-hidroxi-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo

Una solución de cloruro de acetilo (0,43 mL, 6,1 mmol) en metanol (90 mL) se agitó durante 1,5 h, luego esta solución se agregó a 6-(benciloxi)-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (0,547 g, 2,04 mmol). La reacción se agitó durante 3 días, y el solvente se eliminó al vacío. Se asumió el rendimiento teórico y el producto se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,37 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,49 (t, 2H), 3,18 (t, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 179,1.

Paso 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 mmol) en cloruro de fosforilo (2 mL, 20 mmol) a 110 °C durante 1 h. El exceso de reactivo se retiró al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con 0,1 N NaOH. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces y estos extractos se combinaron con la capa de DCM. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró para dar el producto como un sólido cristalino color beige (34 mg, 44%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,14 (s, 1H), 3,59 (dd, 2H), 3,41 (dd, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 197,0/199,0.

Paso 8. 1,1-dióxido de 6-cloro-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo

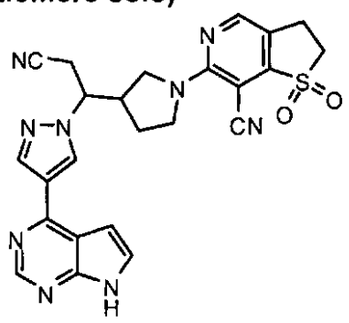
A una solución de 6-cloro-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (34 mg, 0,17 mmol) en DCM (2 mL) a 0 °C se agregó ácido m-cloroperbenzoico (88 mg, 0,38 mmol). La reacción se agitó con calentamiento a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con NaOH 0,2 N y acetato de etilo. Se agregó NaCl sólido para ayudar la separación de las capas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces y los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. El producto se usó sin purificación adicional en el Paso 9. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,78 (s, 1H), 3,71 (dd, 2H), 3,47 (dd, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 228,9/230,8.

Paso 9. 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)

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 mmol, del Ejemplo 33, Paso 3) y 6-cloro-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo 1,1-dióxido de (del Paso 8) se disolvieron en DMF (0,5 mL). Se agregó 4-Metilmorfolina (0,037 mL, 0,34 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. El producto crudo se agitó con 1:1 TFA/DCM durante 1 h, se evaporó, luego se agitó con 0,4 mL EDA en metanol (4 mL) hasta completar la desprotección. La purificación mediante HPLC preparativa-MS (eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con 0,15% NH_4OH) dio producto como la base libre (15 mg, 28%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ 11,96 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (br t, 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); LCMS $(M+H)^+$: 499,2.

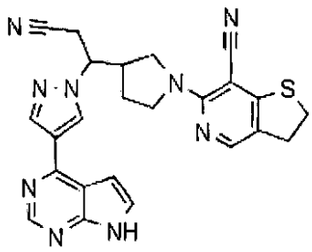
Ejemplo 172. 1,1-dióxido de 6-(3-{2-ciano-1-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-

c]piridin-7-carbonitrilo (enantiómero solo)



Se agregó ácido m-cloroperbenzoico (4,74 mg, 0,0212 mmol) en DCM (0,14 mL) a una solución 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 mmol, del Ejemplo 173) en DCM (0,60 mL) a 0 °C. La reacción se agitó con calentamiento a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego el solvente se eliminó al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa-MS (eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con 0,15% NH_4OH) dio producto como la base libre (800 µg, 22%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6): δ 12,09 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 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 solo)



Paso 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 mmol) en benceno (20 mL) se agregó cloruro de oxalilo (1,24 mL, 14,6 mmol), seguido

por una cantidad catalítica de DMF (10 µL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se eliminó al 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, El s por otros 20 min. Solvente luego se eliminó al vacío. El sólido se disolvió en DCM (200 mL) y agua (75 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con otra porción de DCM. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. La cromatografía flash de columna, eluyendo con un gradiente 0-100% acetato de etilo en hexanos se usó para purificar el producto (1,64 g, 70%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$ y CD_3OD): δ 8,67 (s, 1H); LCMS $(M+H)^+$: 316,9/318,9.

Paso 2. 2,4-dicloro-5-yodonicotinonitrilo

A una mezcla de 2,4-dicloro-5-yodonicotinamida (2,43 g, 7,67 mmol) y DCM (122 mL) a 0 °C, se agregó trietilamina (10,7 mL, 76,7 mmol), seguido por anhídrido tricloroacético (14,0 mL, 76,7 mmol). Luego de la adición, la solución se agitó a 0 °C durante 20 min. La mezcla se detuvo mediante la adición de agua a esta temperatura, y se agitó durante 30 min antes de eluirse con acetato de etilo. La mezcla bifásica se separó. La capa orgánica se lavó en forma sucesiva con $NaHCO_3$ saturado, agua, y salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. Cromatografía flash de columna, eluyendo con un gradiente 0-15% acetato de etilo en hexanos dio producto como un sólido amarillo (1,94 g, 84%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,88 (s, 1H).

Paso 3. 2,4-dicloro-5-[(Z)-2-etoxivinil]nicotinonitrilo

Una mezcla de 2,4-dicloro-5-yodonicotinonitrilo (1,94 g, 6,49 mmol) y (2-etoxietenil)tri-n-butilestaño (2,58 g, 7,14 mmol) en tolueno (16 mL) se desgasificó. Se agregó Tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (750 mg, 0,649 mmol) , y la reacción se calentó a 110 °C durante 5 h. El solvente se eliminó al vacío. Se usó cromatografía flash de columna, eluyendo con un gradiente 0-20% acetato de etilo en hexanos para purificar el producto (590 mg, 37%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9,26 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,47 (d, 1H), 4,09 (q, 2H), 1,37 (t, 3H).

Paso 4. 2,4-dicloro-5-(2-oxoetil)nicotinonitrilo

Una solución de 2,4-dicloro-5-[(Z)-2-etoxivinil]nicotinonitrilo (0,670 g, 2,76 mmol) en THF (10,0 mL) y 4,0 M de HCl en agua (2,75 mL, 11,0 mmol) se calentó a reflujo durante 1,5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en solución saturada de bicarbonato de sodio y el producto se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. La cromatografía flash de columna, eluyendo con un gradiente a partir de 50-100% acetato de etilo en hexanos dio producto como un aceite (500 mg, 84%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9,83 (br t, 1H), 8,39 (s, 1H), 4,00 (s, 2H).

Paso 5. 2,4-dicloro-5-(2-hidroxietil)nicotinonitrilo

Se agregó 1,0 M de hidruro de diisobutilaluminio en DCM (2,4 mL, 2,4 mmol) por porciones a lo largo de 30 min a una solución de 2,4-dicloro-5-(2-oxoetil)nicotinonitrilo (500 mg, 2,4 mmol) en DCM (30 mL) a -78 °C. Cuando se determinó que la reacción estaba completa por TLC y LCMS, se detuvo a -78 °C por la adición de agua, luego se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agregó una solución saturada de sal de Rochelle y la mezcla se agitó hasta que las capas se separaron. El producto se extrajo con DCM tres veces. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. La cromatografía flash de columna, eluyendo con un gradiente de 50-100% acetato de etilo en hexanos, se usó para purificar el producto (120 mg, 23%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,49 (s, 1H), 3,93 (dd, 2H), 3,04 (t, 2H); LCMS $(M+H)^+$: 216,9/218,9.

Paso 6. 6-cloro-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo

Se disolvieron 2,4-Dicloro-5-(2-hidroxietil)nicotinonitrilo (0,060 g, 0,28 mmol) y trifenilfosfina (0,109 g, 0,415 mmol) en THF (2,12 mL). La solución se enfrió a 0 °C, y se agregó azodicarboxilato de dietilo (65,3 µL, 0,415 mmol) . Luego de agitar durante 10 min, se agregó ácido tioacético (29,6 µL, 0,415 mmol) . La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C, luego durante 2 h a temperatura ambiente. Se usó cromatografía flash de columna, eluyendo con un gradiente 0-10% acetato

de etilo en hexanos, para dar el producto como un aceite. Una solución de este producto en metanol (1,5 mL) se trató con cloruro de acetilo (59 µL, 0,829 mmol), se agitó a temperatura ambiente por 7 h, luego se mantuvo en el congelador durante 3 días. El solvente se eliminó al vacío. El residuo luego se agitó durante 10 min en metanol (6,0 mL) y solución de hidróxido de amonio (0,50 mL, 3,7 mmol). El solvente se eliminó al vacío y el residuo se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con otras tres porciones de acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró para dar producto como un sólido blanco, que se usó directamente en el Paso 7 (11 mg, 10%). LCMS $(M+H)^+$: 196,9/199,0.

Paso 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

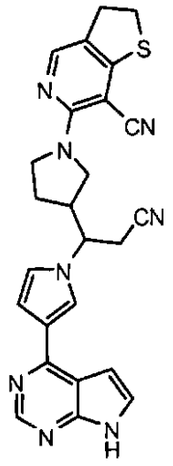
Una mezcla de 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (24 mg, 0,056 mmol, del Ejemplo 15, Paso 3) y 6-cloro-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (11 mg, 0,028 mmol) en NMP (100 µL) y DIPEA (9,7 µL, 0,056 mmol) se calentó en el microondas a 135 °C durante 15 min. Se agregó más 3-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, 0,042 mmol) y la reacción se calentó por microondas a la misma temperatura por otros 10 min. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo cuatro veces, los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró. Se usó cromatografía flash de columna, primero eluyendo con un gradiente 0-100% acetato de etilo en hexanos, luego 0-5% metanol en acetato de etilo, para purificar el producto (10 mg, 60%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 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); LCMS $(M+H)^+$: 598,2.

Paso 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

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 mmol) en se agregó DCM (1,5 mL) y TFA (0,8 mL) . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en metanol (1 mL) y se agregó EDA (0,2 mL) y se agitó durante 30 min. La purificación mediante HPLC preparativa-MS (eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con 0,15% NH_4OH) dio producto como la base libre (5,4 mg, 69%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9,42 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 468,0.

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 (enantiómeros simples aislados)



Paso 1. 7-ciano-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo trifluorometansulfonato

Una solución de 6-hidroxi-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (24 mg, 0,13 mmol, del Ejemplo 171, Paso 6) y N-fenilbis(trifluorometansulfonimida) (60 mg, 0,168 mmol) en acetonitrilo (3 mL) y trietilamina (0,038 mL, 0,27 mmol) se calentó a 50 °C durante 3 h, luego se dejó agitar a temperatura ambiente durante

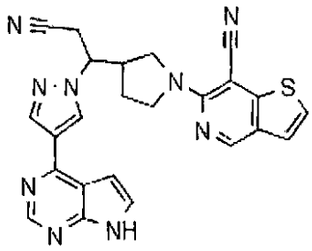
la noche. El solvente se eliminó al vacío y el producto se usó sin purificación adicional en el paso de sustitución. LCMS $(M+H)^+$: 311,0.

Paso 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 (enantiómeros simples aislados)

Se agregó 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 mmol, del Ejemplo 33, Paso 3) a una solución de trifluorometansulfonato de 7-ciano-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo (40 mg, 0,13 mmol) en 4-metilmorfolina (45 µL, 0,41 mmol) y DMF (2 mL). La solución se calentó a 60 °C durante 45 min. Se usó HPLC preparativa-MS (eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con 0,15% NH_4OH) para prepurificar el aducto protegido por SEM. El eluyente se eliminó al vacío. El grupo protector SEM se retiró agitando en 25% TFA en DCM, seguido por evaporación y agitando con exceso de EDA en metanol. El producto desprotegido se purificó mediante HPLC preparativa-MS (eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con 0,15% NH_4OH). Se usó HPLC quiral para separar el producto racémico con enantiomérico simples (Fenomenex Lux Celulosa-1 21,2 × 250 mm, 5µm, eluyendo con 30% EtOH/70% Hexanos a 16 mL/min). Pico 1, (primero en eluir, tiempo de retención 17,6 min), y Pico 2 (segundo en eluir, tiempo de retención 37,1 min) se evaporaron en forma separada. Pico 1: (2,1 mg, 3%), Pico 2: (2,3 mg, 3%). Pico 1: ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,59 (s, 1H), 7,88 (br m, 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); LCMS $(M+H)^+$: 467,1. Pico 2: ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,58 (s, 1H), 7,88 (br m, 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); LCMS $(M+H)^+$: 467,1.

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 solo)



Paso 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

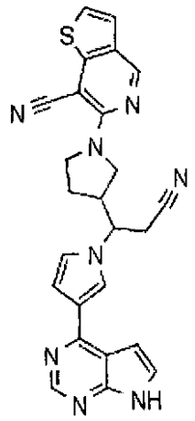
Una mezcla de 3-pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (56 mg, 0,13 mmol, del Ejemplo 15, Paso 3), 7-ciano-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-6-ilo trifluorometansulfonato (40 mg, 0,13 mmol, del Ejemplo 174, Paso 1) y 4-metilmorfolina (42 µL, 0,39 mmol) en DMF (2 mL) se calentó a 60 °C durante 3 h. Se usó HPLC preparativa-MS (eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con 0,15% NH_4OH) para dar el producto purificado (33 mg, 43%). LCMS $(M+H)^+$: 598,2.

Paso 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 agregó ácido m-cloroperbenzoico (0,017 g, 0,074 mmol) a una solución 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 mmol) 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 0,1 N NaOH. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. El producto crudo se disolvió en anhídrido acético (0,5 mL, 5 mmol) y luego se calentó a 140 °C durante 24 h, hasta los 150 °C durante 2 h, luego hasta 160 °C durante 2 h, luego en el microondas a 200 °C por 70 min. El solvente luego se eliminó al vacío. La mezcla de reacción cruda se particionó entre 0,1 N NaOH y acetato de etilo. La porción acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de acetato de etilo. Los

extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. Desprotección del grupo SEM se efectuó agitando con 1:1 TFA en DCM seguido por evaporación y agitando con exceso de EDA en metanol. HPLC preparativa-MS (gradiente de ACN/H_2O con 0,15% NH_4OH) se usó para dar producto purificado (6 mg, 23%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ 12,03 (br 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); LCMS $(M+H)^+$: 466,2.

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)



Paso 1. 6-clorotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo

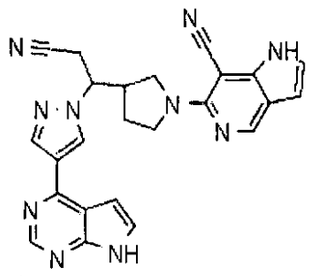
A una solución de 6-cloro-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (72 mg, 0,37 mmol, preparado como en Ejemplo 171, Paso 7) en DCM (10 mL) a 0 °C se agregó ácido m-cloroperbenzoico (0,11 g, 0,49 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó adicionalmente con DCM, y se lavó con 0,1 N NaOH. La fase acuosa se volvió a extraer con tres porciones de acetato de etilo y se combinaron con ña solución en DCM. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. El producto crudo 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 agregó 1,0 M de

carbonato de sodio en agua (2,0 mL). La mezcla se calentó a 40 °C durante 3,5 h. La acetona se eliminó al 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 concentró. La cromatografía flash de columna, eluyendo con acetato de etilo al 0-30% en hexanos, dio producto como un sólido blanco que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9,03 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,53 (d, 1H); LCMS $(M+H)^+$: 195,0.

Paso 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 mmol; del Ejemplo 33, Paso 3), 6-clorotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (23 mg, 0,059 mmol) y 4-metilmorfolina (0,019 mL, 0,18 mmol) en DMF (0,3 mL) se calentó a 80 °C durante 2 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. El producto se agitó con 1:1 TFA/DCM durante 1 h, se evaporó, luego se agitó con EDA (0,2 mL) en metanol (1,5 mL). Cuando se había completado la desprotección , el producto se purificó mediante HPLC preparativa-MS (gradiente de ACN/H_2O con 0,15% NH_4OH) (11 mg, 40%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 11,96 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 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 solo)



Paso 1. 5-(2-aminoetil)-2-(benciloxi)-4-metoxinicotinonitrilo

Se agregó azida de sodio (330 mg, 5,1 mmol) a una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-[6-(benciloxi)-5-ciano-4-metoxipiridin-3-il]etilo (1,5 g, 3,4 mmol, preparado como en el Ejemplo 171, Paso 3) en DMF (15 mL). La mezcla se calentó a 60 °C por un total de 85 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se particionó entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua dos veces, $NaHCO_3$ saturado dos veces, agua nuevamente una vez, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar un aceite amarillo claro. El aceite se disolvió en una mezcla de THF (27 mL) y agua (3,0 mL), y se agregó trifenilfosfina (0,99 g, 3,8 mmol). La reacción se agitó durante 16 h, y el solvente luego se eliminó al vacío. La cromatografía flash de columna, eluyendo con un gradiente de 0-10% metanol en DCM con 1% trietilamina, dio producto como un aceite amarillo claro (780 mg, 80%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 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); LCMS $(M+H)^+$: 284,0.

Paso 2. 6-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo

Una solución de 5-(2-aminoetil)-2-(benciloxi)-4-metoxinicotinonitrilo (0,78 g, 2,8 mmol) en metanol (80 mL) se trató con solución de hidróxido de amonio (40 mL, 600 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 6 días. La eliminación del solvente al vacío dio el producto como un sólido blanco (700 mg, 100%). LCMS $(M+H)^+$: 252,1.

Paso 3. 6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo

Una solución de cloruro de acetilo (0,50 mL, 7,0 mmol) en metanol (100 mL) se preparó y se agitó durante 3 h. La solución se mezcló con 6-(benciloxi)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (0,59 g, 2,3 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El solvente se eliminó al vacío para dar producto como un polvo blanco, se asumió el rendimiento teórico. LCMS $(M+H)^+$: 162,1.

Paso 4. 6-cloro-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo

Una solución de 6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (0,38 g, 2,4 mmol) en cloruro de fosforilo (12 mL, 130 mmol) se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo molido. Se agregó lentamente NaOH sólido a la solución enfriada para dar un pH entre 6 y 7. La solución se extrajo con DCM tres veces. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. El producto crudo se adsorbió sobre gel de sílice. La cromatografía flash de columna, eluyendo con un gradiente de 0-MeOH al 10% en DCM, dio el producto como un sólido amarillo claro (230 mg, 49%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ 8,31 (br s, 1H), 7,76 (s, 1H), 3,73 (t, 2H), 3,02 (dt, 2H); $(M+H)^+$: 180,0/182,1.

Paso 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

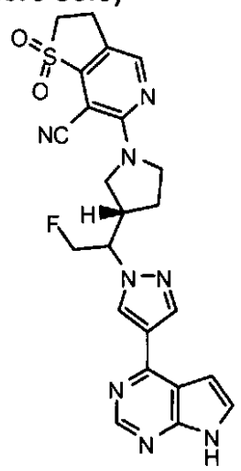
Se combinaron 3-Pirrolidin-3-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]propanonitrilo (0,14 g, 0,32 mmol, del Ejemplo 15, Paso 3), 6-cloro-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (0,045 g, 0,25 mmol) y 4-metilmorfolina (0,083 mL, 0,75 mmol) en NMP (0,10 mL) y la reacción se calentó a 90 °C durante 15 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se particionó 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 secó sobre sulfato

de sodio, se decantó y se concentró. La cromatografía flash de columna, eluyendo con un gradiente mezcla de hexanos:EtOAc:MeOH (100:0:0) a (0:98:2), dio el producto deseado (20 mg, 14%). LCMS $(M+H)^+$: 581,1.

Paso 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 mmol) con óxido de manganeso(IV) (12 mg, 0,14 mmol) en THF (0,37 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se calentó a 68 °C durante 16 h. Se agregó más {oxido de manganeso(IV) (18 mg, 0,21 mmol) y se continuó calentando a esta temperatura durante 24 h. Luego de enfriar, la reacción se filtró, enjuagando con metanol. El material filtrado se concentró, y el residuo se agitó con 1:1 TFA/DCM durante 1 h. Los solventes se eliminaron nuevamente al vacío, y el residuo se agitó en MeOH (1 mL) con EDA (0,2 mL). Se usó HPLC preparativa-MS (eluyendo con un gradiente de ACN/H_2O con 0,15% NH_4OH) para dar el producto como la base libre (2,2 mg, 24%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 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); LCMS $(M+H)^+$: 449,1.

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 solo)



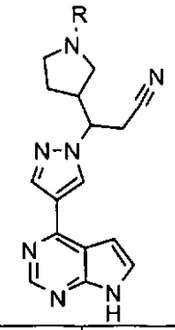
Una solución de 1,1-dióxido de 6-cloro-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridin-7-carbonitrilo (del Ejemplo 171, Paso 8; 0,015 g, 0,065 mmol) y 4-(1-{2-fluoro-1-[(3S)-pirrolidin-3-il]etil}-1H-pirazol-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (del Ejemplo 70, Paso 7; 0,020 g, 0,046 mmol) en DMF (1 mL) con 4-metilmorfolina (15 µL, 0,14 mmol) se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción cruda se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se decantó y se concentró. El producto se desprotegió agitando en una solución de TFA y DCM (1:1) por una hora, seguido por evaporación y agitando con exceso de etilendiamina en metanol durante 20 min. La HPLC preparativa-MS, eluyendo con un gradiente de ACN y H_2O con 0,15% NH_4OH, seguido por liofilización dio el producto como la base libre. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10,01 (br s, 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); LCMS $(M+H)^+$: 493,2.

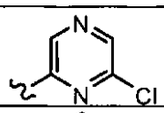
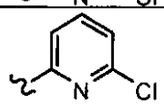
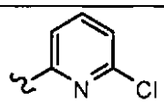
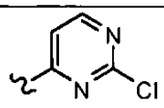
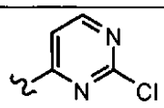
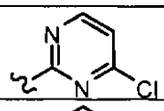
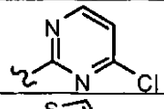
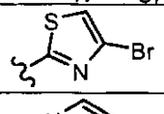
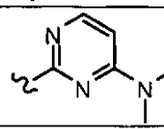
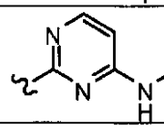
Ejemplo A Ensayo de quinasa JAK in vitro

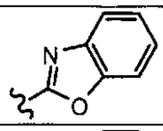
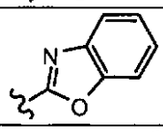
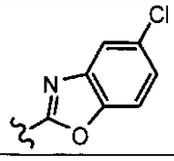
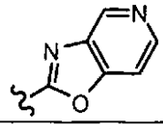
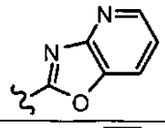
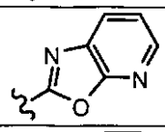
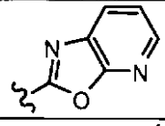
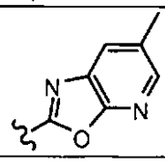
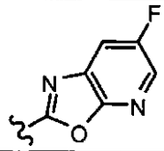
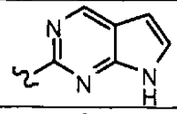
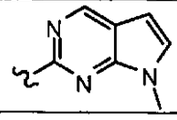
La capacidad de inhibición de los compuestos en la presente sobre blancos Jak se evaluó, de acuerdo con el siguiente ensayo in vitro descripto en Park et al., Analytical Biochemistry 1999, 269, 94–104. Los dominios catalíticos de Jak1 humana (aminoácidos 837–1142), Jak2 (aminoácidos 828–1132) y Jak3 (aminoácidos 781–1124) con una marca de His N–terminal se expresaron usando baculovirus en células de insectos y se purificaron. La actividad catalítica de JAK1, JAK2 o JAK3 se evaluó midiendo la fosforilación de un péptido biotinilado. El péptido biotinilado se detectó mediante fluorescencia homogénea resuelta por tiempo (HTRF). Se midieron las IC50 de los compuestos respecto de cada quinasa en reacciones de 40 microlitros que contenían la enzima, ATP y péptido 500 nM en amortiguador 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 de 90 µM para Jak1, de 30 µM para Jak2 y de 3 µM para Jak3, bajo las condiciones usadas para determinar la Km. Para las mediciones de la IC_{50} 1 mM, la concentración de ATP en las reacciones fue de 1 mM. Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente por 1 hora, y luego se detuvieron con 20 µl de EDTA 45 mM, SA–APC 300 nM, Eu–Py20 6 nM en amortiguador de ensayo (Perkin Elmer, Boston, MA). La unión al anticuerpo marcado con europio se realizó durante 40 minutos, y la señal de HTRF se midió en un lector de placas Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA).

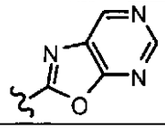
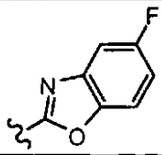
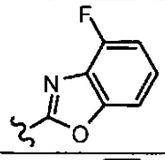
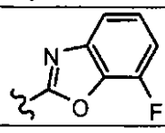
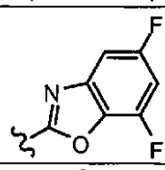
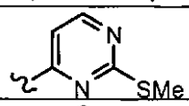
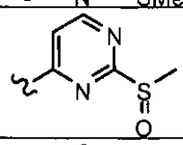
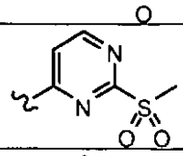
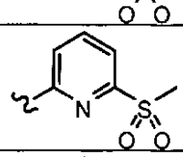
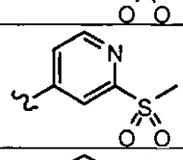
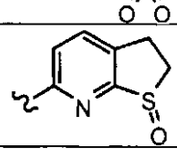
La capacidad de inhibición de blancos JAK1 y JAK2 de los compuestos de la presente se evaluó de acuerdo el ensayo del ejemplo A (los experimentos se realizaron en función de la Km o con una concentración de 1 mM, según se indicó). Los datos se presentan en las tablas A-E a continuación. El símbolo "+" representa una $IC_{50} \leq 50$ nM; el símbolo "++"representa una $IC_{50} > 50$ y ≤ 100 nM; y el símbolo "+++"representa una $IC_{50} > 100$ y ≤ 500 nM.

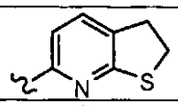
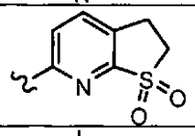
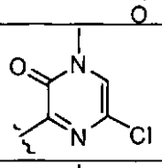
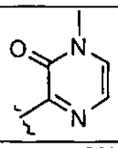
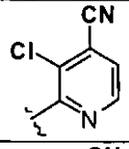
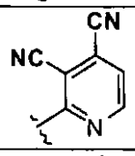
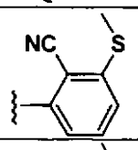
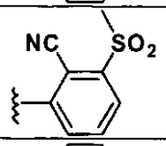
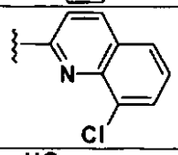
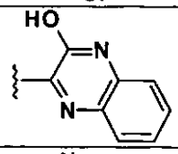
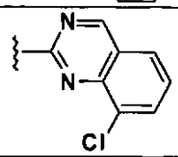
Tabla A

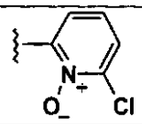
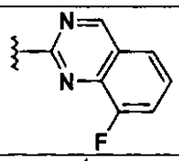
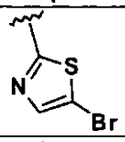
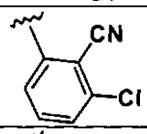
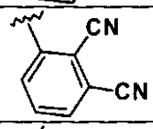
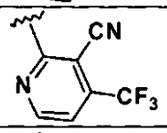
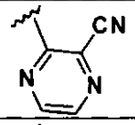
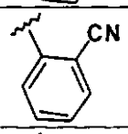
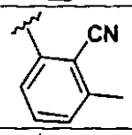
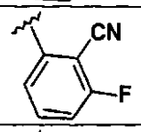
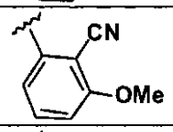
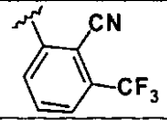


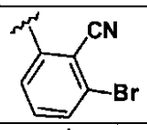
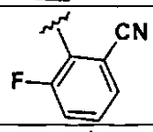
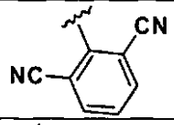
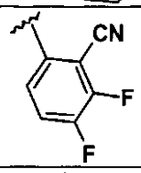
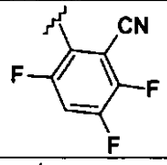
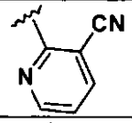
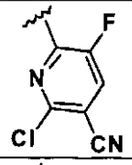
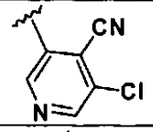
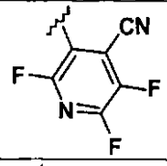
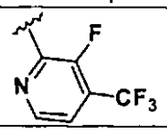
Ejemplo No.	R=	Forma de sal	Condiciones del ensayo	IC50 PARA JAK1 (nM)	Relación entre las IC50 de JAK2/JAK1
1 (rac,)		-	Km	+	3
2, paso 2a		-	Km	+	7,3
2, paso 2b		-	Km	+	3,7
3, paso 2a		-	Km	+	2,3
3, paso 2b		-	Km	+	8,5
4a		-	Km	+	8,8
4b		-	Km	+	3,7
5		TFA	Km	+	2,2
6		-	Km	+	>5
7		-	Km	+	4,7

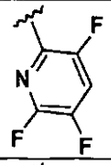
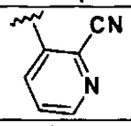
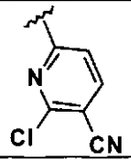
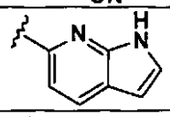
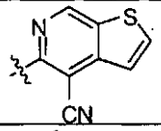
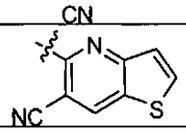
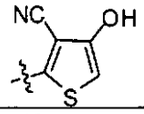
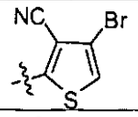
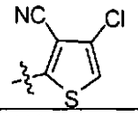
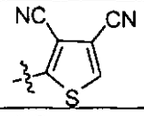
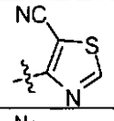
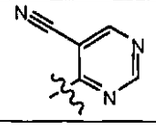
Ejemplo No.	R=	Forma de sal	Condiciones del ensayo	IC50 PARA JAK1 (nM)	Relación entre las IC50 de JAK2/JAK1
9, paso 3a		-	Km	+	1,9
9, paso 3b		-	Km	+	6,3
10		-	Km	+	1,9
11		-	Km	+	2,9
12		-	Km	+	2,4
13a		-	Km	+	12
13b		-	Km	+	2,1
14		-	Km	+	4
15		-	Km	+	6,8
16		-	1 mM	+	11,4
17		-	1 mM	+++	8

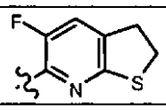
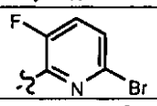
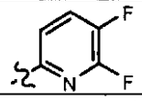
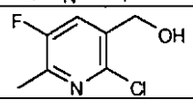
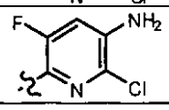
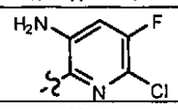
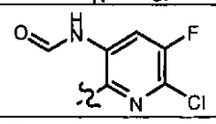
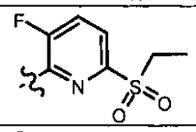
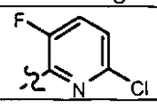
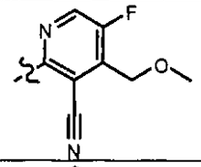
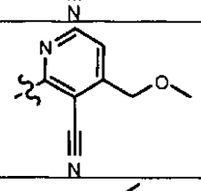
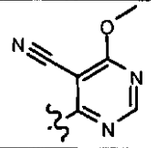
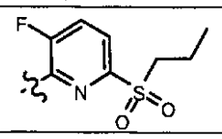
Ejemplo No.	R=	Forma de sal	Condiciones del ensayo	IC50 PARA JAK1 (nM)	Relación entre las IC50 de JAK2/JAK1
18		-	1 mM	++	10,3
19		-	1 mM	+	5,3
20		-	1 mM	+	10,4
21		-	1 mM	+	31,8
22		-	1 mM	+	>7
23		-	1 mM	+	2,3
24		-	1 mM	+	2,5
25		-	1 mM	+	34
26		-	1 mM	++	5,2
27		-	1 mM	+	14
28		-	1 mM	+	4

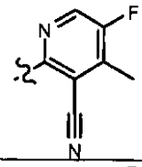
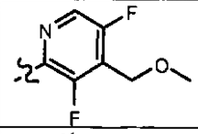
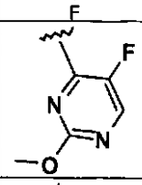
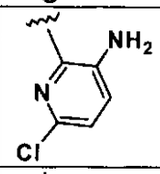
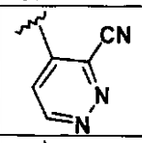
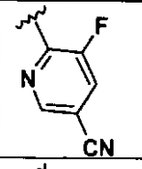
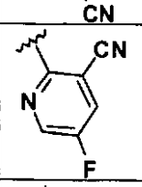
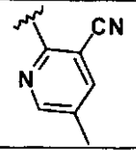
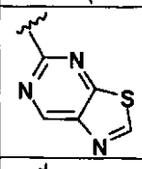
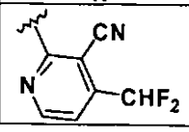
Ejemplo No.	R=	Forma de sal	Condiciones del ensayo	IC50 PARA JAK1 (nM)	Relación entre las IC50 de JAK2/JAK1
29		-	1 mM	+	12
30		-	1 mM	+	14,5
36		TFA	1 mM	++	6
37		TFA	1 mM	+	>8,7
38		TFA	1 mM	++	3,3
39		TFA	1 mM	+	15,5
40		-	1 mM	+	7,1
41		-	1 mM	+	11
42		-	Km	+	6,0
43		2TFA	Km	+	2,5
44		2TFA	Km	+	3

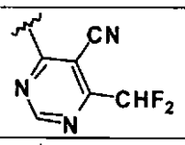
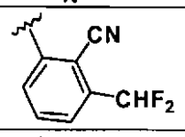
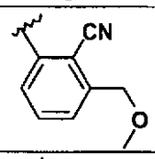
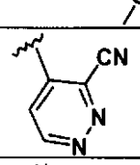
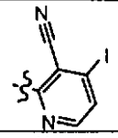
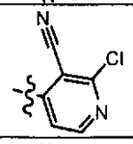
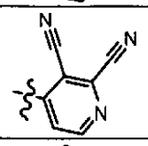
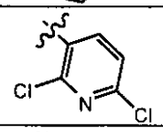
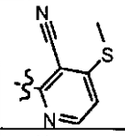
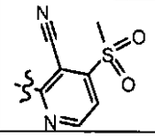
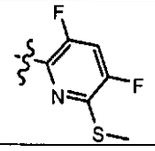
Ejemplo No.	R=	Forma de sal	Condiciones del ensayo	IC50 PARA JAK1 (nM)	Relación entre las IC50 de JAK2/JAK1
45		-	Km	+	7,4
46		-	1 mM	+	3,7
47		TFA	1 mM	+	6,9
48		TFA	1 mM	+	>30
49		TFA	1 mM	+	10,2
50		TFA	1 mM	+	15,4
51		TFA	1 mM	+	6,8
52		TFA	1 mM	+	2
53		TFA	1 mM	+	>7,7
54		TFA	1 mM	+	4,6
55		TFA	1 mM	+	>8
56		TFA	1 mM	+	>10

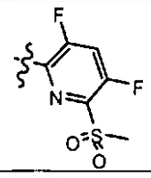
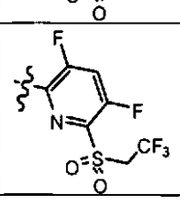
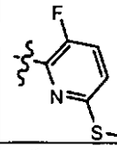
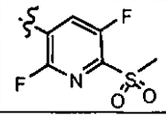
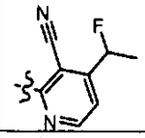
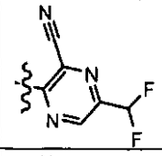
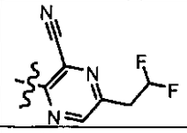
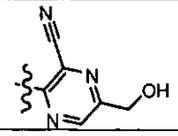
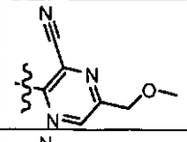
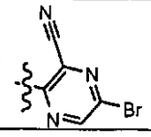
Ejemplo No.	R=	Forma de sal	Condiciones del ensayo	IC50 PARA JAK1 (nM)	Relación entre las IC50 de JAK2/JAK1
57		TFA	1 mM	+	37
58		TFA	1 mM	+	8
59		TFA	1 mM	+	6,5
60		TFA	1 mM	+	6,6
61		TFA	1 mM	+	6,4
62		TFA	1 mM	+	7,1
63		TFA	1 mM	+	7,3
64		TFA	1 mM	+	11
65		TFA	1 mM	+	9,4
66		TFA	1 mM	+	>20

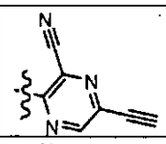
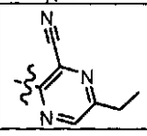
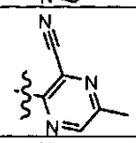
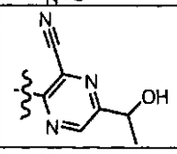
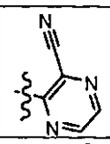
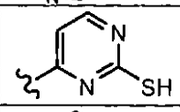
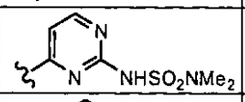
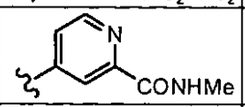
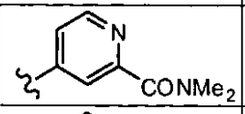
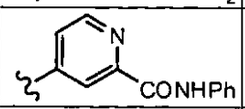
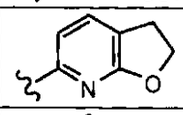
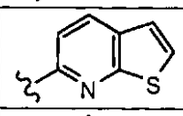
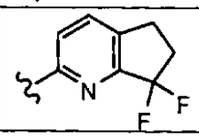
Ejemplo No.	R=	Forma de sal	Condiciones del ensayo	IC50 PARA JAK1 (nM)	Relación entre las IC50 de JAK2/JAK1
67		TFA	1 mM	+	5,6
68		TFA	1 mM	+	8,2
69		TFA	1 mM	+	6,5
73		TFA	1 mM	+	1,7
74		-	1 mM	+	6,2
75		-	1 mM	+	4,6
76		-	1 mM	+	51,1
77		-	1 mM	+	39,1
78		-	1 mM	+	32,1
79		-	1 mM	+	20,0
82		-	1 mM	+	6,7
84		TFA	1 mM	+	11,5

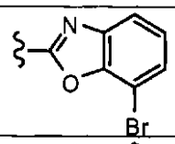
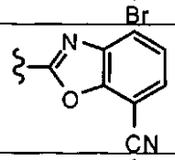
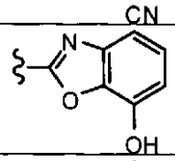
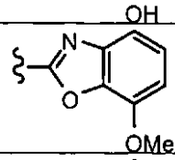
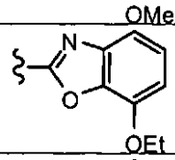
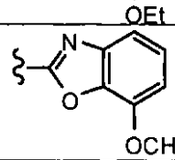
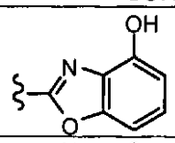
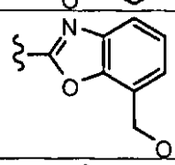
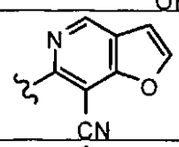
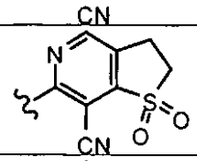
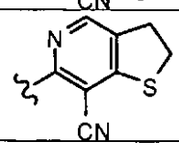
Ejemplo No.	R=	Forma de sal	Condiciones del ensayo	IC50 PARA JAK1 (nM)	Relación entre las IC50 de JAK2/JAK1
87		2TFA	1 mM	+	8,1
88		2TFA	1 mM	+	40,0
89		TFA	1 mM	+	3,1
90		TFA	1 mM	+	4,3
91A		2TFA	1 mM	+	6,9
91B		2TFA	1 mM	+	7,0
92		TFA	1 mM	+	>12,5
93		TFA	1 mM	+	5,3
94		TFA	1 mM	+	17,9
95		2TFA	1 mM	+	16,4
96		3TFA	1 mM	+	16,3
98		TFA	1 mM	+	>9,1
99		TFA	1 mM	+	7,6

Ejemplo No.	R=	Forma de sal	Condiciones del ensayo	IC50 PARA JAK1 (nM)	Relación entre las IC50 de JAK2/JAK1
100		2TFA	1 mM	+	>7,4
101		1,5TFA	1 mM	+	4,0
104		TFA	1 mM	+	5,9
105		TFA	1 mM	+	3,0
106		TFA	1 mM	+	12,6
107		TFA	1 mM	+	4,8
108		TFA	1 mM	+	5,7
109		TFA	1 mM	+	5,0
102		TFA	1 mM	+	12,8
103		TFA	1 mM	+	22,8

Ejemplo No.	R=	Forma de sal	Condiciones del ensayo	IC50 PARA JAK1 (nM)	Relación entre las IC50 de JAK2/JAK1
110		TFA	1 mM	+	17,6
111		TFA	1 mM	+	37,6
112		-	1 mM	+	35,7
116		TFA	1 mM	+	6,0
122		TFA	1 mM	+	188,0
123		TFA	1 mM	+	>16,7
124		TFA	1 mM	+	>10,5
125		TFA	1 mM	+	132,5
127		TFA	1 mM	+	11,0
128		TFA	1 mM	+	4,7
129		TFA	1 mM	+	5,9

Ejemplo No.	R=	Forma de sal	Condiciones del ensayo	IC50 PARA JAK1 (nM)	Relación entre las IC50 de JAK2/JAK1
130		TFA	1 mM	+	14,8
131		TFA	1 mM	+	8,1
133		TFA	1 mM	++	3
134		TFA	1 mM	+	17
136		TFA	1 mM	+	>5
138		TFA	1 mM	+	17,5
139		TFA	1 mM	+	10,7
140		TFA	1 mM	+	17,4
141		TFA	1 mM	+	16,2
142		TFA	1 mM	+	14,2

Ejemplo No.	R=	Forma de sal	Condiciones del ensayo	IC50 PARA JAK1 (nM)	Relación entre las IC50 de JAK2/JAK1
143		TFA	1 mM	+	>4,5
144		TFA	1 mM	+	>6,9
145		TFA	1 mM	+	>11,1
146		TFA	1 mM	+	>4,8
147		TFA	1 mM	+	3,3
150		-	1 mM	+	3,2
151		-	1 mM	+	12,5
152		-	1 mM	+	6,7
153		-	1 mM	+	>11,1
154		-	1 mM	+	>11,8
155		-	1 mM	++	5,3
156		-	1 mM	+	8,0
157		2 TFA	1 mM	+	>5,3

Ejemplo No.	R=	Forma de sal	Condiciones del ensayo	IC50 PARA JAK1 (nM)	Relación entre las IC50 de JAK2/JAK1
159		TFA	1 mM	+	12,9
160		-	1 mM	+	>11,4
161		-	1 mM	+	24,7
162		-	1 mM	+	7,7
163		-	1 mM	+	3,3
164		-	1 mM	+	10,9
165		-	1 mM	+	7,1
166		-	1 mM	+	>8,7
169		-	1 mM	+	>13,3
172		-	1 mM	+	20,0
173		-	1 mM	+	>27,3

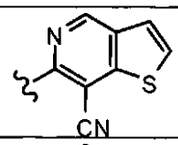
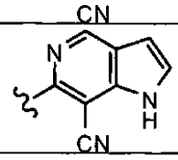
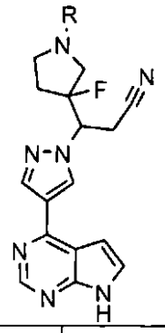
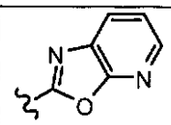
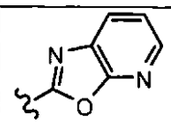
Ejemplo No.	R=	Forma de sal	Condiciones del ensayo	IC50 PARA JAK1 (nM)	Relación entre las IC50 de JAK2/JAK1
175		-	1 mM	+	15,4
177		-	1 mM	+	>5,4

Tabla B



Ejemplo Nº	R=	Forma de sal	Condiciones del ensayo	IC50 PARA JAK1 (nM)	Relación entre las IC50 de JAK2/JAK1
31, paso 4a, enantiómero 1		-	1 mM	++	5,6
31, paso 4a, enantiómero 2		-	1 mM	++	5,1

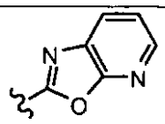
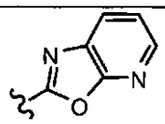
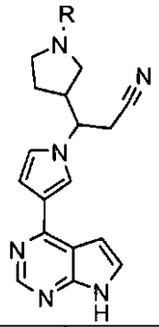
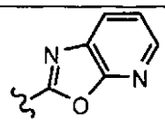
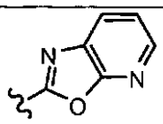
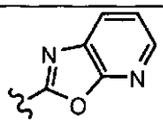
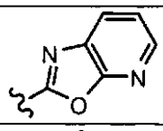
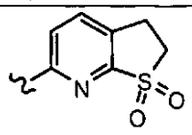
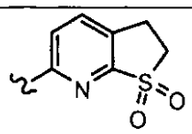
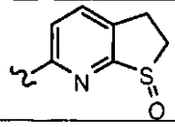
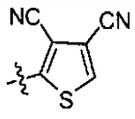
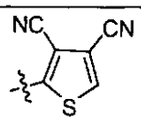
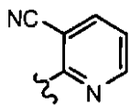
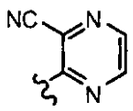
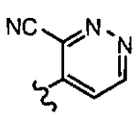
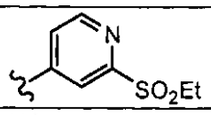
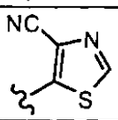
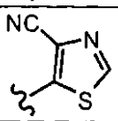
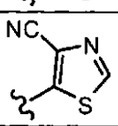
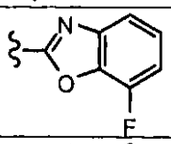
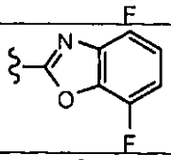
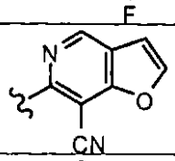
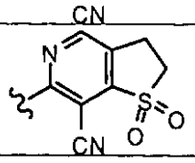
Ejemplo Nº	R=	Forma de sal	Condiciones del ensayo	IC50 PARA JAK1 (nM)	Relación entre las IC50 de JAK2/JAK1
31, paso 4b, enantiómero 1		-	1 mM	+++	>2,5
31, paso 4b, enantiómero 2		-	1 mM	+++	0,8

Tabla C



Ejemplo Nº	R=	Forma de sal	Condiciones del ensayo	IC50 PARA JAK1 (nM)	Relación entre las IC50 de JAK2/JAK1
32, paso 2a, enantiómero 1		-	Km	+	3,7

Ejemplo Nº	R=	Forma de sal	Condiciones del ensayo	IC50 PARA JAK1 (nM)	Relación entre las IC50 de JAK2/JAK1
32, paso 2a, enantiómero 2		-	Km	+	5,7
32, paso 2b (racemate)		-	Km	++	0,2
33		H_3PO_4	1 mM	+	34
34, enantiómero 1		-	1 mM	+	5,6
34, enantiómero 2		-	1 mM	+	13,8
35		-	1 mM	+	4,2
81 enantiómero 1		-	1 mM	+	40,0
81 enantiómero 2		-	1 mM	+	8,1

Ejemplo Nº	R=	Forma de sal	Condiciones del ensayo	IC50 PARA JAK1 (nM)	Relación entre las IC50 de JAK2/JAK1
114, enantiómero 1		TFA	1 mM	+	4,9
115, enantiómero 1		TFA	1 mM	+	9,3
113, (racemate)		TFA	1 mM	+	8,7
148-rac		-	1 mM	+	4,0
149-rac		-	1 mM	+	14,5
149-1		-	1 mM	+	9,9
149-2		-	1 mM	+	4,5
158-1		-	1 mM	+	22,5
158-2		-	1 mM	+	19,0
170-rac		-	1 mM	+	4,5
171-rac		-	1 mM	+	21,9

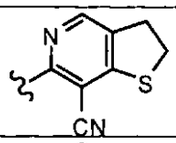
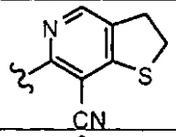
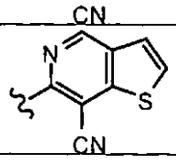
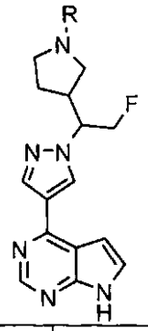
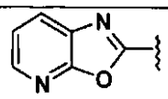
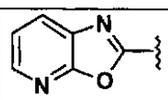
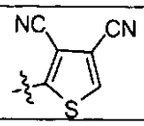
Ejemplo Nº	R=	Forma de sal	Condiciones del ensayo	IC50 PARA JAK1 (nM)	Relación entre las IC50 de JAK2/JAK1
174-1		-	1 mM	+	28,5
174-2		-	1 mM	+	11,1
176-rac		-	1 mM	+	53,3

Tabla D



Ejemplo Nº	R=	Forma de sal	Condiciones del ensayo	IC50 PARA JAK1 (nM)	Relación entre las IC50 de JAK2/JAK1
70 (3S-enantiomer)		H_3PO_4	1 mM	+	15
71 (3R-enantiomer)		H_3PO_4	1 mM	+	5,9
80		-	1 mM	+	12,1

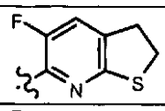
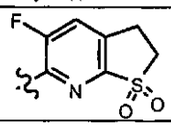
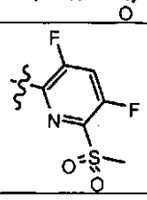
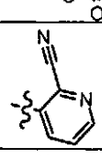
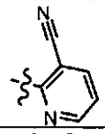
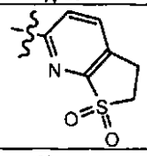
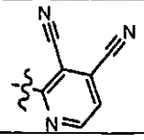
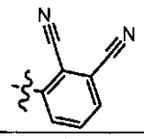
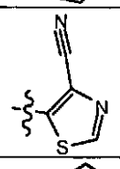
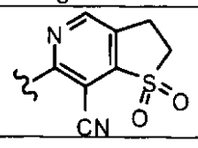
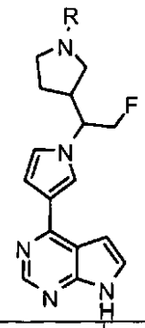
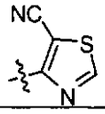
Ejemplo Nº	R=	Forma de sal	Condiciones del ensayo	IC50 PARA JAK1 (nM)	Relación entre las IC50 de JAK2/JAK1
85		2TFA	1 mM	+	5,3
86		4TFA	1 mM	+	13,0
132		TFA	1 mM	+	8,9
117		TFA	1 mM	+	3,7
118		TFA	1 mM	+	2,8
119		TFA	1 mM	+	7,6
120		TFA	1 mM	+	3,5
121		TFA	1 mM	+	4,4
126		TFA	1 mM	+	5,9
178		-	1 mM	+	31,8

Tabla E



Ejemplo Nº	R=	Forma de sal	Condiciones del ensayo	IC50 PARA JAK1 (nM)	Relación entre las IC50 de JAK2/JAK 1
83		-	1 mM	+	11,3

Ejemplo B Ensayos celulares

Pueden sembrarse líneas de células cancerosas dependientes de citoquinas, y por consiguiente, de la transducción de señales JAK/STAT, para desarollarlas, a razón de 6000 células por cavidad (formato de placa de 96 cavidades) en RPMI 1640, con 10% de bases libres y 1 ng/ml de la citoquina apropiada. Los compuestos pueden agregarse a las células en DMSO/medio (con una concentración final de 0,2% de DMSO), y se incubó por 72 horas a 37°C, con 5% de CO_2. El efecto del compuesto sobre la viabilidad celular se evalúa usando el ensayo de viabilidad celular por luminiscencia CellTiter–Glo (Promega), seguido por una cuantificación TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA). Los potenciales efectos fuera del blanco de los compuestos se miden en paralelo, usando una línea de células no dirigidas por JAK, con la misma lectura de análisis. Todos los experimentos se realizan por duplicado, típicamente.

Las líneas celulares anteriores también pueden usarse para examinar los efectos de los compuestos sobre la fosforilación de quinasas JAK o sustratos río abajo potenciales, tales como proteínas STAT, Akt, Shp2 o Erk. Estos

experimentos pueden llevarse a cabo después de una privación de citoquina durante la noche, seguida por una incubación previa breve con el compuesto (2 horas o menos) y una estimulación con citoquina de aproximadamente 1 hora o menos. Luego se extraen las proteínas a partir de las células, y se las analizan con procedimientos familiares para aquellos versados en la técnica, incluyendo Wéstern blot o ELISA, usando anticuerpos que permiten diferenciar las proteínas fosforiladas y totales. Estos experimentos pueden usar células normales o cancerosas para investigar la actividad de los compuestos sobre la biología de las células tumorales sobrevivientes, o sobre los mediadores de enfermedades inflamatorias. Por ejemplo, respecto de este último, es posible usar citoquinas tales como IL–6, IL–12, IL–23 o IFN para estimular la activación de JAK, lo que resulta en la fosforilación de la o las proteínas STAT, y potencialmente en perfiles de transcripción (evaluados con tecnología de series o qPCR) o producción y/o secreción de proteínas, tales como IL–17. Es posible medir la capacidad de los compuestos de inhibir estos efectos mediados por citoquinas usando procedimientos conocidos por aquellos versados en la técnica.

Los compuestos de la presente documentación también pueden evaluarse en modelos celulares diseñados para evaluar su potencia y su actividad contra JAK mutantes, por ejemplo, la mutación JAK2V617F hallada en trastornos proliferativos mieloides. En estos experimentos comúnmente se usan células dependientes de citoquinas de linaje hematológico (por ejemplo, BaF/3) en las que se expresan quinasas JAK tipo salvaje o mutante en forma ectópica (James, C., et al. Nature 434:1144–1148; Staerk, J., et al. JBC 280:41893–41899). Los puntos terminales incluyen los efectos de los compuestos sobre la supervivencia y la proliferación celular, y las proteínas JAK, STAT, Akt o Erk fosforiladas.

En algunos compuestos de la presente documentación se ha evaluado o puede evaluarse la capacidad de inhibir la proliferación de las células T. Este ensayo puede considerarse como un ensayo de proliferación dirigido por una segunda (es decir, JAK), y también como un ensayo simple para determinar la

supresión inmune o inhibición de la activación inmune. A continuación se detalla brevemente cómo pueden efectuarse estos experimentos. Se preparan sangres mononucleares de sangre periférica (PBMC) a partir de muestras de sangre humana completa, usando un método de separación de Ficoll Hypaque, y pueden obtenerse células T (fracción 2000) a partir de PBMC por elutriación. Es posible mantener células T humanas recientemente aisladas en medio de cultivo (RPMI 1640 suplementado con 10% de suero fetal bovino, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina) a una densidad de 2 x 106 células/ml, a 37°C por hasta 2 días. Para los análisis de proliferación celular estimulada por IL–2, primero se tratan células T con fitohemaglutinina (PHA) a una concentración final de 10 µg/ml por 72 horas. Después de lavar una vez con PBS, se plaquean 6000 células/cavidad en placas de 96 cavidades, y se las trata con los compuestos a distintas concentraciones en el medio de cultivo, en presencia de 100 U/ml IL–2 de humana (ProSpec–Tany TechnoGene; Rehovot, Israel). Las placas se incuban a 37°C por 72 horas, y el índice de proliferación se evalúa usando reactivos de luminiscencia CellTiter–Glo de acuerdo con el protocolo sugerido por el fabricante (Promega; Madison, WI).

Ejemplo C Eficacia antitumoral in vivo

Los compuestos en la presente pueden evaluarse en modelos de xenoinjertos de tumores humanos en ratones con el sistema inmune comprometido. Por ejemplo, es posible usar una variante tumorigénica de la línea de células de plasmacitoma INA–6 para inocular ratones SCID por vía subcutánea (Burger, R., et al. Hematol J. 2:42–53, 2001). Luego pueden dividirse los animales afectados por tumores en grupos tratados con droga o vehículo, y pueden administrársele distintas dosis de compuestos a través de cualquiera de las rutas usuales, incluyendo oral, i.p. o infusión continua, usando bombas implantables. Se sigue el crecimiento tumoral con el correr del tiempo usando calibres. Además, es posible obtener muestras de los tumores en cualquier momento, una vez comenzado el tratamiento, para efectuar un análisis como se describió

previamente (Ejemplo B), con el fin de evaluar los efectos del compuesto sobre la actividad de JAK y las vías de señalización río abajo. Además, es posible evaluar la selectividad de los uno o más compuestos usando modelos de xenoinjertos de tumores dirigidos por otras quinasas conocidas (por ejemplo, Bcr–Abl), tales como el modelo del tumor K562.

Ejemplo D Prueba de respuesta a la hipersensibilidad demorada de contacto con piel murina

También es posible evaluar la eficacia de los compuestos de la presente documentación (de la inhibición de blancos JAK) en un modelo de prueba de hipersensibilidad demorada de contacto con piel murina dirigida por células T. Se considera que la respuesta de hipersensibilidad demorada de contacto con piel murina (DTH) es un modelo válido dermatitis de contacto clínica y de otros trastornos inmunes de la piel mediados por linfocitos T, tales como la psoriasis (Inmunol Today. Enero de 1998; 19(1):37–44). La DTH murina comparte diversas características con la psoriasis, incluyendo la infiltración inmune, el incremento adjunto de las citoquinas inflamatorias y la hiperproliferación de queratinocitos. Además, muchas clases de agentes que son eficaces para tratar la psoriasis en el ámbito clínico también son inhibidores efectivos de la respuesta de DTH en ratones (Agents Actions. Enero de 1993; 38(1–2):116–21).

Los días 0 y 1, se sensibilizan ratones Balb/c con una aplicación tópica del antígeno, 2,4,dinitro–fluorobenceno (base DNFree), sobre su abdomen afeitado. El día 5, se mide el grosor de las orejas usando un micrómetro de ingeniero. Esta medición se registra y se usa como línea basal. Luego se atacan ambas orejas de los animales con una aplicación tópica de base DNFree en un total de 20 µL (10 µL en la pinna interna y 10 µL en la pinna externa), a una concentración de 0,2%. Las orejas se miden nuevamente entre veinticuatro y setenta y dos horas después del ataque. El tratamiento con los compuestos de prueba se administró durante las fases de sensibilización y ataque (día –1 a día 7), o antes y durante la fase de ataque (comúnmente entre la tarde del día 4 y el día 7). El tratamiento con los

compuestos de prueba (a distintas concentraciones) se administró en forma sistémica o tópica (aplicación tópica del tratamiento a las orejas). Las eficacias de los compuestos de prueba son indicadas por una reducción en la hinchazón de las orejas, en comparación con la situación sin el tratamiento. Los compuestos que causan una reducción de 20% o más se consideraron eficaces. En algunos experimentos, los ratones se atacan, pero no se sensibilizan (control negativo).

Es posible confirmar el efecto de inhibición (activación de la inhibición de las vías Jak–STAT) de los compuestos de prueba con un análisis inmunohistoquímico. La activación de la o las vías Jak–STAT resulta en la formación y la translocación de factores de transcripción funcionales. Además, el influjo de células inmunes y la mayor proliferación de queratinocitos también debería proporcionar cambios únicos en el perfil de expresión en la oreja, que podrían investigarse y cuantificarse. Las secciones de la oreja fijadas con formalina y embebidas en parafina (obtenidas después de la fase de ataque en el modelo de DTH) se someten a un análisis inmunohistoquímico, usando un anticuerpo que interactúa específicamente con STAT3 fosforilado (clon 58E12, Cell Signaling Technologies). Las orejas de los ratones se tratan con compuestos de prueba, vehículo o dexametasona (un tratamiento para la psoriasis de eficacia clínica), o sin tratamiento alguno, en el modelo de DTH, para realizar comparaciones. Los compuestos de prueba y la dexametasona pueden producir cambios similares en la transcripción, en términos tanto cualitativos como cuantitativos, y los compuestos de prueba y la dexametasona pueden reducir la cantidad de células en infiltración. La administración sistémica y tópica de los compuestos de prueba puede producir efectos de inhibición, es decir, puede reducir la cantidad de células en infiltración y la inhibición de los cambios de la transcripción.

Ejemplo E Actividad anti–inflamatoria in vivo

Los compuestos de la presente documentación pueden evaluarse en modelos en roedores o en animales distintos de roedores, diseñados para replicar

una respuesta inflamatoria simple o compleja. Por ejemplo, es posible usar modelos de artritis en roedores para evaluar el potencial terapéutico de los compuestos, dosificados en forma preventiva o terapéutica. Estos modelos incluyen, sin limitaciones, la artritis inducida por colágeno en ratón o rata, la artritis inducida por coadyuvantes en rata, y la artritis inducida por anticuerpos contra el colágeno. También pueden usarse enfermedades autoinmunes, incluyendo, sin limitaciones, esclerosis múltiple, diabetes mellitus tipo I, uveoretinitis, tiroditis, miastenia grave, nefropatías relacionadas con inmunoglobulina, miocarditis, sensibilización de las vías aéreas (asma), lupus o colitis, para evaluar el potencial terapéutico de los compuestos de la presente documentación. Estos modelos están bien establecidos en la comunidad de investigación, y son conocidos por aquellos versados en la técnica (Current Protocols in Immnology, Vol. 3., Coligan, J.E. et al, Wiley Press.; Methods in Molecular Biology: Vol. 225, Inflammation Protocols., Winyard, P.G. y Willoughby, D.A., Humana Press, 2003.).

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

Los agentes pueden evaluarse en uno o más modelos preclínicos de ojo seco conocidos por aquellos versados en la técnica incluyendo, pero en un sentido no limitativo, el modelo de glándula lagrimal con concanavalina A (ConA) en conejo, el modelo con escopolamina en ratón (subcutáena o transdérmica), el modelo de glándula lagrimal con *C. botulinumn* en ratón, o cualquiera de un gran número de modelos autoinmunes espontáneos en roedores que dan como resultado una disfunción de las glándulas oculares (por ejemplo NOD-SCID, MRL/lpr o NZB/NZW) (Barabino et al., *Experimental Eye Research* 2004, 79, 613-621 y Schrader et al., *Developmental Opthalmology*, Karger 2008, 41, 298-312, cada una de las cuales se incorpora por completo en la presente a modo de referencia). Los objetivos de estos modelos pueden incluir la histopatología de las glándulas oculares y los ojos (córnea, etc.) y posiblemente la prueba clásica de Schirmer o versiones modificadas de la misma (Barabino et al.) que miden la

producción de lágrimas. La actividad puede evaluarse con la dosificación por múltiples rutas de administración (por ejemplo sistémica o tópica) que puede comenzar antes o después que exista una enfermedad mensurable.

Los agentes pueden evaluarse en uno o más modelos preclínicos de uveítis conocidos por aquellos versados en la técnica. Incluyen, pero en un sentido no limitativo, los modelos de uveítis autoinmune experimental (EAU) y de uveítis inducida por endotoxinas (EIU). Los experimentos de EAU pueden realizarse con conejos, ratas o ratones, y pueden comprender una inmunización pasiva o activa. Por ejemplo, puede usarse cualquiera de numerosos antígenos retinales para sensibilizar los animales a un inmunógeno relevante después de lo cual puede someterse a los animales a pruebas oculares con el mismo antígeno. El modelo EIU es más agudo y comprende la administración local o sistémica de lipopolisacáridos a dosis subletales. Los objetivos para ambos modelos EIU y EAU pueden incluir un examen fundoscópico, histopatología entre otros. Estos modelos fueron revisados por Smith et al., (*Immunology and Cell Biology* 1998, 76, 497-512, que se incorpora por completo en la presente a modo de referencia). La actividad se evalúa con la dosificación por múltiples rutas de administración (por ejemplo sistémica o tópica) que puede comenzar antes o después que exista una enfermedad mensurable. En algunos de los modelos enumerados previamente también hay desarrollo de escleritis/epiescleritis, corioditis, ciclitis o iritis y por ello son de utilidad en la investigación de la actividad potencial de los compuestos para el tratamiento terapéutico de estas enfermedades.

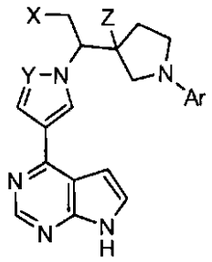
Los agentes también pueden evaluarse en uno o más modelos preclínicos de conjuntivitis conocidos por aquellos versados en la técnica. Incluyen, pero en un sentido no limitativo, modelos en roedores que emplean cobayos, ratas o ratones. Los modelos en cobayos incluyen los que emplean inmunización activa o pasiva y/o protocolos de pruebas inmunes con antígenos, tales como ovalbúmina o ambrosía (revisado en Groneberg, D.A., et al., *Allergy* 2003, 58, 1101-1113, que se incorpora por completo en la presente a modo de referencia). Los modelos de

rata y ratón son similares en cuanto al diseño general a los de cobayos (también revisado por Groneberg). La actividad puede evaluarse con la dosificación por múltiples rutas de administración (por ejemplo sistémica o tópica) que puede comenzar antes o después que exista una enfermedad mensurable. Los objetivos para dichos estudios pueden incluir, por ejemplo, análisis histológicos, inmunológicos, bioquímicos o moleculares de los tejidos oculares, tal como la conjuntiva.

Se han descripto diversas formas de realización de la invención. Aun así, ha de comprenderse que será posible realizar diversas modificaciones sin apartarse del espíritu y el alcance de la invención. Cada una de las referencias que se mencionan en la presente, incluyendo las patentes, las solicitudes de patentes y la literatura no patentaria, se incorpora en la presente a modo de referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de Fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo; donde:

X es ciano o halógeno;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilo fluorado, o flúor;

Ar es C_{6-14} arilo, C_{1-14} heteroarilo, C_{7-14} cicloalquilarilo fusionado, C_{6-14} heterocicloalquilarilo fusionado, C_{2-14} cicloalquilheteroarilo fusionado, o C_{2-14} heterocicloalquilheteroarilo fusionado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-14} cicloalquilo, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-14} heterocicloalquilo, C_{2-14} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{6-14} arilo, C_{6-14} aril-C_{1-4}-alquilo, C_{1-13} heteroarilo, C_{1-13} heteroaril-C_{1-4}-alquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)NR^eR^f$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^cC(=O)R^d$, $-NR^cC(=O)OR^d$, $-NR^cC(=O)NR^d$, $-NR^cS(=O)_2R^d$, y $-NR^bS(=O)_2NR^eR^f$; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, y C_{2-6} alquinilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{1a} seleccionados en forma independiente; y donde dicho C_{3-14} cicloalquilo, C_{3-14} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-14} heterocicloalquilo, C_{2-14} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{6-14} arilo, C_{6-14} aril-C_{1-4}-alquilo, C_{1-13} heteroarilo, y

C_{1-13} heteroaril-C_{1-4}-alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{2a} seleccionados en forma independiente;

cada R^{1a} se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, amino, C_{1-4} alquilamino, di-C_{1-4}-alquilamino, C_{1-4} alquilcarbonilo, carboxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-4}-alquilcarbonilamino, di-C_{1-4}-alquilcarbonilamino, C_{1-4}-alcoxicarbonilamino, C_{1-4}-alcoxicarbonil-(C_{1-4} alquil)amino, carbamilo, C_{1-4} alquilcarbamilo, y di-C_{1-4}-alquilcarbamilo;

cada R^{2a} se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, amino, C_{1-4} alquilamino, di-C_{1-4}-alquilamino, C_{1-4} alquilcarbonilo, carboxi, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-4}-alquilcarbonilamino, di-C_{1-4}-alquilcarbonilamino, C_{1-4}-alcoxicarbonilamino, C_{1-4}-alcoxicarbonil-(C_{1-4} alquil)amino, carbamilo, C_{1-4} alquilcarbamilo, y di-C_{1-4}-alquilcarbamilo;

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-7} heteroarilo, y C_{1-7} heteroaril-C_{1-4}-alquilo; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, y C_{2-6} alquinilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^x seleccionados en forma independiente; y donde dicho C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-7} heteroarilo, y C_{1-7} heteroaril-C_{1-4}-alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^y seleccionados en forma independiente;

o cualquiera de R^c y R^d, junto con la unidad a la cual están unidos, pueden formar un anillo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros, donde dicho anillo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos

seleccionados en forma independiente entre hidroxilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino;

o cualquiera de R^e y R^f, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heteroarilo o heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, donde dicho anillo heterocicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados en forma independiente entre hidroxilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino;

cada R^x se selecciona en forma independiente entre hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino; y

cada R^y se selecciona en forma independiente entre hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino;

siempre que no se exceda la valencia de cada átomo en las unidades opcionalmente sustituidas.

2. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE Y es N.

3. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE Y es CH.

4. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE X es ciano.

5. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE X es cloro o flúor.

6. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE X es flúor.

7. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE Z es hidrógeno.

8. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE Z es flúor.

9. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE Ar se selecciona entre fenilo, C_{1-6} heteroarilo monocíclico, C_{1-9} heteroarilo bicíclico, C_{7-14} cicloalquilarilo bicíclico fusionado, C_{6-14} heterocicloalquilarilo bicíclico fusionado, C_{2-14} cicloalquilheteroarilo bicíclico fusionado, y C_{2-14} heterocicloalquilheteroarilo bicíclico fusionado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente.

10. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE Ar se selecciona entre fenilo, C_{1-6} heteroarilo monocíclico, C_{1-9} heteroarilo bicíclico, y C_{2-14} heterocicloalquilheteroarilo bicíclico fusionado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente.

11. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE Ar es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente.

12. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO

PORQUE Ar es C_{1-6} heteroarilo monocíclico, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente.

13. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE Ar es C_{1-9} heteroarilo bicíclico, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente.

14. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE Ar es C_{2-14} heterocicloalquilheteroarilo bicíclico fusionado, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente.

15. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE Ar es C_{2-14} cicloalquilheteroarilo bicíclico fusionado, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente.

16. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE Ar se selecciona entre fenilo, un anillo tiazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo pirazina, un anillo benzo[d]oxazol, un anillo oxazolo[4,5-c]piridina, un anillo oxazolo[5,4-b]piridina, un anillo oxazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, un anillo 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo quinazolina, un anillo quinolina, y un anillo quinoxalina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente.

17. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE Ar se selecciona entre fenilo, un anillo tiazol, un anillo piridina, un

anillo pirimidina, un anillo pirazina, un anillo benzo[d]oxazol, un anillo oxazolo[4,5-c]piridina, un anillo oxazolo[5,4-b]piridina, un anillo oxazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, un anillo 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo quinazolina, un anillo quinolina, un anillo pirrolo[2,3-b]piridina, un anillo oxazolo[4,5-b]piridina, un anillo 3-oxo-3,4-dihidropirazina, y un anillo quinoxalina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente.

18. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE Ar se selecciona entre fenilo, un anillo tiazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo pirazina, un anillo benzo[d]oxazol, un anillo oxazolo[4,5-c]piridina, un anillo oxazolo[5,4-b]piridina, un anillo oxazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, un anillo 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo quinazolina, un anillo quinolina, un anillo pirrolo[2,3-b]piridina, un anillo oxazolo[4,5-b]piridina, un anillo 3-oxo-3,4-dihidropirazina, un anillo quinoxalina, un anillo oxazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo tieno[3,2-b]piridina, un anillo tieno[2,3-c]piridina, un anillo tiofeno, un anillo tiazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo tieno[2,3-b]piridina, un anillo 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina, un anillo 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina, un anillo furo[3,2-c]piridina, un anillo 2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridina, un anillo S-oxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridina, un anillo S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridina, un anillo tieno[3,2-c]piridina, y un anillo 1H-pirrolo[3,2-c]piridina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente.

19. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO

PORQUE Ar se selecciona entre 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, y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente.

20. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE Ar se selecciona entre 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, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente.

21. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE Ar se selecciona entre 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, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente.

22. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-6} heterocicloalquilo, C_{2-6} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-6} heteroarilo, C_{1-6} heteroaril-C_{1-4}-alquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)NR^eR^f$, , $-NR^eR^f$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-NR^cC(=O)R^d$, y $-NR^cC(=O)OR^d$; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, y C_{2-6} alquinilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{1a} seleccionados en forma independiente; donde dicho C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-6} heterocicloalquilo, C_{2-6} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-6} heteroarilo, y C_{1-6} heteroaril-C_{1-4}-alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{2a} seleccionados en forma independiente.

23. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^eR^f$, y $-NR^cC(=O)R^d$.

24. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE cada R^1 se selecciona en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, y $-NR^eR^f$.

25. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE cada R^1 se selecciona en forma independiente entre flúor, bromo, cloro, ciano, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi, isopropilamino, dimetilamino, metiltio, metilsulfinilo, y metilsulfonilo.

26. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-7} heteroarilo, y C_{1-7} heteroaril-C_{1-4}-alquilo.

27. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, fenilo, y C_{1-7} heteroarilo.

28. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, y C_{1-6} haloalquilo.

29. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H y C_{1-6} alquilo.

30. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE cada R^{1a} se selecciona en forma independiente entre flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino; y

cada R^{2a} se selecciona en forma independiente entre flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino.

31. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE :

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre fenilo, C_{1-6} heteroarilo monocíclico, C_{1-9} heteroarilo bicíclico, C_{7-14} cicloalquilarilo bicíclico fusionado, C_{6-14} heterocicloalquilarilo bicíclico fusionado, C_{2-14} cicloalquilheteroarilo bicíclico fusionado, y C_{2-14} heterocicloalquilheteroarilo bicíclico fusionado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-6} heterocicloalquilo, C_{2-6} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-6} heteroarilo, C_{1-6} heteroaril-C_{1-4}-alquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-NR^cC(=O)R^d$, y $-NR^cC(=O)OR^d$; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, y C_{2-6} alquinilo están cada uno

opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{1a} seleccionados en forma independiente; donde dicho C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-6} heterocicloalquilo, C_{2-6} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-6} heteroarilo, y C_{1-6} heteroaril-C_{1-4}-alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{2a} seleccionados en forma independiente;

cada R^{1a} se selecciona en forma independiente entre flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino;

cada R^{2a} se selecciona en forma independiente entre flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino;

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-7} heteroarilo, y C_{1-7} heteroaril-C_{1-4}-alquilo; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, y C_{2-6} alquinilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^x seleccionados en forma independiente; y donde dicho C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-7} heteroarilo, y C_{1-7} heteroaril-C_{1-4}-alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^y seleccionados en forma independiente;

cada R^x se selecciona en forma independiente entre hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino; y

cada R^y se selecciona en forma independiente entre hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino.

40

32. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE :

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre fenilo, C_{1-6} heteroarilo monocíclico, C_{1-9} heteroarilo bicíclico, C_{7-14} cicloalquilarilo bicíclico fusionado, C_{6-14} heterocicloalquilarilo bicíclico fusionado, C_{2-14} cicloalquilheteroarilo bicíclico fusionado, C_{2-14} cicloalquilheteroarilo bicíclico fusionado, y C_{2-14} heterocicloalquilheteroarilo bicíclico fusionado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-6} heterocicloalquilo, C_{2-6} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-6} heteroarilo, C_{1-6} heteroaril-C_{1-4}-alquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-NR^cC(=O)R^d$, y $-NR^cC(=O)OR^d$; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, y C_{2-6} alquinilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{1a} seleccionados en forma independiente; donde dicho C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-6} heterocicloalquilo, C_{2-6} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-6} heteroarilo, y C_{1-6} heteroaril-C_{1-4}-alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{2a} seleccionados en forma independiente;

cada R^{1a} se selecciona en forma independiente entre flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino;

cada R^{2a} se selecciona en forma independiente entre flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4}

haloalcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino;

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-7} heteroarilo, y C_{1-7} heteroaril-C_{1-4}-alquilo; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, y C_{2-6} alquinilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^x seleccionados en forma independiente; y donde dicho C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-7} heteroarilo, y C_{1-7} heteroaril-C_{1-4}-alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^y seleccionados en forma independiente;

cada R^x se selecciona en forma independiente entre hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino; y

cada R^y se selecciona en forma independiente entre hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino.

33. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE :

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre fenilo, C_{1-6} heteroarilo monocíclico, C_{1-9} heteroarilo bicíclico, y C_{2-14} heterocicloalquilheteroarilo bicíclico fusionado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo,

C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-6} heterocicloalquilo, C_{2-6} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-6} heteroarilo, C_{1-6} heteroaril-C_{1-4}-alquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-NR^cC(=O)R^d$, y $-NR^cC(=O)OR^d$; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, y C_{2-6} alquinilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{1a} seleccionados en forma independiente; donde dicho C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-6} heterocicloalquilo, C_{2-6} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-6} heteroarilo, y C_{1-6} heteroaril-C_{1-4}-alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^{2a} seleccionados en forma independiente;

cada R^{1a} se selecciona en forma independiente entre flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino;

cada R^{2a} se selecciona en forma independiente entre flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino;

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-7} heteroarilo, y C_{1-7} heteroaril-C_{1-4}-alquilo; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, y C_{2-6} alquinilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^x seleccionados en forma independiente; y donde dicho C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-7} heteroarilo, y C_{1-7} heteroaril-C_{1-4}-alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^y seleccionados en forma independiente;

cada R^x se selecciona en forma independiente entre hidroxilo, C_{1-4} alcoxi, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino; y

cada R^y se selecciona en forma independiente entre hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, amino, C_{1-4} alquilamino, y di-C_{1-4}-alquilamino.

34. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre fenilo, C_{1-6} heteroarilo monocíclico, C_{1-9} heteroarilo bicíclico, C_{2-14} cicloalquilheteroarilo bicíclico fusionado, y C_{2-14} heterocicloalquilheteroarilo bicíclico fusionado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^eR^f$, y $-NR^cC(=O)R^d$;

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-7} heteroarilo, y C_{1-7} heteroaril-C_{1-4}-alquilo.

35. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, donde:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre fenilo, C_{1-6} heteroarilo monocíclico, C_{1-9} heteroarilo bicíclico, y C_{2-14} heterocicloalquilheteroarilo bicíclico fusionado; cada uno de los

cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)NR^eR^f$, , $-NR^eR^f$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^eR^f$, y $-NR^cC(=O)R^d$;

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil-C_{1-4}-alquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquil-C_{1-4}-alquilo, fenilo, fenil-C_{1-4}-alquilo, C_{1-7} heteroarilo, y C_{1-7} heteroaril-C_{1-4}-alquilo.

36. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE :

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre fenilo, un anillo tiazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo pirazina, un anillo benzo[d]oxazol, un anillo oxazolo[4,5-c]piridina, un anillo oxazolo[5,4-b]piridina, un anillo oxazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, un anillo 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo quinazolina, un anillo quinolina, y un anillo quinoxalina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)NR^eR^f$, , $-NR^eR^f$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^eR^f$, y $-NR^cC(=O)R^d$; y

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, fenilo, y C_{1-7} heteroarilo.

37. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE :

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre fenilo, un anillo tiazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo pirazina, un anillo benzo[d]oxazol, un anillo oxazolo[4,5-c]piridina, un anillo oxazolo[5,4-b]piridina, un anillo oxazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, un anillo 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo quinazolina, un anillo quinolina, un anillo pirrolo[2,3-b]piridina, un anillo oxazolo[4,5-b]piridina, un anillo 3-oxo-3,4-dihidropirazina, y un anillo quinoxalina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)NR^eR^f$, , $-NR^eR^f$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^eR^f$, y $-NR^cC(=O)R^d$; y

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, fenilo, y C_{1-7} heteroarilo.

38. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, donde:

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre fenilo, un anillo tiazol, un anillo piridina, un anillo pirimidina, un anillo pirazina, un anillo benzo[d]oxazol, un anillo oxazolo[4,5-c]piridina, un anillo oxazolo[5,4-b]piridina, un anillo oxazolo[5,4-d]pirimidina, un

anillo 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, un anillo 2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo S-oxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[2,3-b]piridina, un anillo quinazolina, un anillo quinolina, un anillo pirrolo[2,3-b]piridina, un anillo oxazolo[4,5-b]piridina, un anillo 3-oxo-3,4-dihidropirazina, un anillo quinoxalina, un anillo oxazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo tieno[3,2-b]piridina, un anillo tieno[2,3-c]piridina, un anillo tiofeno, un anillo tiazolo[5,4-d]pirimidina, un anillo tieno[2,3-b]piridina, un anillo 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridina, un anillo 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina, un anillo furo[3,2-c]piridina, un anillo 2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridina, un anillo S-oxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridina, un anillo S,S-dioxo-2,3-dihidrotieno[3,2-c]piridina, un anillo tieno[3,2-c]piridina, y un anillo 1H-pirrolo[3,2-c]piridina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)NR^eR^f$, , $-NR^eR^f$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^eR^f$, y $-NR^cC(=O)R^d$; y

cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-7} heterocicloalquilo, fenilo, y C_{1-7} heteroarilo.

39. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE :

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre 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, y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, y $-NR^eR^f$; y

cada R^a, R^b, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, y C_{1-6} haloalquilo.

40. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE :

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre 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, y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, y $-NR^eR^f$; y

cada R^a, R^b, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H y C_{1-6} alquilo.

41. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE :

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre 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, y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, y $-NR^eR^f$; y

cada R^a, R^b, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H y C_{1-6} alquilo.

42. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE :

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre 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, y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, y $-NR^eR^f$; y

cada R^a, R^b, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H y metilo.

43. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE :

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre 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, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, y $-NR^eR^f$; y

cada R^a, R^b, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, y C_{1-6} haloalquilo.

414

44. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE :

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre 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, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, y $-NR^eR^f$; y

cada R^a, R^b, R^e, y R^f se selecciona en forma independiente entre H y C_{1-6} alquilo.

45. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE :

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre 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, y quinoxalin-2-ilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre flúor, bromo, cloro, ciano, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi, isopropilamino, dimetilamino, metiltio, metilsulfinilo, y metilsulfonilo.

46. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE :

X es ciano o flúor;

Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre 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, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre flúor, bromo, cloro, ciano, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi, isopropilamino, dimetilamino, metiltio, metilsulfinilo, y metilsulfonilo.

47. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE :

X es ciano o flúor;

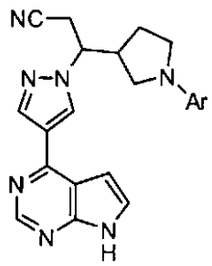
Y es CH o N;

Z es hidrógeno o flúor;

Ar se selecciona entre 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, o 6 grupos R^1 seleccionados en forma independiente;

cada R^1 se selecciona en forma independiente entre flúor, bromo, cloro, ciano, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi, isopropilamino, dimetilamino, metiltio, metilsulfinilo, y metilsulfonilo.

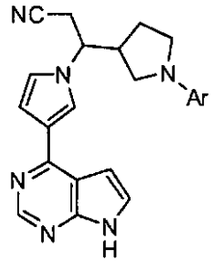
48. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 y 9-47, CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula Ia:



Ia

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

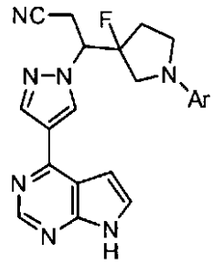
49. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 y 9-47, CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula Ib:



Ib

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

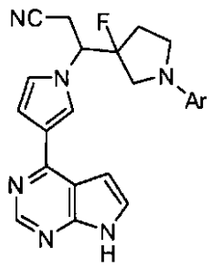
50. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 y 9-47, CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula Ic:



Ic

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

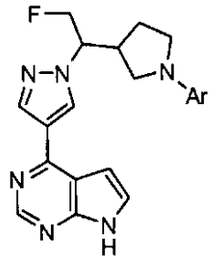
51. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 y 9-47, CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula Id:



Id

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

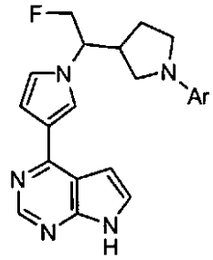
52. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 y 9-47, CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula Ie:



Ie

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

53. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 y 9-47, CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula If:



If

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

54. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE dicho Ar está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos R^1 seleccionados en forma independiente.

55. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO

PORQUE dicho Ar está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R^1 seleccionados en forma independiente.

56. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE dicho Ar está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^1 seleccionados en forma independiente.

57. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto se selecciona entre:

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-ilpirrolidin-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-ilpirrolidin-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-ilpirrolidin-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-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;

3-(1–[1,3]oxazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilpirrolidin-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;

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-(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-(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;

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-ilpirrolidin-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-ilpirrolidin-3-il)-3–[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-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-pirrol-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-pirrol-1-il]propanonitrilo;

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;

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-hidroxiquinoxalin-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;

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;

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;

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;

2-(3-{2-ciano-1–[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)isoftalonitrilo;

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)-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]piridine;

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]piridine; 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,

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

58. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, donde dicho compuesto se selecciona entre:

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-hidroxitiofen-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)tiofen-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)tiofen-3-carbonitrilo;

2-(3-{2-ciano-1–[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]etil}pirrolidin-1-il)tiofen-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)tiofen-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)tiofen-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]pirimidine;

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]pirimidine;

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-ilpirrolidin-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-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)piridazine-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;

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)piridazine-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;

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

fluoroetil)pirrolidin-1-il)piridazine-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-pirrolo[2,3-d]pirimidine;

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;

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-(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-il]propanonitrilo;

3-(1-{3,5-difluoro-6–[(2,2,2-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]pirimidine;

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-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;

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-(hidroximetil)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;

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-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-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-(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;

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;

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-ilpirrolidin-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;

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;

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;

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;

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 ;

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;

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 del mismo.

59. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE 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.

60. Una sal CARACTERIZADA PORQUE se selecciona entre una sal de ácido trifluoroacético y una sal de ácido fosfórico del compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 57-59.

61. Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

62. Un método de modular una actividad de JAK1 CARACTERIZADO PORQUE comprende poner en contacto JAK1 con un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.

63. Un método de acuerdo a la reivindicación 62, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, que es selectiva para JAK1 por sobre JAK2.

64. Un método de tratamiento de una enfermedad autoinmune, un cáncer, un trastorno mieloproliferativo, una enfermedad inflamatoria, o el rechazo a un transplate de órganos en un paciente que lo necesita, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.

65. Un método de acuerdo a la reivindicación 64, CARACTERIZADO PORQUE dicha enfermedad autoinmune es una afección dérmica, esclerosis múltiple,

artritis reumatoide, artritis psoriática, artritis juvenil, diabetes de tipo I, lupus, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, miastenia gravis, nefropatías por inmunoglobulina, miocarditis, o trastornos autoinmunes de tiroides.

66. Un método de acuerdo a la reivindicación 64, CARACTERIZADO PORQUE dicha enfermedad autoinmune es artritis reumatoide.

67. Un método de acuerdo a la reivindicación 64, CARACTERIZADO PORQUE dicha enfermedad autoinmune es una afección dérmica.

68. Un método de acuerdo a la reivindicación 67, CARACTERIZADO PORQUE dicha afección dérmica es dermatitis atópica, psoriasis, sensibilización dérmica, irritación de la piel, urticaria, dermatitis de contacto o sensibilización alérgica por contacto.

69. Un método de acuerdo a la reivindicación 64, CARACTERIZADO PORQUE dicho cáncer es un tumor sólido.

70. Un método de acuerdo a la reivindicación 64, CARACTERIZADO PORQUE dicho cáncer es cáncer de próstata, cáncer renal, hepatic cáncer, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman o cáncer de páncreas.

71. Un método de acuerdo a la reivindicación 64, CARACTERIZADO PORQUE dicho cáncer es linfoma, leucemia, o mieloma múltiple.

72. Un método de acuerdo a la reivindicación 64, CARACTERIZADO PORQUE dicho trastorno mieloproliferativo (MPD) es policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (ET), metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM), mielofibrosis primaria (PMF), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), síndrome hipereosinofílico (HES), mielofibrosis idiopática (IMF), o enfermedad sistémica de las células mastoides (SMCD).

73. Un método de acuerdo a la reivindicación 64, CARACTERIZADO PORQUE dicho trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis.

74. Un método de acuerdo a la reivindicación 64, CARACTERIZADO PORQUE dicho trastorno mieloproliferativo es mielofibrosis primaria(PMF).

75. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo,CARACTERIZADO PORQUE es para usar en un método de modulación de una JAK1.

76. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE es para usar en un método de tratamiento de una enfermedad autoinmune, un cáncer, un trastorno mieloproliferativo, una enfermedad inflamatoria, o rechazo de transplantes de órganos.

77. Uso de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE es para la preparación de un medicamento para usar en un método de modulación de una JAK1.

78. Uso de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, CARACTERIZADO PORQUE es en la preparación de un medicamento para usar en un método de tratamiento de una enfermedad autoinmune, un cáncer, un trastorno mieloproliferativo, una enfermedad inflamatoria, o rechazo de transplantes de órganos.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-169876- -00000-0000

Fecha: 2011-12-09 17:07:55 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 434

LISTA DE CHEQUEO
MISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

☐	Indicación que solicita una patente
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser caso formato de descuento)
	Completa ☐ Incompleta ☐

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

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

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

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

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

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