

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 908 412**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2011 E 20158754 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.12.2021 EP 3715347**

54 Título: **Derivados de piperidin-4-IL azetidina como inhibidores de JAK1**

30 Prioridad:

10.03.2010 US 31258810 P

19.11.2010 US 41560210 P

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

29.04.2022

73 Titular/es:

**INCYTE HOLDINGS CORPORATION (100.0%)
1801 Augustine Cut-Off
Wilmington, DE 19803, US**

72 Inventor/es:

**HUANG, TAISHENG;
XUE, CHU-BIAO;
WANG, ANLAI;
KONG, LING;
YE, HAI FEN;
YAO, WENQING;
RODGERS, JAMES D.;
SHEPARD, STACEY;
WANG, HAISHENG;
SHAO, LIXIN;
LI, HUI-YIN y
LI, QUN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 908 412 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piperidin-4-IL azetidina como inhibidores de JAK1

5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención proporciona derivados de piperidin-4-IL azetidina en combinación con un inhibidor de EGFR para su uso en el tratamiento del cáncer.

10 ANTECEDENTES

Las proteínas quinasas (PQs) regulan diversos procesos biológicos incluyendo crecimiento, supervivencia y diferenciación celular, formación de órganos, morfogénesis, neovascularización, reparación y regeneración de tejidos, entre otros. Las proteínas quinasas también juegan papeles especializados en un huésped de enfermedades humanas incluyendo cáncer. Las citoquinas, polipéptidos o glicoproteínas de bajo peso molecular, regulan muchas secuencias incluidas en la respuesta inflamatoria del huésped a sepsis. Las citoquinas tienen influencia en la diferenciación, proliferación y activación de células, y pueden modular las respuestas tanto pro-inflamatorias como anti-inflamatorias para permitir que el huésped reaccione de manera apropiada a patógenos. La señalización de un amplio rango de citoquinas incluye la familia de quinasa Janus (JAKs) de proteínas tirosinas quinasas y transductores de señal y activadores de la transcripción (STATs). Hay cuatro JAKs de mamíferos: JAK1 (quinasa Janus-1), JAK2, JAK3 (también conocida como quinasa Janus, leucocito; JAKL; y L-JAK) y TYK-2 (proteínas tirosina quinasa 2).

Las respuestas inflamatorias e inmunes estimuladas por citoquinas contribuyen a la patogénesis de enfermedades: patologías tales como inmunodeficiencia combinada severa (ICV) aparecen por la supresión del sistema inmune, mientras que una respuesta inmune/inflamatoria hiperactiva o inapropiada contribuye a la patología de enfermedades autoinmunes (por ejemplo, asma, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis, miocarditis), y enfermedades tales como escleroderma y osteoartritis (Ortmann, R. A., T. Cheng et al. (2000) Arthritis Res 2(1): 16-32).

Las deficiencias en la expresión de JAKs se asocian con muchos estados de enfermedad. Por ejemplo, los ratones Jak1-/- son enanos al nacer, tienen fallos en la lactancia y mueren perinatalmente (Rodig, S. J., M. A. Meraz, et al. (1998) Cell 93(3): 373-83). Los embriones de ratones Jak2-/- son anémicos y mueren alrededor del día 12,5 post-coito debido a la ausencia de eritropoyesis definitiva.

Se cree que la secuencia JAK/STAT, y en particular los cuatro JAKs, juegan un papel importante en la patogénesis de respuesta asmática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis y otras enfermedades inflamatorias relacionadas del tracto respiratorio inferior. Múltiples citoquinas que se señalizan a través de JAKs están unidas con enfermedades/condiciones inflamatorias del tracto respiratorio superior, tales como aquellas que afectan a la nariz y senos (por ejemplo, rinitis o sinusitis) ya sean reacciones clásicamente alérgicas o no. La secuencia JAK/STAT también ha estado implicada en enfermedades/condiciones inflamatorias del ojo y en respuestas alérgicas crónicas.

La activación de JAK/STAT en cánceres puede darse mediante estimulación de citoquinas (por ejemplo, IL-6 o GM-CSF) o mediante una reducción en los supresores endógenos de señalización de JAK tales como SOCS (supresor de señalización por citoquina) o PIAS (inhibidor de proteína de STAT activado) (Boudny, V., y Kovarik, J. Neoplasia. 49:349-355, 2002). La activación de señalización de STAT, así como otras secuencias corriente debajo de JAKs (por ejemplo, Akt) se ha correlacionado con prognosis pobre en muchos tipos de cáncer (Bowman, T., et al., Oncogene 19:2474-2488, 2000). Los niveles elevados de citoquinas circulantes que se señalan a través de JAK/STAT juegan un papel causal en caquexia y/o fatiga crónica. Como tal, la inhibición de JAK puede ser beneficiosa para pacientes de cáncer por motivos que se extienden más allá de la actividad potencial anti-tumoral.

La tirosina quinasa JAK2 puede ser beneficiosa para pacientes con trastornos mieloproliferativos, por ejemplo, policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), mielofibrosis con metaplasia mielóide (MMM) (Levin et al., Cancer Cell, vol. 7, 2005: 387-397). La inhibición de la quinasa JAK2V617F reduce la proliferación de células hematopoyéticas, lo que sugiere que JAK2 es un objetivo potencial para la inhibición farmacológica en pacientes con PV, TE y MMM.

La inhibición de JAKs puede beneficiar a pacientes que sufren trastornos cutáneos inmunes tales como psoriasis y sensibilización cutánea. Se cree que el mantenimiento de psoriasis depende de un número de citoquinas inflamatorias además de varias quimioquinas y factores del crecimiento (JCI, 113:1664-1675), muchos de los cuales se señalizan a través de JAKs (Adv Pharmacol. 2000; 47:113-74)

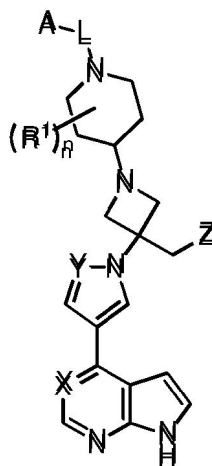
US 2009/233903 describe derivados de azetidina y ciclobutano útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con JAK, la WO 2007/117494 se refiere a deazapurinas útiles como inhibidores de quinasas Janus, la

WO 2007/070514 se refiere a pirrolo[2,3-b]piridinas sustituidas por heteroarilo (I) y pirrolo[2,3-b]pirinudinas sustituidas por heteroarilo útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de quinasas Janus, la WO 2010/039939 (publicada el 8 de abril, 2010) se refiere a composiciones para tratar trastornos de ojo seco y otras enfermedades del ojo relacionadas que utilizan un inhibidor de JAK y la WO 2012/068450 (publicada el 24 de mayo de 2012) se refiere a pirrolopirimidinas y pirrolo piridinas sustituidas con ciclobutilo útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de las JAK.

Así, continuamente se necesitan agentes nuevos y mejorados que inhibían quinasas tales como JAKs para desarrollar fármacos nuevos y más efectivos destinados al aumento o supresión de secuencias inmunes e inflamatorias (tales como agentes inmunosupresivos para trasplantes de órganos), así como agentes para la prevención y tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades que implican una respuesta inflamatoria hiperactiva (por ejemplo, eczema), alergias, cáncer (por ejemplo, de próstata, leucemia, mieloma múltiples), y algunas reacciones inmunes (por ejemplo, erupción cutánea o dermatitis por contacto o diarrea) causadas por otras sustancias terapéuticas. Los compuestos de la invención, así como sus composiciones y métodos aquí descritos están dirigidos a estas necesidades y a otros fines.

SUMARIO

La presente invención proporciona, entre otras cosas, compuestos de Fórmula (I):



I

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con un inhibidor de EGFR para su uso en el tratamiento del cáncer; en donde las variables se definen más adelante.

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en los dibujos acompañantes y la descripción más abajo. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán aparentes a partir de la descripción y dibujos, y de las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

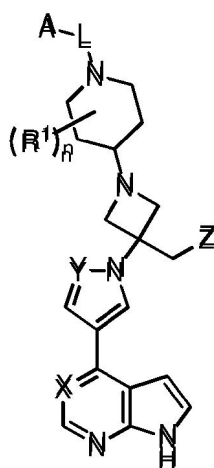
La FIG. 1 representa el termograma DSC para el producto del Ejemplo 358.

La FIG. 2 representa el termograma TGA para el producto del Ejemplo 358.

La FIG. 3 representa el patrón XRPD para el producto del Ejemplo 358.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención proporciona, entre otras cosas, un compuesto de Fórmula (I):



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un inhibidor de EGFR para su uso en el tratamiento del cáncer; en donde:

X es N o CR²;

Y es N o CR³;

Z es H, ciano, halo, C₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ haloalquilo;

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

A es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₁₄ cicloalquilo, C₂₋₁₃ heterocicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo o C₁₋₁₄ heteroarilo; donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₁₄ cicloalquilo, C₂₋₁₃ heterocicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo y C₁₋₁₄ heteroarilo se sustituyen individualmente y opcionalmente por 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos R⁵ independientemente seleccionados;

Cada R¹ es, independientemente C₁₋₄ alquilo, hidroxilo, C₁₋₄ alcoxi, flúor, hidroxil- C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alcoxi- C₁₋₄ alquilo; o dos grupos R¹ juntos forman un puente de 2- 3-carbonos o un puente de fórmula -CH₂-O-CH₂;

R² es H, halo, hidroxilo, ciano, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalcoxi o C₁₋₄ alcoxi;

R³ es H, ciano, H, ciano, nitro, halo, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₃₋₇ cicloalquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, di-C₁₋₆-alquilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilo, carbamilo, C₁₋₆ alquilcarbamilo, di-C₁₋₆ alquilcarbamilo, caboxi, C₁₋₆ alquilocarbonilo o C₁₋₆ alcoxycarbonilo;

cada R⁴ es independientemente H o C₁₋₄ alquilo; o

dos grupos R⁴ juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo con 3, 4, 5 o 6 miembros;

R^{4a} es H o C₁₋₄ alquilo;

cada R^{4b} es, independientemente, H o C₁₋₄ alquilo; o

dos grupos R^{4b}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forma un anillo cicloalquilo con 3, 4, 5 o 6 miembros;

cada R⁵ es, independientemente, halo, ciano, nitro, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, halosulfonilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₃ alquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo, C₂₋₁₀ heteroarilo-C₁₋₃ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroarilo, C₁₋₁₀ heteroarilo-C₁₋₃ alquilo, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^d, S(O)₂R^b o S(O)₂NR^cR^d; donde C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₃ alquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo-C₁₋₃ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroarilo, y C₁₋₁₀ heteroarilo-C₁₋₃ alquilo se sustituyen individualmente y opcionalmente por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R⁶ independientemente seleccionados;

cada R⁶ es, independientemente, halo, ciano, nitro, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, halosulfonilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₃ alquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo-C₁₋₃ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroarilo, C₁₋₁₀ heteroarilo-C₁₋₃ alquilo, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, o S(O)₂NR^{c1}R^{d1}; donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₃ alquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo-C₁₋₃ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroarilo y C₁₋₁₀ heteroarilo-C₁₋₃ alquilo se sustituyen individualmente y opcionalmente por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R^h independientemente seleccionados;

cada R^a, R^b, R^c y R^d es, independientemente, H, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₃ alquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo-C₁₋₃ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroarilo, o C₁₋₁₀ heteroarilo-C₁₋₃ alquilo; donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₃ alquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo-C₁₋₃ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroarilo, y C₁₋₁₀ heteroarilo-C₁₋₃ alquilo se

sustituye individualmente y opcionalmente por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R^9 independientemente seleccionados; o cualquier R^c and R^d junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o un grupo heteroarilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, amino, C_{1-6} alquiloamino, di- C_{1-6} alquiloamino, tio, C_{1-6} alquilotio, C_{1-6} alquilosulfinilo, C_{1-6} alquilosulfonilo, carbamilo, C_{1-6} alquilocarbamilo, di- C_{1-6} alquilocarbamilo, carboxi, C_{1-6} alquilocarbonilo, y C_{1-6} alcoxycarbonilo;

5 cada R^e es, independientemente, H, C_{1-6} alquilo, CN, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilosulfinilo, carboxi, C_{1-6} alquilocarbonilo, aminosulfinilo, C_{1-6} alquiloaminosulfinilo, di- C_{1-6} alquiloaminosulfinilo, carbamilo, C_{1-6} alquilocarbamilo, o di- C_{1-6} alquilocarbamilo;

10 cada R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , y R^{d1} es, independientemente, H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-3} alquilo, C_{2-10} heterocicloalquilo, C_{2-10} heterocicloalquilo- C_{1-3} alquilo, C_{6-10} arilo, C_{6-10} arilo- C_{1-3} alquilo, C_{1-10} heteroarilo, o C_{1-10} heteroarilo- C_{1-3} alquilo; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-3} alquilo, C_{2-10} heterocicloalquilo, C_{2-10} heterocicloalquilo- C_{1-3} alquilo, C_{6-10} arilo, C_{6-10} arilo- C_{1-3} alquilo, C_{1-10} heteroarilo, y C_{1-10} heteroarilo- C_{1-3} alquilo se

15 sustituye individualmente y opcionalmente por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R^9 independientemente seleccionados; o cualquier R^{c1} and R^{d1} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o un grupo heteroarilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, amino, C_{1-6} alquiloamino, di- C_{1-6} alquiloamino, tio, C_{1-6} alquilotio, C_{1-6} alquilosulfinilo, C_{1-6} alquilosulfonilo, carbamilo, C_{1-6} alquilocarbamilo, di- C_{1-6} alquilocarbamilo, carboxi, C_{1-6} alquilocarbonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo, y C_{1-6} alquilocarboniloamino;

20 cada R^{e1} es, independientemente, H, C_{1-6} alquilo, CN, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilosulfinilo, carboxi, C_{1-6} alquilocarbonilo, aminosulfinilo, C_{1-6} alquiloaminosulfinilo, di- C_{1-6} alquiloaminosulfinilo, carbamilo, C_{1-6} alquilocarbamilo, o di- C_{1-6} alquilocarbamilo;

25 cada R^g , R^h , y R^i es, independientemente, halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, amino, C_{1-6} alquiloamino, di- C_{1-6} alquiloamino, tio, C_{1-6} alquilotio, C_{1-6} alquilosulfinilo, C_{1-6} alquilosulfonilo, carbamilo, C_{1-6} alquilocarbamilo, di- C_{1-6} alquilocarbamilo, carboxi, C_{1-6} alquilocarbonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo, o C_{1-6} alquilocarboniloamino; y

30 n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

En algunas realizaciones:

35 X es N o CR^2 ;
Y es N o CR^3 ;
Z es H, ciano, halo, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} haloalquilo;
L es $C(R^4)_2$, $C(=O)$, $C(=O)N(R^{4a})$, $C(=O)C(R^{4b})_2$, o $S(=O)_2$;
A es C_{1-6} alquilo, C_{3-14} cicloalquilo, C_{2-13} heterocicloalquilo, C_{6-14} arilo o C_{1-14} heteroarilo; en donde dichos C_{1-6} alquilo, C_{3-14} cicloalquilo, C_{2-13} heterocicloalquilo, C_{6-14} arilo y C_{1-14} heteroarilo están cada uno opcionalmente

40 sustituidos con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos R^5 independientemente seleccionados;
cada R^1 es, independientemente, C_{1-4} alquilo; o
dos grupos R^1 juntos forman un puente de 2 o 3 carbonos;
 R^2 es H, halo, hidroxilo, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo o C_{1-4} alcoxi ;
 R^3 es H, ciano, nitro, halo, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilsulfinilo, carbamilo, C_{1-6} alquilcarbamilo, di- C_{1-6} alquilcarbamilo, carboxi, C_{1-6} alquilcarbonilo o C_{1-6} alcoxycarbonilo;

45 cada R^4 es, independientemente, H o C_{1-4} alquilo; o
dos grupos R^4 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros;
 R^{4a} es H o C_{1-4} alquilo;
cada R^{4b} es, independientemente, H o C_{1-4} alquilo; o
dos grupos R^{4b} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros;

50 cada R^5 es, independientemente, halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-3} alquilo, C_{2-10} heterocicloalquilo, C_{2-10} heterocicloalquil- C_{1-3} alquilo, C_{6-10} arilo, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquilo, C_{1-10} heteroarilo, C_{1-10} heteroaril- C_{1-3} alquilo, OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, o $S(O)_2NR^cR^d$; en donde el C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-3} alquilo, C_{2-10} heterocicloalquilo, C_{2-10} heterocicloalquil- C_{1-3} alquilo, C_{6-10} arilo, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquilo, C_{1-10} heteroarilo, C_{1-10} heteroaril- C_{1-3} alquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^6 independientemente seleccionados;

55 cada R^6 es independientemente, halo, ciano, nitro, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-3} alquilo, C_{2-10} heterocicloalquilo, C_{2-10} heterocicloalquil- C_{1-3} alquilo, C_{6-10} arilo, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquilo, C_{1-10} heteroarilo, C_{1-10} heteroaril- C_{1-3} alquilo, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$,

60 alquilo, C_{6-10} arilo, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquilo, C_{1-10} heteroarilo, C_{1-10} heteroaril- C_{1-3} alquilo, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$,

65

$C(O)NR^{c1}R^{d1}C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, o $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dichos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-3} alquilo, C_{2-10} heterocicloalquilo, C_{2-10} heterocicloalquil- C_{1-3} alquilo, C_{6-10} arilo, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquilo, C_{1-10} heteroarilo, C_{1-10} heteroaril- C_{1-3} alquilo, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^h independientemente seleccionados; cada R^a , R^b , R^c y R^d es, independientemente, H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-3} alquilo, C_{2-10} heterocicloalquilo, C_{2-10} heterocicloalquil- C_{1-3} alquilo, C_{6-10} arilo, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquilo, C_{1-10} heteroarilo, o C_{1-10} heteroaril- C_{1-3} alquilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-3} alquilo, C_{2-10} heterocicloalquilo, C_{2-10} heterocicloalquil- C_{1-3} alquilo, C_{6-10} arilo, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquilo, C_{1-10} heteroarilo, y C_{1-10} heteroaril- C_{1-3} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^g independientemente seleccionados; o cualquier R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o un grupo heteroarilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, amino, C_{1-6} alquiloamino, di- C_{1-6} alquiloamino, tio, C_{1-6} alquilotio, C_{1-6} alquilosulfonilo, C_{1-6} alquilosulfonilo, carbamilo, C_{1-6} alquilocarbamilo, di- C_{1-6} alquilocarbamilo, carboxi, C_{1-6} alquilocarbonilo, y C_{1-6} alcocicarbonilo; cada R^e es, independientemente, H, C_{1-6} alquilo, CN, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilosulfonilo, carboxi, C_{1-6} alquilocarbonilo, aminosulfonilo, C_{1-6} alquiloaminosulfonilo, di- C_{1-6} alquiloaminosulfonilo, carbamilo, C_{1-6} alquilocarbamilo, o di- C_{1-6} alquilocarbamilo; cada R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , y R^{d1} es, independientemente, H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-3} alquilo, C_{2-10} heterocicloalquilo, C_{2-10} heterocicloalquil- C_{1-3} alquilo, C_{6-10} arilo, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquilo, C_{1-10} heteroarilo, o C_{1-10} heteroaril- C_{1-3} alquilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-3} alquilo, C_{2-10} heterocicloalquilo, C_{2-10} heterocicloalquil- C_{1-3} alquilo, C_{6-10} arilo, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquilo, C_{1-10} heteroarilo, y C_{1-10} heteroaril- C_{1-3} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R^g independientemente seleccionados; o cualquier R^{c1} and R^{d1} junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o un grupo heteroarilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, amino, C_{1-6} alquiloamino, di- C_{1-6} alquiloamino, tio, C_{1-6} alquilotio, C_{1-6} alquilosulfonilo, C_{1-6} alquilosulfonilo, carbamilo, C_{1-6} alquilocarbamilo, di- C_{1-6} alquilocarbamilo, carboxi, C_{1-6} alquilocarbonilo, C_{1-6} alcocicarbonilo, y C_{1-6} alquilocarboniloamino; cada R^{e1} es, independientemente, H, C_{1-6} alquilo, CN, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilosulfonilo, carboxi, C_{1-6} alquilocarbonilo, aminosulfonilo, C_{1-6} alquiloaminosulfonilo, di- C_{1-6} alquiloaminosulfonilo, carbamilo, C_{1-6} alquilocarbamilo, o di- C_{1-6} alquilocarbamilo; cada R^g , R^g , y R^h es, independientemente, halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, amino, C_{1-6} alquiloamino, di- C_{1-6} alquiloamino, tio, C_{1-6} alquilotio, C_{1-6} alquilosulfonilo, C_{1-6} alquilosulfonilo, carbamilo, C_{1-6} alquilocarbamilo, di- C_{1-6} alquilocarbamilo, carboxi, C_{1-6} alquilocarbonilo, C_{1-6} alcocicarbonilo, o C_{1-6} alquilocarboniloamino; y n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En algunas realizaciones, X es N.

En algunas realizaciones, X es CR^{R2} .

En algunas realizaciones, X es C(H), C(F) o C(CN).

En algunas realizaciones, X es CH.

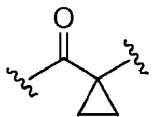
En algunas realizaciones, Y es N.

En algunas realizaciones, Y es CR^3 .

En algunas realizaciones, Y es CH.

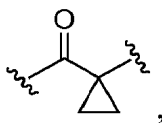
En algunas realizaciones, Z es ciano.

En algunas realizaciones, L es $C(=O)NH$, $C(=O)$, $S(=O)_2$, CH_2 , $C(=O)CH_2$, o



En algunas realizaciones, L es $C(=O)NH$, $C(=O)$, $S(=O)_2$, CH_2 , $C(=O)CH_2$,

5



$C(=O)O$, o $C(=O)OCH_2$.

10

En algunas realizaciones, L es $C(=O)$.

En algunas realizaciones, L es $C(=O)O$.

15

En algunas realizaciones, L es $C(=O)OCH_2$.

En algunas realizaciones, L es $C(=O)NH$.

En algunas realizaciones, L es $S(=O)_2$.

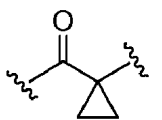
20

En algunas realizaciones, L es $C(R^4)_2$.

En algunas realizaciones, L es CH_2 .

25

En algunas realizaciones, L es $C(=O)CH_2$ o

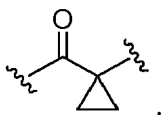


30

En algunas realizaciones, L es $C(=O)CH_2$.

En algunas realizaciones, L es

35



40

En algunas realizaciones, n es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, n es 0.

45

En algunas realizaciones, n es 1.

En algunas realizaciones, n es 2.

En algunas realizaciones, R^1 es C_{1-4} alquilo.

50

En algunas realizaciones, R^1 es metilo.

En algunas realizaciones, dos grupos R^1 forman un puente de 2 carbonos.

55

En algunas realizaciones, A es C_{6-14} arilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos R^5 independientemente seleccionados.

En algunas realizaciones, A es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^5 independientemente seleccionados.

60

En algunas realizaciones, A es C_{3-9} cicloalquilo monocíclico o C_{3-9} cicloalquilo bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos R^5 independientemente seleccionados.

En algunas realizaciones, A es C_{2-10} heterocicloalquilo monocíclico o C_{2-10} heterocicloalquilo bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos R^5 independientemente seleccionados.

65

En algunas realizaciones, A es C₁₋₁₀ heteroarilo monocíclico o C₁₋₁₀ heteroarilo bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos R⁵ independientemente seleccionados.

5 En algunas realizaciones, A es C₁₋₆ alquilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos R⁵ independientemente seleccionados.

En algunas realizaciones, A es C₁₋₆ alquilo.

10 En algunas realizaciones, A es C₁₋₆ alquilo, fenilo, un anillo de naftilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo monocíclico o bicíclico, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico, o C₁₋₁₀ heteroarilo monocíclico o bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁵ independientemente seleccionados.

15 En algunas realizaciones, A es fenilo, un anillo de naftilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo monocíclico, C₃₋₁₀ cicloalquilo bicíclico, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo monocíclico, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo bicíclico, C₁₋₁₀ heteroarilo monocíclico o C₁₋₁₀ heteroarilo bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁵ independientemente seleccionados.

20 En algunas realizaciones, A es metilo, etilo, isopropilo, fenilo, un anillo de naftaleno, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de tiofeno, un anillo de pirazina, un anillo de oxazol, un anillo de isoxazol, un anillo de imidazol, un anillo de tiazol, un anillo de furano, un anillo de pirazol, un anillo de quinolina, un anillo de benzotiofeno, un anillo de benzotiazol, un anillo de benzoimidazol, un anillo de benzofurano, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, un anillo de indeno, un anillo de tetrahidronaftaleno, anillo de dihidro-1,4-benzodioxoxina o un anillo de piperidina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁵ independientemente seleccionados, según lo permita la valencia.

25 En algunas realizaciones, A es fenilo, un anillo de naftaleno, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de tiofeno, un anillo de pirazina, un anillo de oxazol, un anillo de isoxazol, un anillo de imidazol, un anillo de tiazol, un anillo de furano, un anillo de pirazol, un anillo de quinolina, un anillo de benzotiofeno, un anillo de benzotiazol, un anillo de benzoimidazol, un anillo de benzofurano, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, un anillo de indeno, un anillo de tetrahidronaftaleno, un anillo de dihidro-1,4-benzodioxoxina o un anillo de piperidina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁵ independientemente seleccionados, según lo permita la valencia.

35 En algunas realizaciones, A es fenilo o un anillo de piridina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R⁵ independientemente seleccionados.

40 En algunas realizaciones, A es piridin-4-ilo; que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R⁵ independientemente seleccionados.

En algunas realizaciones, A es un anillo de piridina; que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R⁵ independientemente seleccionados.

45 En algunas realizaciones, cada R⁵ es, independientemente, halo, ciano, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroarilo, C₁₋₁₀ heteroaril-C₁₋₃ alquilo, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, o S(O)₂NR^cR^d; en donde el C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, halosulfanilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroarilo y C₁₋₁₀ heteroaril-C₁₋₃ alquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R⁶ independientemente seleccionados.

50 En algunas realizaciones, cada R⁵ es, independientemente, halo, ciano, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroarilo, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)₂R^b, o S(O)₂NR^cR^d; en donde el C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, halosulfanilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroarilo y C₁₋₁₀ heteroaril-C₁₋₃ alquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R⁶ independientemente seleccionados.

55 En algunas realizaciones, cada R⁵ es, independientemente, halo, ciano, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₁₋₁₀ heteroarilo, OR^a, SR^a, C(O)OR^a, NR^cR^d, o NR^cC(O)R^b; en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo y C₁₋₁₀ heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁶ independientemente seleccionados.

En algunas realizaciones, cada R^5 es, independientemente, halo, ciano, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{6-10} arilo, C_{1-10} heteroarilo, OR^a , SR^a , $C(O)OR^a$, NR^cR^d , o $NR^cC(O)R^b$; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{6-10} arilo y C_{1-10} heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^6 independientemente seleccionados; y

cada R^a , R^b , R^c , y R^d es, independientemente, H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo o C_{6-10} arilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo y C_{6-10} arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^9 independientemente seleccionados.

En algunas realizaciones, cada R^5 es, independientemente, halo, ciano, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, C_{6-12} ariloxi, amino, alquilamino C_{1-6} , di- C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alcoxycarbonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{6-12} arilo o C_{1-9} heteroarilo; en donde dicho C_{6-12} arilo o heteroarilo C_{1-9} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^6 independientemente seleccionados.

En algunas realizaciones, cada R^5 es, independientemente, cloro, fluoro, bromo, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, fenoxi, dimetilamino, t-butilcarbonilamino, metoxycarbonilo, metiltio, fenilo, un anillo de piridina, un anillo de tiazol, un anillo de quinolina, un anillo de isoquinolina, un anillo de imidazo[1,2-a]pirimidina, un anillo de benzoxazol o un anillo de oxadiazol; en donde dicho fenilo, anillo de piridina, anillo de tiazol, anillo de quinolina, anillo de isoquinolina, anillo de imidazo[1,2-a]pirimidina, anillo de benzoxazol y anillo de oxadiazol están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^6 independientemente seleccionados.

En algunas realizaciones, cada R^5 es, independientemente, halo o C_{1-6} haloalquilo.

En algunas realizaciones, cada R^5 es, independientemente, fluoro o trifluorometilo.

En algunas realizaciones, cada R^6 es, independientemente, halo, ciano, nitro, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, amino, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, tio, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, carbamilo, C_{1-6} alquilcarbamilo, di- C_{1-6} alquilcarbamilo, carboxi, C_{1-6} alquilcarbonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo o C_{1-6} alquilcarbonilamino.

En algunas realizaciones, cada R^6 es, independientemente, halo, ciano, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, OR^{a1} , $NR^{c1}R^{d1}$, o $OC(O)R^{b1}$; y

cada R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} y R^{d1} es, independientemente, H o C_{1-6} alquilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de C_{1-4} alcoxi e hidroxilo; o cualquier R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halo.

En algunas realizaciones, cada R^5 es, independientemente, halo, ciano, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{6-10} , C_{1-10} heteroarilo, R^a , SR^a , $C(O)OR^a$, NR^cR^d , o $NR^cC(O)R^b$; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{6-10} y arilo C_{1-10} heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^6 independientemente seleccionados;

cada R^a , R^b , R^c y R^d es, independientemente, H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo o C_{6-10} arilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo y C_{6-10} arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^9 independientemente seleccionados; cada R^6 es, independientemente, halo, ciano, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, OR^{a1} , $NR^{c1}R^{d1}$, o $OC(O)R^{b1}$; y cada R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} y R^{d1} es, independientemente, H o C_{1-6} alquilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de C_{1-4} alcoxi e hidroxilo; o cualquier R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halo.

En algunas realizaciones, cada R^6 es, independientemente, halo, ciano o C_{1-6} alquilo.

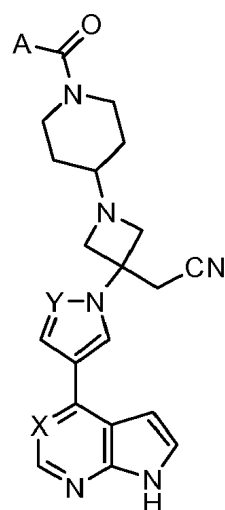
En algunas realizaciones, cada R^6 es, independientemente, cloro, fluoro, ciano o metilo.

En algunas realizaciones, en las que R^2 es H, halo o ciano.

En algunas realizaciones, R^2 es H, F o ciano.

En algunas realizaciones, R^3 es H.

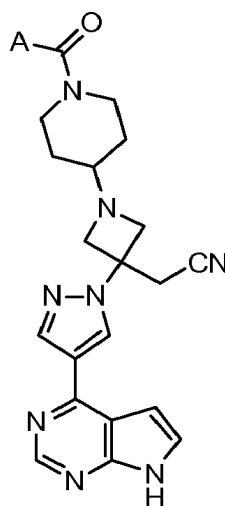
En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de Fórmula (II):



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

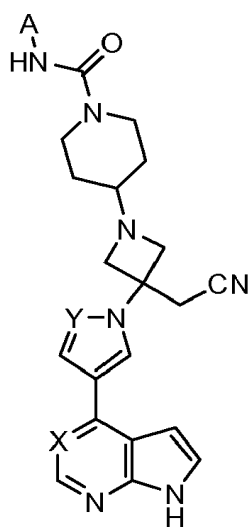
En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de Fórmula (IIa):



IIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

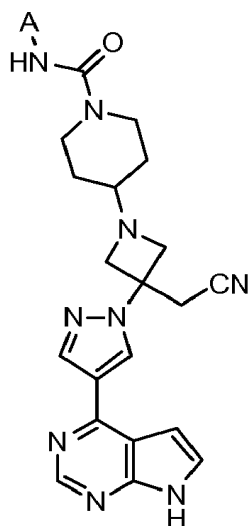
En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de Fórmula (III):



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de Fórmula (IIIa):



IIIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones:

X es N o CR²;

Y es N o CR³;

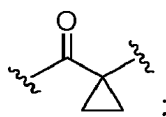
cada R¹ es, independientemente, C₁₋₄ alquilo; o dos grupos R¹ forman un puente de 2 carbonos.

R² es H, halo o ciano;

R³ es H;

Z es ciano;

L es C(=O)NH, C(=O), S(=O)₂, CH₂, C(=O)CH₂, o



A es alquilo C₁₋₆, fenilo, un anillo de naftilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo monocíclico, C₃₋₁₀ cicloalquilo bicíclico, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo monocíclico, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo bicíclico, C₁₋₁₀ heteroarilo monocíclico, o C₁₋₁₀ heteroarilo bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁵ independientemente seleccionados;

5 cada R⁵ es, independientemente, halo, ciano, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroarilo, C₁₋₁₀ heteroaril-C₁₋₃ alquilo, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, o S(O)₂NR^cR^d; en donde el C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, halosulfanilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroarilo y C₁₋₁₀ heteroaril-C₁₋₃ alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁶ independientemente seleccionados; y n es 0, 1 o 2.

15 En algunas realizaciones:

X es N o CR²;

Y es N o CR³;

20 cada R¹ es, independientemente, C₁₋₄ alquilo; o

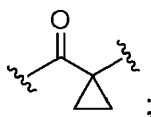
dos grupos R¹ forman un puente de 2 carbonos.

R² es H, halo o ciano;

R³ es H;

Z es ciano;

25 L es C(=O)NH, C(=O), S(=O)₂, CH₂, C(=O)CH₂, o



30 A es alquilo C₁₋₆, fenilo, un anillo de naftilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo monocíclico, C₃₋₁₀ cicloalquilo bicíclico, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo monocíclico, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo bicíclico, C₁₋₁₀ heteroarilo monocíclico, o C₁₋₁₀ heteroarilo bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁵ independientemente seleccionados;

35 cada R⁵ es, independientemente, halo, ciano, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroarilo, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)₂R^b, o S(O)₂NR^cR^d; en donde el C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, halosulfanilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroarilo y C₁₋₁₀ heteroaril-C₁₋₃ alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁶ independientemente seleccionados; y n es 0, 1 o 2.

45 En algunas realizaciones:

X es N o CR²;

Y es N o CR³;

40 cada R¹ es, independientemente, C₁₋₄ alquilo; o

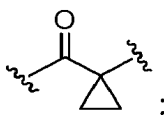
dos grupos R¹ forman un puente de 2 carbonos.

R² es H, halo o ciano;

R³ es H;

Z es ciano;

55 L es C(=O)NH, C(=O), S(=O)₂, CH₂, C(=O)CH₂, o



60 A es fenilo, un anillo de naftilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo monocíclico, C₃₋₁₀ cicloalquilo bicíclico, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo monocíclico, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo bicíclico, C₁₋₁₀ heteroarilo monocíclico, o C₁₋₁₀ heteroarilo bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁵ independientemente seleccionados;

65 cada R⁵ es, independientemente, halo, ciano, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroarilo, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d,

$S(O)_2R^b$, o $S(O)_2NR^cR^d$; en donde el C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinoilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-3} alquilo, C_{2-10} heterocicloalquilo, C_{2-10} heterocicloalquil- C_{1-3} alquilo, C_{6-10} arilo, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquilo, C_{1-10} heteroarilo y C_{1-10} heteroaril- C_{1-3} alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^6 independientemente seleccionados; y n es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones:

X es N o CR^2 ;

Y es N o CR^3 ;

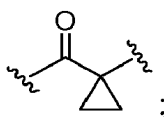
cada R^1 es, independientemente, C_{1-4} alquilo; o dos grupos R^1 forman un puente de 2 carbonos.

R^2 es H, halo o ciano;

R^3 es H;

Z es ciano;

L es $C(=O)NH$, $C(=O)$, $S(=O)_2$, CH_2 , $C(=O)CH_2$, o



A es C_{1-6} alquilo, fenilo, un anillo de naftilo, C_{3-10} cicloalquilo monocíclico, C_{3-10} cicloalquilo bicíclico, C_{2-10} heterocicloalquilo monocíclico, C_{2-10} heterocicloalquilo bicíclico, C_{1-10} heteroarilo monocíclico, o C_{1-10} heteroarilo bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^5 independientemente seleccionados;

cada R^5 es, independientemente, halo, ciano, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{6-10} arilo, C_{1-10} heteroarilo, OR^a , SR^a , $C(O)OR^a$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{6-10} arilo y C_{1-10} heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^6 independientemente seleccionados; y n es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones:

X es N o CR^2 ;

Y es N o CR^3 ;

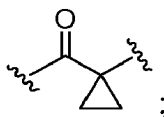
cada R^1 es, independientemente, C_{1-4} alquilo; o dos grupos R^1 forman un puente de 2 carbonos.

R^2 es H, halo o ciano;

R^3 es H;

Z es ciano;

L es $C(=O)NH$, $C(=O)$, $S(=O)_2$, CH_2 , $C(=O)CH_2$, o



A es fenilo, un anillo de naftilo, C_{3-10} cicloalquilo monocíclico, C_{3-10} cicloalquilo bicíclico, C_{2-10} heterocicloalquilo monocíclico, C_{2-10} heterocicloalquilo bicíclico, C_{1-10} heteroarilo monocíclico, o C_{1-10} heteroarilo bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^5 independientemente seleccionados;

cada R^5 es, independientemente, halo, ciano, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{6-10} arilo, C_{1-10} heteroarilo, OR^a , SR^a , $C(O)OR^a$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{6-10} arilo y C_{1-10} heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^6 independientemente seleccionados; y n es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones:

X es N o CR^2 ;

Y es N o CR^3 ;

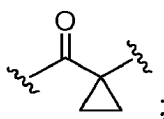
cada R^1 es, independientemente, metilo; o dos grupos R^1 forman un puente de 2 carbonos.

R^2 es H, halo o ciano;

R^3 es H;

Z es ciano;

L es $C(=O)NH$, $C(=O)$, $S(=O)_2$, CH_2 , $C(=O)CH_2$, o



A es metilo, etilo, isopropilo, fenilo, un anillo de naftaleno, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de tiofeno, un anillo de pirazina, un anillo de oxazol, un anillo de isoxazol, un anillo de imidazol, un anillo de tiazol, un anillo de furano, un anillo de pirazol, un anillo de quinolina, un anillo de benzotiofeno, un anillo de benzotiazol, un anillo de benzoimidazol, un anillo de benzofurano, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, un anillo de indeno, un anillo de tetrahidronaftaleno, un anillo de dihidro-1,4-benzodioxoxina, o un anillo de piperidina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos R^5 independientemente seleccionados, según lo permita la valencia;

cada R^5 es, independientemente, cloro, fluoro, bromo, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, fenoxi, dimetilamino, t-butilcarbonilamino, metoxicarbonilo, metiltio, fenilo, un anillo de piridina, un anillo de tiazol, un anillo de quinolina, un anillo de isoquinolina, un anillo de imidazo[1,2-a]pirimidina, un anillo de benzoxazol o un anillo de oxadiazol; en donde dicho fenilo, anillo de piridina, anillo de tiazol, anillo de quinolina, anillo de isoquinolina, anillo de imidazo[1,2-a]pirimidina, anillo de benzoxazol y anillo de oxadiazol están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 independientemente seleccionados grupos R^6 , y n es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones:

X es N o CR^2 ;

Y es N o CR^3 ;

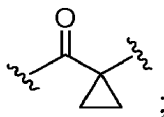
cada R^1 es, independientemente, metilo; o dos grupos R^1 forman un puente de 2 carbonos.

R^2 es H, halo o ciano;

R^3 es H;

Z es ciano;

L es $C(=O)NH$, $C(=O)$, $S(=O)_2$, CH_2 , $C(=O)CH_2$, o



A es fenilo, un anillo de naftaleno, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de tiofeno, un anillo de pirazina, un anillo de oxazol, un anillo de isoxazol, un anillo de imidazol, un anillo de tiazol, un anillo de furano, un anillo de pirazol, un anillo de quinolina, un anillo de benzotiofeno, un anillo de benzotiazol, un anillo de benzoimidazol, un anillo de benzofurano, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, un anillo de indeno, un anillo de tetrahidronaftaleno, un anillo de dihidro-1,4-benzodioxoxina o un anillo de piperidina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos R^5 independientemente seleccionados;

cada R^5 es, independientemente, cloro, fluoro, bromo, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, fenoxi, dimetilamino, t-butilcarbonilamino, metoxicarbonilo, metiltio, fenilo, un anillo de piridina, un anillo de tiazol, un anillo de quinolina, un anillo de isoquinolina, un anillo de imidazo[1,2-a]pirimidina, un anillo de benzoxazol o un anillo de oxadiazol; en donde dicho fenilo, anillo de piridina, anillo de tiazol, anillo de quinolina, anillo de isoquinolina, anillo de imidazo[1,2-a]pirimidina, anillo de benzoxazol y anillo de oxadiazol están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^6 independientemente seleccionados; y n es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones:

X es N o CR^2 ;

Y es N o CR^3 ;

cada R^1 es, independientemente, C_{1-4} alquilo; o dos grupos R^1 forman un puente de 2 carbonos.

R^2 es H, halo o ciano;

R^3 es H;

Z es ciano;

L es $S(=O)_2$;

A es C_{1-6} alquilo; y n es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones:

X es N o CH;

Y es N;

Z es ciano;

L es C(=O) o C(=O)NH;

5 A es fenilo o un anillo de piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R⁵ independientemente seleccionados;
cada R⁵ es, independientemente, halo o C₁₋₆ haloalquilo; y
n es 0

10 En algunas realizaciones:

X es N o CH;

Y es N;

Z es ciano;

15 L es C(=O) o C(=O)NH;

A es fenilo o piridin-4-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R⁵ independientemente seleccionados;
cada R⁵ es, independientemente, fluoro o trifluorometilo; y
n es 0

20 En algunas realizaciones:

X es N o CR²;

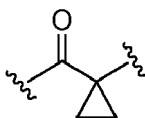
Y es N o CR³;

25 cada R¹ es, independientemente, C₁₋₄ alquilo, hidroxilo, C₁₋₄ alcoxi o fluoro;
dos grupos R¹ juntos forman un puente de 2 o 3 carbonos o un puente de fórmula -CH₂-O-CH₂-;
R² es H, halo o ciano;

R³ es H;

Z es ciano;

30 L es C(=O)NH, C(=O), S(=O)₂, CH₂, C(=O)CH₂, C(=O)OCH₂;



35 C(=O)O, o
A es alquilo C₁₋₆, fenilo, un anillo de naftilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo monocíclico, C₃₋₁₀ cicloalquilo bicíclico, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo monocíclico, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo bicíclico, C₁₋₁₀ heteroarilo monocíclico, o C₁₋₁₀ heteroarilo bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁵ independientemente seleccionados;
cada R⁵ es, independientemente, halo, ciano, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₁₋₁₀ heteroarilo, OR^a, SR^a, C(O)OR^a, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b; en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo y C₁₋₁₀ heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁶ independientemente seleccionados;
n es 0, 1 o 2;

45 cada R⁵ es, independientemente, halo, ciano, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₁₋₁₀ heteroarilo, OR^a, SR^a, C(O)OR^a, NR^cR^d, o NR^cC(O)R^b; en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo y C₁₋₁₀ heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁶ independientemente seleccionados;
50 cada R^a, R^b, R^c y R^d es, independientemente, H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo o C₆₋₁₀ arilo; en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo y C₆₋₁₀ arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁹ independientemente seleccionados;

55 cada R⁶ es, independientemente, halo, ciano, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, OR^{a1}, NR^{c1}R^{d1}, o OC(O)R^{b1}; y
cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} es, independientemente, H o C₁₋₆ alquilo; en donde dicho C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de C₁₋₄ alcoxi e hidroxilo;
o cualquier R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halo.

60 En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de:

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

{1-[1-(3-fluoro-4-quinolin-6-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;

65 {1-[1-(3,5-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;

- {3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(3,4,5-trifluorobenzoil)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 5 {1-[1-(3-fluoro-4-idroxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 10 {1-[1-(ciclohexilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(1-benzoilpiperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 2-[4-(3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil}benzonitrilo;
 3-[4-(3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil}benzonitrilo;
 15 4-[4-(3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil}benzonitrilo;
 {1-[1-[(6-cloropiridin-2-il)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 20 {1-[1-(pirazin-2-icarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(3-tienilcarbonil)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(1,3-oxazol-2-icarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-[(2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-il]carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 25 3-[4-(3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-5-fluorobenzonitrilo;
 {1-[1-(3-clorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(3-bromobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 30 (3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(3-(trifluorometoxi)benzoil)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 (3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(3-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 35 {1-[1-(3,5-diclorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(3-fluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(4-fluoro-3-metoxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 40 {1-[1-(2-fluoro-5-metoxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(3-cloro-5-fluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(3-bromo-5-fluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 45 {1-[1-[(2,5-dicloro-3-tienil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(3-metoxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2,4,5-trifluoro-3-metoxibenzoil)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 50 {1-[1-(3,5-dimetoxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(3-cloro-4-fluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(3,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 55 {1-[1-(3-fluoro-5-metoxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(2-cloro-6-metoxiisonicotinoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(5-fluoro-2-metoxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 60 {1-[1-(2-fluoro-6-metoxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(4-fluoro-2-metoxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 65 {1-[1-(2,3-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;

{1-[1-(2,4-difluorobenzil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoni-
 {1-[1-(2,5-difluorobenzil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoni-
 {1-[1-(2,6-difluorobenzil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoni-
 {1-[1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)benzil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 5 il}acetoni-
 {3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2,3,4-trifluorobenzil)piperidin-4-il]azetidin-3-
 il}acetoni-
 {3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2,3,6-trifluorobenzil)piperidin-4-il]azetidin-3-
 il}acetoni-
 10 {3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2,4,5-trifluorobenzil)piperidin-4-il]azetidin-3-
 il}acetoni-
 {3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2,4,6-trifluorobenzil)piperidin-4-il]azetidin-3-
 il}acetoni-
 {1-[1-(3,5-dibromo-4-metoxibenzil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 15 il}acetoni-
 3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-6-
 (dimetilamino)-2-fluorobenzonitrilo;
 {1-[1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 20 il}acetoni-
 {1-[1-[(4-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-
 il]azetidin-3-il}acetoni-
 {3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2,3,4,5-tetrafluorobenzil)piperidin-4-il]azetidin-3-
 il}acetoni-
 25 5-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2-
 metoxibenzonitrilo;
 {3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2,3,5,6-tetrafluorobenzil)piperidin-4-il]azetidin-3-
 il}acetoni-
 {3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2-(trifluorometil)isonicotinil)piperidin-4-il]azetidin-3-
 30 il}acetoni-
 {1-[1-(4-fluoro-3-hidroxibenzil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 il}acetoni-
 5-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2-
 (dimetilamino)benzonitrilo;
 {1-[1-(4-(dimetilamino)-2,3,5,6-tetrafluorobenzil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-
 35 il]azetidin-3-il}acetoni-
 {1-[1-(3,5-difluoroisonicotinil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 il}acetoni-
 {1-[1-(3-fluoro-4-(metiltio)benzil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 40 il}acetoni-
 {1-[1-(4-cloro-3-fluorobenzil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 il}acetoni-
 {1-[1-(3-fluoro-4-metilbenzil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 il}acetoni-
 45 {1-[1-(2,5-dimetil-3-furoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoni-
 4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2-
 fluorobenzonitrilo;
 {1-[1-(2-fluorobenzil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoni-
 {1-[1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoni-
 {1-[1-(2-tienilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoni-
 50 {1-[1-(3-metoxi-5-(trifluorometil)-2-tienilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-
 il]azetidin-3-il}acetoni-
 {1-[1-(3-hidroxi-5-(trifluorometil)-2-tienilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-
 il]azetidin-3-il}acetoni-
 55 {1-[1-[(4-metoxi-3-tienil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 il}acetoni-
 {1-[1-[(5-metil-3-tienil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 il}acetoni-
 {1-[1-[(5-cloro-4-metoxi-3-tienil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-
 3-il}acetoni-
 60 {1-[1-[(2-bromo-3-tienil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 il}acetoni-
 {1-[1-[(3-cloro-2-tienil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 il}acetoni-
 {1-[1-[(5-cloro-2-tienil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 65 il}acetoni-

- {1-{1-[(3-metil-2-tienil)carbonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 {1-{1-[(4-metil-2-tienil)carbonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 5 {1-{1-[(5-metil-2-tienil)carbonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 {1-{1-[(3-metoxi-2-tienil)carbonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 10 {1-{1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 4-{4-[3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-3,5-difluorobenzoniitrilo;
 {1-{1-(3-cloro-4-hidroxibenzoil)piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 15 [3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-{1-[(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)carbonil]piperidin-4-il}azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 [3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-{1-[(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)carbonil]piperidin-4-il}azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 {1-{1-(1-naftoil)piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 20 {3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-{1-(quinolin-3-ilcarbonil)piperidin-4-il}azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 {3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-{1-(quinolin-6-ilcarbonil)piperidin-4-il}azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 25 {1-{1-(1-benzotien-2-ilcarbonil)piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 {1-{1-[(3-cloro-6-fluoro-1-benzotien-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 {1-{1-[(3-cloro-4-fluoro-1-benzotien-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 30 [3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-{1-[(4-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il)carbonil]piperidin-4-il}azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 [3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-{1-[(6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il)carbonil]piperidin-4-il}azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 [3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-{1-[(7-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il)carbonil]piperidin-4-il}azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 35 {1-{1-(1-benzotien-3-ilcarbonil)piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 {3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-{1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbonil)piperidin-4-il}azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 40 [3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-{1-[(4-(trifluorometil)ciclohexil)carbonil]piperidin-4-il}azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 {1-{1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbonil)piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 45 {1-{1-[(4,4-difluorociclohexil)carbonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 {1-{1-(1-ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 {1-{1-(1-cicloheptilcarbonil)piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 {1-{1-[(3-metoxiciclohexil)carbonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 50 {1-{1-[(4-fenilciclohexil)carbonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 {1-{1-[(4-(4-clorofenil)ciclohexil)carbonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 55 6-{4-[(4-(3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]piperidin-1-il}nicotinoniitrilo;
 {1-{1-[(1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il)carbonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 2-{4-[(4-(3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]piperidin-1-il}-6-metilnicotinoniitrilo;
 60 {1-{1-(fenilacetil)piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 {1-{1-[(1-fenilciclopropil)carbonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 {1-{1-[(1-(4-clorofenil)ciclopropil)carbonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 65 {1-{1-[(2,6-diclorofenil)acetil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoniitrilo;

il)acetonitrilo;
 {1-[1-(mesitilacetil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(bifenil-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(3-fluoro-4-isoquinolin-6-ilbenzoi)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 5 il}acetonitrilo;
 {1-[1-(2,6-difluoro-4-piridin-3-ilbenzoi)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 il}acetonitrilo;
 {1-[1-(3-fluoro-4-piridin-3-ilbenzoi)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 10 il}acetonitrilo;
 4'-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2'-
 fluorobifenil-4-carbonitrilo;
 4'-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2',3-
 difluorobifenil-4-carbonitrilo;
 {1-[1-(2-fluoro-4-piridin-3-ilbenzoi)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 15 il}acetonitrilo;
 {1-[1-[4-fluoro-3-(1,3-tiazol-2-il)benzoi)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 il}acetonitrilo;
 {1-[1-[3-fluoro-4-(1,3-tiazol-2-il)benzoi)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 20 il}acetonitrilo;
 {1-[1-(3-fluoro-4-piridin-3-ilbenzoi)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 il}acetonitrilo;
 4'-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2'-
 fluorobifenil-2-carbonitrilo;
 4'-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2'-
 25 fluorobifenil-3-carbonitrilo;
 4'-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]bifenil-4-
 carbonitrilo;
 (3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-{1-[(2,3',4'-trifluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}azetidin-
 3-il)acetonitrilo;
 4'-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2',5-
 30 difluorobifenil-3-carbonitrilo;
 {1-[1-(3-fluoro-4-quinolin-5-ilbenzoi)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 il}acetonitrilo;
 {1-[1-(3-fluoro-4-isoquinolin-5-ilbenzoi)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 35 il}acetonitrilo;
 {1-[1-(3-fluoro-4-isoquinolin-8-ilbenzoi)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 il}acetonitrilo;
 {1-[1-(3-fluoro-4-quinolin-8-ilbenzoi)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 40 il}acetonitrilo;
 {1-[1-(3-fluoro-4-isoquinolin-7-ilbenzoi)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 il}acetonitrilo;
 {1-[1-(3-fluoro-4-quinolin-7-ilbenzoi)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 45 il}acetonitrilo;
 {1-[1-(3-fluoro-4-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilbenzoi)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-
 il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-[4-(1,3-benzoxazol-2-il)benzoi)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 50 il}acetonitrilo;
 {1-[1-[4-(1,3-benzoxazol-2-il)-3-fluorobenzoi)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-
 il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 3-[(3-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-
 55 il)carbonil]-5-fluorobenzonitrilo;
 {1-[8-(3,4-difluorobenzoi)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 il}acetonitrilo;
 4-[(3-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-
 60 il)carbonil]-2-fluorobenzonitrilo;
 {1-[8-(4-cloro-3-fluorobenzoi)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-
 il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[8-{3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil}-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-
 65 pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 [3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(8-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]carbonil}-8-
 azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)azetidin-3-il}acetonitrilo;
 (3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[8-[2-(trifluorometil)isonicotinoil]-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-
 il]azetidin-3-il)acetonitrilo;
 {1-[8-(ciclopentilcarbonil)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 il}acetonitrilo;

- {3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[8-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbonil)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 {1-[8-(ciclohexilcarbonil)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 5 {1-[8-[(4,4-difluorociclohexil)carbonil]-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 {1-[1-(3-fluorobenzoil)-2-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 10 {1-[1-(3-fluorobenzoil)-2-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 {1-[1-[(4,4-difluorociclohexil)carbonil]-2-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 {1-[1-(3-fluorobenzoil)-4-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 15 {1-[1-(ciclohexilcarbonil)-4-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[3-(trifluorometil)piridin-4-il]piperidina-1-carboxamida;
 20 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2,6-difluorofenil)piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[2-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida;
 25 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[2-(trifluorometoxi)fenil]piperidina-1-carboxamida;
 N-(4-bromo-3-tienil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2,6-diclorofenil)piperidina-1-carboxamida;
 30 N-(2-cloro-6-metilfenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxamida;
 N-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxamida;
 35 N-(2-clorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[2-(difluorometoxi)fenil]piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidina-1-carboxamida;
 40 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[3-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida;
 45 N-(5-cloro-2-metilfenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2-fluorofenil)piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida;
 50 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2,4-difluorofenil)piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2,3,4-trifluorofenil)piperidina-1-carboxamida;
 55 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2,3,5-trifluorofenil)piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2,5-difluorofenil)piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(3,5-difluorofenil)piperidina-1-carboxamida;
 60 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(3,4-difluorofenil)piperidina-1-carboxamida;
 N-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxamida;
 65 N-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-

il)piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-3-tienilpiperidina-1-
 carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2-metoxifenil)piperidina-1-
 5 carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(3-metoxifenil)piperidina-1-
 carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-
 (trifluorometoxi)fenil]piperidina-1-carboxamida;
 10 N-(3-clorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-
 carboxamida;
 N-(4-clorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-
 carboxamida;
 15 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2-metilfenil)piperidina-1-
 carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2,5-dimetoxifenil)piperidina-1-
 carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(4-fluoro-2-
 20 metilfenil)piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[6-(trifluorometil)piridin-2-
 il]piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2,6-dimetilpiridin-3-
 il)piperidina-1-carboxamida;
 25 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-1,3-tiazol-2-ilpiperidina-1-
 carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(4-metil-1,3-tiazol-2-
 il)piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-
 30 il)piperidina-1-carboxamida;
 N-1,3-benzotiazol-2-il-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-
 1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(1-metil-1H-benzimidazol-2-
 il)piperidina-1-carboxamida;
 35 N-[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-
 il}piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(1-etil-1H-pirazol-5-
 il)piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-
 40 il)piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2-metilpiridin-3-il)piperidina-1-
 carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-
 45 il)piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2-fluoro-6-metilpiridin-3-
 il)piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[3-(trifluorometil)piridin-2-
 il]piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(3-fluoropiridin-2-il)piperidina-
 1-carboxamida;
 50 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(3,5-difluoropiridin-2-
 il)piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2-metoxipiridin-3-il)piperidina-
 1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-
 55 3-il]piperidina-1-carboxamida;
 metil 2-[[4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-
 il]carbonil]amino}benzoato;
 metil 2-[[4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-
 60 il]carbonil]amino}-5-fluorobenzoato;
 metil 4-[[4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-
 il]carbonil]amino}-3-fluorobenzoato;
 3-[[4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il]metil]-6-
 (dimetilamino)-2-fluorobenzonitrilo;
 {1-[1-(3,5-diclorobencil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonnitrilo;
 65 {1-[1-[2-cloro-5-(trifluorometil)bencil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-

il)acetonitrilo;
 {1-{1-[2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-{1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 5 {1-{1-[(2-cloroquinolin-3-il)metil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(3,5-difluorobencil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-{1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 10 {1-[1-(2,4-difluorobencil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(2-fluoro-6-metoxibencil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(2,3-diclorobencil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 15 5-{4-[3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il]piperidin-1-il}metil]-2-fluorobenzonitrilo;
 {1-{1-[4-(1,2,3-oxadiazol-4-il)bencil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 2-[4-[3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il]piperidin-1-il}metil]benzonitrilo;
 20 3-[4-[3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il]piperidin-1-il}metil]benzonitrilo;
 6-[4-[3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il]piperidin-1-il}metil]-2-metoxinicotinonitrilo;
 {1-{1-[(2,6-dibromopiridin-4-il)metil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 25 {1-{1-[(2-bromopiridin-4-il)metil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(2-cloro-6-fluorobencil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 30 4-[4-[3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il]piperidin-1-il}metil]-2-fluorobenzonitrilo;
 {1-{1-[(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 35 {1-{1-[(3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-il)metil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(1-benzofuran-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(3-fenoxibencil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 40 {1-[1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 N-[4-[4-[3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il]piperidin-1-il}metil]piridin-2-il]-2,2-dimetilpropanamida;
 {1-{1-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 45 {1-{1-[(3,5-dicloropiridin-4-il)metil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-{1-[(2-cloro-6-metoxiquinolin-3-il)metil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 50 {1-[1-(2-cloro-3,4-dimetoxibencil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 3-[3-[3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il]-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il]metil]-6-(dimetilamino)-2-fluorobenzonitrilo;
 {1-[8-(2-cloro-3,6-difluorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 55 3-[4-[3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il]-2-metilpiperidin-1-il}metil]-6-(dimetilamino)-2-fluorobenzonitrilo;
 3-[4-[3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il]-2-metilpiperidin-1-il}metil]-6-(dimetilamino)-2-fluorobenzonitrilo;
 60 {1-[1-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-{1-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 65

- 2-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)sulfonil]benzonitrilo;
- 3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)sulfonil]benzonitrilo;
- 5 4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)sulfonil]benzonitrilo;
- 5-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)sulfonil]-2-(dimetilamino)benzonitrilo;
- 10 {1-{1-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- {1-{1-(ciclohexilsulfonil)piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- {1-{1-(ciclopentilsulfonil)piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- {1-{1-(metilsulfonil)piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- 15 {1-{1-(etilsulfonil)piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- {1-{1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- {1-{1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- {1-{1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- 20 {1-{1-[(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- {1-{1-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)sulfonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- 25 3-[(4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]benzonitrilo;
- 3-[(4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-5-fluorobenzonitrilo;
- 30 4-[(4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-3-fluorobenzonitrilo;
- 4-[(4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-3,5-difluorobenzonitrilo;
- {1-{1-[5-fluoro-2-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- 35 {1-{1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- (3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]-1-{1-[3-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il}azetidin-3-il)acetonitrilo;
- 40 {1-{1-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)benzoil]piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- {3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]-1-{1-(2,3,6-trifluorobenzoil)piperidin-4-il}azetidin-3-il}acetonitrilo;
- {3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]-1-{1-(2-tienilcarbonil)piperidin-4-il}azetidin-3-il}acetonitrilo;
- 45 {1-{1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- {1-{1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- {1-{1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- 50 {1-{1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- {1-{1-(2,3-difluorobenzoil)piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- {1-{1-(3,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- 55 {1-{1-(2,5-difluorobenzoil)piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- {1-{1-(2,6-difluorobenzoil)piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- {3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]-1-{1-(2,3,4-trifluorobenzoil)piperidin-4-il}azetidin-3-il}acetonitrilo;
- {1-{1-[2-fluoro-3-(trifluorometoxi)benzoil]piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- 60 {1-{1-[4-hidroxi-3-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- 4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida;
- 4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2-metoxipiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;
- 65 4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}-N-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-

il)piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2,4-difluorofenil)piperidina-1-
 carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2-cianofenil)piperidina-1-
 5 carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2-metoxifenil)piperidina-1-
 carboxamida;
 N-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-
 1-carboxamida;
 10 4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}-N-[3-(trifluorometil)piridin-2-
 il]piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-(trifluorometil)piridin-3-
 il]piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}-N-(3-fluoropiridin-2-il)piperidina-1-
 15 carboxamida;
 N-(4-cloro-2-cianofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-
 il}piperidina-1-carboxamida;
 {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazo1-1-il]azetidin-
 20 3-il}acetonitrilo;
 4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-3-
 fluorobenzonitrilo;
 {1-[1-(3-fluoro-4-idrossibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 il}acetonitrilo;
 {1-[1-(2-fluoro-4-idrossibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}
 25 acetonitrilo;
 {1-{1-[5-cloro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazo1-1-il]azetidin-
 3-il}acetonitrilo;
 [3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{2-(trifluorometil)pirimidin-4-il}carbonil)piperidin-4-
 il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 30 [3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{6-(trifluorometil)pirazin-2-il}carbonil)piperidin-4-il]azetidin-
 3-il}acetonitrilo;
 [3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{5-(trifluorometil)pirazin-2-il}carbonil)piperidin-4-il]azetidin-
 3-il}acetonitrilo;
 {1-{1-[(4,4-difluorociclohexil)carbonil]piperidin-4-il}-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 35 il}acetonitrilo;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-fluoro-2-
 (trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2,4-difluorofenil)piperidina-1-
 carboxamida;
 40 N-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-
 1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2-metoxipiridin-3-il)piperidina-1-
 carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[3-(trifluorometil)piridin-4-
 45 il]piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-(trifluorometil)piridin-3-
 il]piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2-fluorofenil)piperidina-1-
 carboxamida;
 50 N-(2-clorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-
 carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-ciano-2-
 (trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida;
 N-(4-ciano-2-fluorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-
 55 1-carboxamida;
 N-(2-cloro-4-cianofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-
 carboxamida;
 (3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-
 il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 60 5-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-
 il)carbonil]isofalonitrilo;
 3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-5-
 fluorobenzonitrilo;
 4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-3-
 65 fluorobenzonitrilo;

- 5-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2-fluorobenzonitrilo;
 {1-{1-[(5-fluoropiridin-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 5 {1-[1-(3-fluoroisonicotinoil)piperidin-4-il]-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 {1-[1-(3,5-difluoroisonicotinoil)piperidin-4-il]-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 10 {1-[1-(3-fluoro-4-idroxiibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 {1-[1-(2-fluoro-4-idroxiibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 2-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]tereftalonitrilo;
 15 4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2-fluorobenzonitrilo;
 {1-{1-[5-cloro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 {1-{1-[(4,4-difluorociclohexil)carbonil]piperidin-4-il}-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 20 4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidina-1-carboxamida;
 25 4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[3-(trifluorometil)piridin-4-il]piperidina-1-carboxamida;
 4-[1-(3-(cianometil)-1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo;
 30 4-{1-[1-{1-(3-ciano-5-fluorobenzoil)piperidin-4-il}-3-(cianometil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo;
 4-{1-[1-{1-(4-ciano-3-fluorobenzoil)piperidin-4-il}-3-(cianometil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo;
 35 4-(1-{3-(cianometil)-1-[1-(2,5-dibromobenzoil)piperidin-4-il]azetidin-3-il}-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo;
 4-(1-{3-(cianometil)-1-[1-(3,5-dibromobenzoil)piperidin-4-il]azetidin-3-il}-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo;
 2-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]tereftalonitrilo;
 40 5-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]isofalonitrilo;
 4-{1-[1-{1-(4-ciano-2-fluorobenzoil)piperidin-4-il}-3-(cianometil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo;
 45 4-{1-[1-{1-(4-ciano-2,6-difluorobenzoil)piperidin-4-il}-3-(cianometil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo;
 4-{1-[1-{1-[5-cloro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-(cianometil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo;
 {1-{1-[5-Cloro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 50 {1-{1-[5-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 [3-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}piperidin-4-il)azetidin-3-il]acetoneitrilo;
 55 [3-[3-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]-1-(1-{[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)azetidin-3-il]acetoneitrilo;
 [3-[3-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]-1-(1-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}piperidin-4-il)azetidin-3-il]acetoneitrilo;
 [3-[3-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]-1-(1-{[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]carbonil}piperidin-4-il)azetidin-3-il]acetoneitrilo;
 60 {1-[1-(Metilsulfonil)piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 [3-[4-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]carbonil}piperidin-4-il)azetidin-3-il]acetoneitrilo;
 [3-[4-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}piperidin-4-il)azetidin-3-il]acetoneitrilo;
 65

{1-[1-(Metilsulfonyl)piperidin-4-il]-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 [3-[4-(5-Fluoro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]-1-(1-[[6-(trifluorometil)pirazin-2-il]carbonil]piperidin-4-il)azetidin-3-il}acetonitrilo;
 [3-[4-(5-Fluoro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]-1-(1-[[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)azetidin-3-il}acetonitrilo;
 [3-[4-(5-Fluoro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]-1-(1-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]carbonil]piperidin-4-il)azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {3-[4-(5-Fluoro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 4-[1-(3-(Cianometil)-1-[5-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinil]piperidin-4-il)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b)piridina-5-carbonitrilo; y
 4-(1-[3-(Cianometil)-1-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b)piridina-5-carbonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.

En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de:

cis-{1-[[3-Metoxi-1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-(*cis*-3-Metoxi-1-[[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[[*cis*-3-Fluoro-1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-(*cis*-3-Fluoro-1-[[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[[1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinil]-4-deuteropiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[[1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinil]-3,3,4,5,5-pentadeuteropiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[[7-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinil]-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]non-9-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[[1-[[4-[(dimetilamino)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 4-[[3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il]-N-isopropilpiperidina-1-carboxamida;
 {1-[[1-[[6-[(dimetilamino)metil]-3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 3-[[4-[[3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il]piperidin-1-il]carbonil]-5-[[dimetilamino)metil]benzonitrilo;
 {1-[[1-[[6-[(dimetilamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[[1-[[6-[(metilamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[[1-[[6-[(azetidin-1-il)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[[1-[[6-[(dietilamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[[1-[[6-[[etil(metil)amino]metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[[1-[[3-(difluorometil)-5-[[dimetilamino)metil]benzoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[[1-[[6-[(pirrolidin-1-il)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[[1-[[6-[[3S]-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[[1-[[6-[[3R]-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[[1-[[6-[[3,3-difluoropirrolidin-1-il]metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[[1-[[6-[(*tert*-butilamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[[1-[[6-[(isopropilamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;

{1-(1-[[6-[(etilamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo;
 {1-(1-[[6-[(2-metoxietil)(metil)amino]metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo;
 5 {1-(1-[[6-[(3-hidroxiopropil)(metil)amino]metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo;
 propil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}piperidina-1-carboxilato;
 ciclobutilmetil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}piperidina-1-carboxilato;
 10 etil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}piperidina-1-carboxilato;
 bencil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}piperidina-1-carboxilato;
 isobutil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}piperidina-1-carboxilato;
 ciclopropilmetil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}piperidina-1-carboxilato;
 15 (1-metilciclopropil)metil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}piperidina-1-carboxilato;
 2,4-difluorobencil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}piperidina-1-carboxilato;
 3,4-difluorobencil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}piperidina-1-carboxilato;
 20 3,5-difluorobencil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}piperidina-1-carboxilato;
 ciclopentilmetil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}piperidina-1-carboxilato; and
 25 ciclohexilmetil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}piperidina-1-carboxilato;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.

30 En algunas realizaciones, la sal es una sal de ácido adípico de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo. En algunas realizaciones, la sal es una sal 1:1 de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo: ácido adípico. En algunas realizaciones, la sal es la que se describe en el Ejemplo 358.

35 En algunas realizaciones, la sal se caracteriza por un punto de fusión de aproximadamente 178 °C. En algunas realizaciones, la sal tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que se caracteriza por un pico endotérmico con una temperatura de aparición de aproximadamente 176 °C. En algunas realizaciones, la sal tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente como la mostrada en la Figura 1.

40 En algunas realizaciones, la sal tiene un termograma de análisis gravimétrico térmico como el mostrado en la Figura 2. En algunas realizaciones, la sal tiene un patrón de difracción de polvos de rayos X que comprende un pico característico expresado en grados 2θ en aproximadamente 10.4.. En algunas realizaciones, la sal tiene un patrón de difracción de polvos de rayos X que comprende un pico característico expresado en grados 2θ en aproximadamente 6.9.. En algunas realizaciones, la sal tiene un patrón de difracción de polvos de rayos X que comprende un pico característico expresado en grados 2θ en aproximadamente 21.0.. En algunas realizaciones, la sal tiene un patrón de difracción de polvos de rayos X que comprende un pico característico expresado en grados 2θ en aproximadamente 23.3.. En algunas realizaciones, la sal tiene un patrón de difracción de polvos de rayos X que comprende un pico característico expresado en grados 2θ en aproximadamente 6.9, 10.4, 21.0 y 23.3.. En algunas realizaciones, la sal tiene un patrón de difracción de polvos de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura 3.

55 Un patrón XRPD de reflejos (picos) se considera típicamente como una huella dactilar de una forma cristalina particular. Es bien conocido que las intensidades relativas de los picos XRPD pueden variar en gran medida dependiendo, entre otros, de la técnica de preparación de la muestra, distribución del tamaño del cristal, los diferentes filtros usados, el procedimiento de montaje de muestra y el instrumento particular empleado. En algunos casos, pueden observarse nuevos picos o picos existentes pueden desaparecer, dependiendo del tipo de máquina o de los ajustes (por ejemplo, si se usa un filtro Ni o no). Como aquí se usa, el término "pico" se refiere a un reflejo que tiene una altura/intensidad relativo de al menos aproximadamente 4% de la altura/intensidad de pico máximo. Además, la variación de instrumentos y otros factores pueden afectar a los valores 2-theta. Así, las asignaciones de picos, tales como los aquí presentados, pueden variar por más o menos aproximadamente 0,2° (2-theta), y el término "sustancialmente" como se usa aquí en el contexto de XRPD significa que abarca las variaciones anteriormente mencionadas.

65 De la misma manera, la lecturas de temperatura en relación con DSC, TGA u otros experimentos térmicos

pueden variar aproximadamente ± 3 °C dependiendo del instrumento, ajustes particulares, preparación de muestra, etc. Por consiguiente, se entiende que una forma cristalina aquí presentada que tiene un termograma DSC "sustancialmente" como el mostrado en cualquiera de las Figuras se ajusta a tal variación.

Además se aprecia que ciertas características de la invención, que, por ejemplo, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en una única realización. En cambio, varias características de la invención que, por motivos de brevedad, se describen en el contexto de una única realización, pueden proporcionarse por separado o en cualquier combinación adecuada.

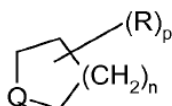
En varios lugares en la presente especificación, los sustituyentes de compuestos de la invención se divulgan en grupos o en rangos. Específicamente se pretende que la invención incluya sub-combinaciones individuales de los miembros de tales grupos o rangos. Por ejemplo, el término "C₁₋₆ alquilo" pretende específicamente desvelar individualmente metilo, etilo, C₃ alquilo, C₄ alquilo, C₅ alquilo y C₆ alquilo.

En varios lugares en la presente especificación se describen sustituyentes de unión. Específicamente se pretende que cada sustituyente de unión incluya tanto las formas delanteras como las traseras del sustituyente de unión. Por ejemplo, -NR(CR'R'')_n- incluye tanto -NR(CR'R'')_n- como - (CR'R'')_n NR -. Donde la estructura claramente requiere un grupo de unión, se entiende que las variables Markush enumeradas para ese grupo serán los grupos de unión. Por ejemplo, si la estructura requiere un grupo de unión y la definición de grupo Markush para esa variable enumera "alquilo" o "arilo" entonces se entiende que el "alquilo" o "arilo" representa un grupo alquileo o un grupo arileno de unión, respectivamente.

En varios lugares en la presente invención, se describen anillos (por ejemplo, "un anillo de piperidina"). A menos que se especifique lo contrario, estos anillos pueden estar unidos al resto de la molécula en cualquier miembro del anillo como lo permite la valencia. Por ejemplo, los términos "un anillo de piridina" pueden referirse a un anillo de piridin-2-il, piridin-3-il, piridin-4-il.

Los términos "de n miembros" cuando n es un número entero típicamente describen el número de átomos que forman el anillo en una fracción donde el número de átomos que forman el anillo es n. por ejemplo, piperidinil es un ejemplo de un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros, pirazolil es un ejemplo de un anillo de heteroarilo de 5 miembros, piridil es un ejemplo de un anillo de heteroarilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

Para compuestos de la invención donde aparece una variable más de una vez, cada variable puede ser una fracción diferente independientemente seleccionada del grupo que define la variable. Por ejemplo, donde se describe una estructura que tiene dos grupos R que están simultáneamente presentes en el mismo compuestos, los dos grupos R pueden representar diferentes fracciones seleccionadas independientemente del grupo definido para R. En otro ejemplo, cuando un sustituyente opcionalmente múltiple es designado en la forma:



Entonces se entiende que el sustituyente R puede ocurrir p número de veces en el anillo, y R puede ser una fracción diferente en cada caso. Se entenderá que cada grupo R puede sustituir cualquier átomo de hidrógeno unido al átomo del anillo, incluyendo uno o ambos de los átomos de hidrógeno (CH₂)_n. además, en el ejemplo anterior, la variable Q debería definirse para que incluyera hidrógenos, como cuando se dice que Q es CH₂, NH, etc., cualquier sustituyente flotante tal como R en el ejemplo anterior, puede sustituir un hidrógeno de la variable Q así como un hidrógeno en otro componente no variable del anillo.

Como aquí se usa, la frase "opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido. Como aquí se usa, el término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno se ha eliminado y se ha sustituido por un sustituyente. Se entenderá que la sustitución en un átomo dado está limitada por la valencia.

Como aquí se usa, el término "C_{n-m} alquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de hidrocarburo saturado que puede tener cadena recta o ramificada, que tiene de n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de fracciones de alquilo incluyen, aunque no se limitan, grupos químicos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, 2-metil-1-butilo, 3-pentilo, n-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, n-heptilo, n-octilo y similares.

Como aquí se usa, "C_{n-m} alqueno", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono y de n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, la fracción de alqueno contiene de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono. Los grupos de alqueno

ejemplares incluyen, aunque no se limitan a, etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-butenilo, *sec*-butenilo y similares.

Como aquí se usa, “C_{n-m} alquinilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono y de *n* a *m* átomos de carbono. Los grupos de alquinilo ejemplares incluyen, aunque no se limitan a, etinilo, propin-1-il, propin-2-il, y similares. En algunas realizaciones, la fracción de alquinilo contiene de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono.

Como aquí se usa, “halo” o “halógeno”, empleado solo o en combinación con otros términos, incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Como aquí se usa, “hidroxilo” o “hidroxi” se refiere a un grupo de la fórmula –OH.

Como aquí se usa, el término “C_{n-m} haloalquilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo C_{n-m} alquilo que tiene hasta {2(*n* + *m*) + 1} átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. En algunas realizaciones, los átomos de halógeno son átomos de flúor. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos haloalquilo ejemplares incluyen CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ y similares. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo es un grupo fluoroalquilo.

Como aquí se usa, el término “C_{n-m} fluoroalquilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo C_{n-m} haloalquilo donde los átomos de halógeno se seleccionan de flúor. En algunas realizaciones, C_{n-m} fluoroalquilo es fluorometilo, difluorometil o trifluorometilo.

Como aquí se usa, el término “C_{n-m} alcoxi”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula –O-alquilo, donde el grupo alquilo tiene de *n* a *m* átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, *n*-propoxi e isopropoxi), *t*-butoxi y similares. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

Como aquí se usa, “C_{n-m} haloalcoxi”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula –O-(haloalquil), donde el grupo haloalquilo tiene de *n* a *m* átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Un grupo haloalcoxi ejemplar es –OCF₃. En algunas realizaciones, el grupo haloalcoxi es un grupo fluoroalcoxi.

Como aquí se usa, el término “C_{n-m} fluoroalcoxi”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo C_{n-m} alcoxi, donde los átomos de halógeno se seleccionan de flúor.

Como aquí se usa, “amino”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a –NH₂.

Como aquí se usa, el término “C_{n-m} alquilamino”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula –NH(alquilo), donde el grupo alquilo tiene de *n* a *m* átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos C_{n-m} alquilamino ejemplares incluyen metilamino, etilamino, propilamino (por ejemplo, *n*-propilamino e isopropilamino) y similares.

Como aquí se usa, el término “di-C_{n-m} alquilamino”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula –NH(alquilo)₂, donde cada grupo alquilo tiene independientemente de *n* a *m* átomos de carbono. Los grupos di-C_{n-m} alquilamino ejemplares incluyen dimetilamino, dietilamino, dipropilamino (por ejemplo, di(*n*-propil)amino y di(isopropil)amino) y similares. En algunas realizaciones, cada grupo alquilo tiene independientemente de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

Como aquí se usa, el término “carboxi”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula –C(O)OH:

Como aquí se usa, el término “C_{n-m} alcoxycarbonil”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula –C(O)O-alquilo, donde el grupo alquilo tiene de *n* a *m* átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

Como aquí se usa, el término “C_{n-m} alquilcarbonil”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula –C(O)-alquilo, donde el grupo alquilo tiene de *n* a *m* átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

Como aquí se usa, el término “C_{n-m} alquilcarbonilamino”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula –NHC(O)-alquilo, donde el grupo alquilo tiene de *n* a *m* átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

Como aquí se usa, el término “carbamilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula –C(O)-NH₂.

Como aquí se usa, el término “C_{n-m} alquilcarbamilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula –C(O)-NH(alquilo), donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

5 Como aquí se usa, el término “di-C_{n-m} alquilcarbamilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula –C(O)-NH(alquilo)₂, donde cada grupo alquilo tiene independientemente de n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

10 Como aquí se usa, el término “tio” se refiere a un grupo de la fórmula –SH.

Como aquí se usa, el término “C_{n-m} alquiltio”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula –S-alquilo, donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

15 Como aquí se usa, el término “C_{n-m} alquilsulfinilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula –S(O)alquilo, donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

20 Como aquí se usa, el término “C_{n-m} alquilsulfonylo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula –S(O)₂alquilo, donde el grupo alquilo tiene de n a m átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

25 Como aquí se usa, “halosulfanilo” se refiere a un grupo sulfuro que tiene uno o más sustituyentes de halógeno. Los grupos halosulfonilo ejemplares incluyen grupos pentanosulfanilo tales como SF₅.

30 Como aquí se usan, los términos “puente de 2 ó 3 carbonos” significan que dos grupos R diferentes en diferentes átomos del miembro de anillo forman un puente (–CH₂–CH₂ o –CH₂–CH₂–CH₂–) entre los dos átomos del miembro de anillo, donde los dos o tres carbonos no incluyen los átomos del miembro de anillo. Para ejemplos no limitativos, véase el Ejemplo 138, donde dos grupos R¹ forman un puente de 2 carbonos.

35 Como aquí se usan, los términos “puente de la fórmula –CH₂–O–CH₂–” significa que dos grupos R diferentes en diferentes átomos del miembro de anillo forman un puente entre los dos átomos del miembro de anillo de la fórmula –CH₂–O–CH₂–, donde los átomos del miembro de anillo no son parte de la fórmula CH₂–O–CH₂–.

Como aquí se usa, el término “hidroxilo-C₁₋₄ alquilo” se refiere a un grupo de la fórmula –C₁₋₄ alquilenol-OH.

40 Como aquí se usa, el término “C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alquilo” se refiere a un grupo de la fórmula –C₁₋₄ alquilenol-O(C₁₋₄ alquilo).

45 Como aquí se usa, el término “C_{n-m} cicloalquilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un hidrocarburo cíclico no aromático que incluye alquilo ciclizado, alquilenilo y grupos alquilenilo, y que tiene de n a m átomos de carbono de miembro de anillo. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillo mono- o policíclicos (por ejemplo, con 2, 3 ó 4 anillos fusionados, en puente o en espiral). También se incluyen en la definición de cicloalquilo fracciones que tienen uno o más anillos aromáticos (por ejemplo, anillos de arilo o heteroarilo) fusionados (esto es, que tienen un enlace en común con) con el anillo de cicloalquilo, por ejemplo, derivados venzo de ciclopentano, ciclohexano y similares. Los átomos de carbono que forman anillo de un grupo de cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por oxo. Los grupos de cicloalquilo también incluyen cicloalquilidenos. El término “cicloalquilo” también incluye grupos cicloalquilo de cabeza de puente y grupos espirocicloalquilos. Como aquí se usa, “grupos cicloalquilo de cabeza de puente” se refieren a fracciones de hidrocarburo cíclicas no aromáticas que contienen al menos un carbono de cabeza de puente, tal como adamantan-1-il. Como aquí se usa, “grupos espirocicloalquilos” se refieren a fracciones de hidrocarburo no aromáticas que contienen al menos dos anillos fusionados en un único átomo de carbono, tal como espiro[2.5]octano y similares. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 14 miembros de anillo, de 3 a 10 miembros de anillo o de 3 a 55 7 miembros de anillo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico, bicíclico o tricíclico. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo monocíclico C₃₋₇. Uno o más átomos de carbono que forman el anillo de un grupo cicloalquilo pueden oxidarse para formar uniones de carbonilo. Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcanilo, adamantilo, tetrahidronaftalenilo, octahidronaftalenilo, indanilo y similares.

60 Como aquí se usa, el término “C_{n-m} cicloalquilo-C_{o-p} alquilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula –alquilenol-cicloalquilo, donde la parte de cicloalquilo tiene de n a m átomos de carbono y la parte de alquilenol tiene de o a p átomos de carbono. En algunas realizaciones, la parte de alquilenol tiene de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2 o 1 átomo de carbono. En algunas realizaciones, la parte de alquilenol es

metileno. En algunas realizaciones, la parte de cicloalquilo tiene de 3 a 14 miembros de anillo, de 3 a 10 miembros de anillo o de 3 a 7 miembros de anillo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, la parte de cicloalquilo es monocíclica. En algunas realizaciones, la parte de cicloalquilo es un grupo cicloalquilo monocíclico C_{3-7} .

Como aquí se usa, el término " C_{n-m} heterocicloalquilo", "anillo C_{n-m} heterocicloalquilo", o "grupo C_{n-m} heterocicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un anillo o sistema de anillo no aromático, que puede opcionalmente contener uno o más grupos de alquilenilo o alquinileno como parte de la estructura de anillo, que tiene al menos un miembro de anillo heteroátomo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno de sulfuro y fósforo, y que tiene de n a m átomos de carbono del miembro de anillo. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillo mono- o policíclicos (por ejemplo, con 2, 3 ó 4 anillos fusionados, en puente o espiral). En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo es un grupo monocíclico o bicíclico que tiene 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, sulfuro y oxígeno. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo fracciones que tienen una o más anillos aromáticos (por ejemplo, anillos de arilo o heteroarilo) fusionados (esto es, que tienen un enlace en común con) con el anillo no aromático, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina y similares. Los grupos heterocicloalquilo pueden también incluir grupos heterocicloalquilo de cabeza de puente y grupos espiroheterocicloalquilos. Como aquí se usa, "grupo heterocicloalquilo de cabeza de puente" se refiere a una fracción de heterocicloalquilo que contiene al menos un átomo de cabeza de puente, tal como azaadamantano-1-il- y similares. Como aquí se usa, "grupo espiroheterocicloalquilo" se refiere a una fracción de heterocicloalquilo que contiene al menos dos anillos fusionados en un único átomo de carbono, tal como [1,4-dioxo-8-aza-espiro[4.5]decano-N-il] y similares. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 3 a 20 átomos que forman anillo, de 3 a 14 átomos que forman anillo, de 3 a 10 átomos que forman anillo o aproximadamente de 3 a 8 átomos que forman anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono, e 2 a 15 átomos de carbono, de 2 a 10 átomos de carbono o aproximadamente de 2 a 8 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a 5 heteroátomos, de 1 a 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos o de 1 a 2 heteroátomos. Los átomos de carbono o heteroátomos en el anillo (o anillos) del grupo heterocicloalquilo pueden oxidarse para formar un carbonilo, un N-óxido o un grupo sulfonilo (u otra unión oxidada) o un átomo de nitrógeno puede cuaternizarse. En algunas realizaciones, la parte de heterocicloalquilo es un grupo heterocicloalquilo monocíclico C_{2-7} . Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina, azetidina, azepano, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina y pirano.

Como aquí se usa, el término " C_{n-m} heterocicloalquilo- C_{o-p} alquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula -alquilenilo-heterocicloalquilo, donde la parte de heterocicloalquilo tiene de n a m átomos de carbono y la parte de alquilenilo tiene de o a p átomos de carbono. En algunas realizaciones, la parte de alquilenilo tiene de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2 o 1 átomo de carbono. En algunas realizaciones, la parte de alquilenilo es metileno. En algunas realizaciones, la parte de heterocicloalquilo tiene de 3 a 14 miembros de anillo, de 3 a 10 miembros de anillo o de 3 a 7 miembros de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, la parte de heterocicloalquilo es monocíclica. En algunas realizaciones, la parte de heterocicloalquilo es un grupo heterocicloalquilo monocíclico C_{2-7} .

Como aquí se usa, el término " C_{n-m} arilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a una fracción de hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico (por ejemplo, con 2, 3 ó 4 anillos fusionados) que tiene de n a m átomos de carbono del miembro de anillo tales como, aunque no se limitan a, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antraceno, fenantreno y similares. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono, de 6 a 10 átomos de carbono o 6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo arilo es un grupo monocíclico o bicíclico.

Como aquí se usa, " C_{n-m} arilo- C_{o-p} alquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula -alquilenilo-arilo, donde la parte de arilo tiene de n a m átomos de carbono y la parte de alquilenilo tiene de o a p átomos de carbono. En algunas realizaciones, la parte de alquilenilo tiene de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2 o 1 átomo de carbono. En algunas realizaciones, la parte de alquilenilo es metileno. En algunas realizaciones, la parte de arilo es fenilo. En algunas realizaciones, el grupo arilo es monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, el grupo arilalquilo es bencilo.

Como aquí se usa, el término " C_{n-m} heteroarilo", "anillo C_{n-m} heteroarilo", o "grupo C_{n-m} heteroarilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a una fracción de hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, con 2, 3 ó 4 anillos fusionados), que tiene uno más miembros de anillo de heteroátomo independientemente seleccionados de nitrógeno, sulfuro y oxígeno y que tiene de n a m átomos de carbono de miembros de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo es un grupo monocíclico o bicíclico que tiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, sulfuro y oxígeno. Los grupos heteroarilo incluyen, aunque no se limitan a, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, benzimidazolilo, pirrolilo, azolilo, oxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzisoxazolilo, imidaza[1,2-b]tiazolilo o similares. Los átomos de

carbono o heteroátomos en el anillo (o anillos) del grupo heteroarilo pueden oxidarse para formar un carbonilo, un N-óxido, o un grupo sulfonilo (u otra unión oxidada) o un átomo de nitrógeno puede cuaternizarse, siempre y cuando se conserve la naturaleza aromática del anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono, de 3 a 20 átomos de carbono, de 3 a 15 átomos de carbono, de 3 a 10 átomos de carbono,, de 3 a 8 átomos de carbono,, de 3 a 5 átomos de carbono, de 1 a 5 átomos de carbono, o de 5 a 10 átomos de carbonos. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene de 3 a 14, de 4 a 12, de 4 a 8, de 9 a 10 o de 5 a 6 átomos que forman el anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a 4, de 1 a 3 o de 1 a 2 heteroátomos.

Como aquí se usa, el término " C_{n-m} heteroarilo- C_{o-p} alquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de la fórmula -alquileo-heteroarilo, donde la parte de heteroarilo tiene de n a m átomos de carbono del miembro de anillo y la parte de alquileo tiene de o p átomos de carbono. En algunas realizaciones, la parte de alquileo tiene de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2 o 1 átomo de carbono. En algunas realizaciones, la parte de alquileo es metileno. En algunas realizaciones, la parte de heteroarilo es un grupo monocíclico o bicíclico que tiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, sulfuro y oxígeno. En algunas realizaciones, la parte de heteroarilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono.

Como aquí se usa, el término " C_{n-m} ariloxi" se refiere a una fracción de la fórmula -O-arilo, donde el anillo de arilo tiene de n a m átomos de carbono.

Como aquí se usa, la aparición del término "bicíclico" antes del nombre o de una fracción indica que la fracción tiene dos anillos fusionados.

Como aquí se usa, la aparición del término "monocíclico" ante del nombre de una fracción indica que la fracción tiene un único anillo.

Los compuestos aquí descritos pueden ser asimétricos (por ejemplo, con uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, están incluidos a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden aislarse en formas ópticamente inactivas o racémicas. Los métodos de cómo preparar formas ópticamente activas a partir de reactivos ópticamente inactivos son conocidos en la técnica, tales como resolución de mezclas racémicas o mediante síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y similares pueden estar presentes en los compuestos aquí descritos, y todas estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas preparadas.

La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede realizarse mediante cualquiera de numeroso métodos conocidos en la técnica. Un método ejemplar incluye recristalización fraccional usando un ácido quiral de resolución que es un ácido orgánico formador des al y ópticamente activo. Los agentes de resolución adecuados para métodos de recristalización fraccional son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los varios ácidos canforsulfónicos ópticamente activos tales como ácido β -canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para métodos de cristalización fraccional incluyen formas estereoisoméricamente puras de α -metilbencilamina (por ejemplo, formas S y R, o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano y similares.

La resolución de mezclas racémicas puede también realizarse mediante elución en una columna empaquetada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). Un experto en la técnica puede determinar la composición de disolvente de elución adecuada.

Los compuestos de la invención pueden también incluir formas tautoméricas. Las formas tautoméricas son el resultado de intercambiar un enlace sencillo por un enlace doble adyacente junto con la migración simultánea de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Los tautómeros prototrópicos ejemplares incluyen cetona – pares de enol, amida – pares de ácido imídico – lactama – pares lactámicos, enamina – pares de 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-dosindol, y 1H- y 2H-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o cerradas estéricamente en una forma mediante una sustitución apropiada.

Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que ocurren en los compuestos intermediarios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. En algunas realizaciones, los grupos 1, 2 o 3 CH_2 en el anillo de azetidina de la Fórmula I se sustituyen por un grupo CHD o CD_2 . En algunas realizaciones, los grupos 1, 2 o 3 CH_2 o CH en el anillo de piperidina de la Fórmula I se sustituyen por un grupo CHD, CD_2 o CD, respectivamente. En algunas realizaciones, los grupos 1, 2, 3, 4 o 5 CH_2 o CH en el anillo de piperidina de la Fórmula I se sustituyen por un grupo CHD, CD_2 o CD, respectivamente.

El término “compuesto”, como aquí se usa significa que incluye todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas.

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

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, o sales de los mismos, están sustancialmente aislados. Por “sustancialmente aislados” se entiende que el compuesto está al menos parcialmente o
10 sustancialmente separado del ambiente en el que se formó o detectó. La separación parcial incluye, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97% o al menos aproximadamente 99% por peso de los
15 compuestos de la invención, o una sal del mismo. Los métodos para aislar compuestos son rutinarios en la técnica.

La frase “farmacéuticamente aceptable” aquí se emplea para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico sensato, adecuados para su
20 uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, proporcionales a la proporción de beneficio/riesgo razonable.

La expresión “temperatura ambiente” como aquí se usa, se entiende en la técnica, y generalmente se refiere a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación en la que la reacción se realiza, por ejemplo, una temperatura desde aproximadamente 20 °C a
25 aproximadamente 30 °C.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos aquí descritos. Como aquí se usa, “sales farmacéuticamente aceptables” se refieren a derivados de los compuestos desvelados donde el compuesto madre se modifica convirtiendo un ácido o fracción de base existente en su forma
30 de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque no se limitan a, sales ácidas minerales u orgánicas de residuos básicos tales como aminas; sales alcali u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas del compuesto madre formado, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. La sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto madre que
35 contiene una fracción básico o ácida mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de base o ácido libres de estos compuestos con una cantidad estoichiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente medio no acuoso como éter, acetato de etilo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol o butanol) o acetónitrilo (ACN) son preferentes. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's
40 Pharmaceutical Sciences, 17^a ed. Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977). En algunas realizaciones, los compuestos aquí descritos incluyen las formas de N-óxido.

Síntesis

Los compuestos de la invención, incluyendo sales y N-óxidos de los mismos, pueden prepararse usando técnicas conocidas de síntesis orgánica y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de las numerosas y
45 posibles rutas sintéticas, tales como aquellas en el plano más abajo. Las reacciones para preparar compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que un experto en la técnica de síntesis orgánica puede seleccionar fácilmente. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de
50 inicio (reactivos), los intermediarios o productos a las temperaturas a las que las reacciones se llevan a cabo, por ejemplo, temperaturas que puede oscilar entre la temperatura de congelación del disolvente a la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, un experto en la técnica puede seleccionar los
55 disolventes adecuados para una etapa de reacción particular.

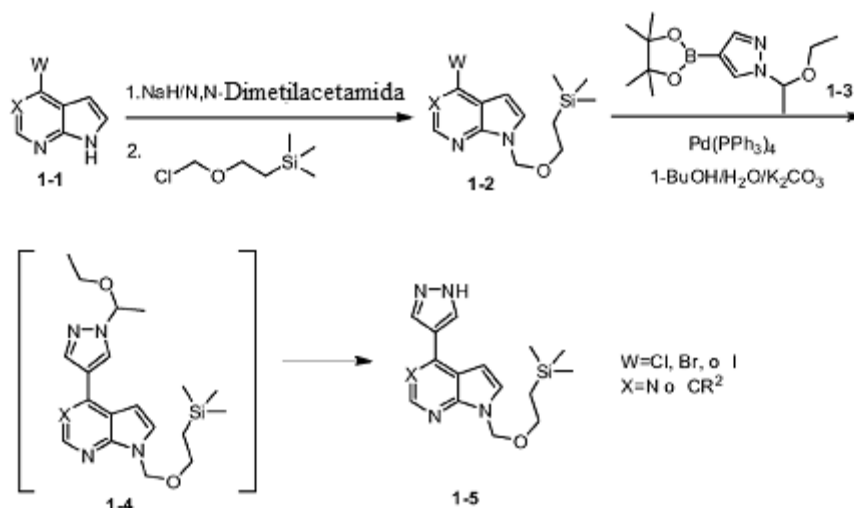
La preparación de compuestos de la invención puede incluir la protección y desprotección de varios grupos químicos. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección, y la
60 selección de grupos protectores adecuados. La química de grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en Wuts y Green, Protective Groups in Organic Synthesis, 4^a ed., John Wiley & Sons; Nueva Jersey, (2007).

Las reacciones pueden controlarse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto puede controlarse mediante medios espectroscópicos, tales como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ¹H o ¹³C), espectroscopia de infrarrojos, espectrofotometría (por
65 ejemplo, visible a UV), espectrometría de masas o mediante métodos cromatográficos tales como cromatografía

líquida de alta eficacia (CLAE) o cromatografía de capa fina (CCF).

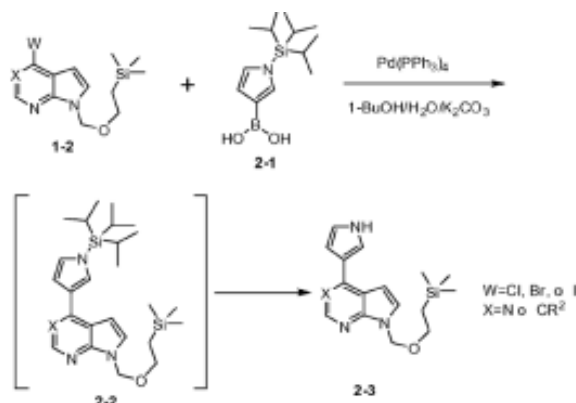
Los compuestos de la Fórmula I pueden prepararse usando métodos explicados en los Planos 1-4. Los intermediarios de la fórmula 1-5 pueden sintetizarse de acuerdo con los métodos descritos en el Plano 1. El reactivo comercialmente disponible pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-haluro o pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-haluro 5-sustituido (1-1) puede convertirse en un SEM (2-(trimetilsilil)etoximetil) intermediario protegido de la fórmula 1-2 tratando con hidruro de sodio seguido de 2-(trimetilsilil)etoximetil cloruro. En enlace Suzuki de 1-2 con un ácido borónico de pirazol, tal como 1(1-etoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1-3) usando un reactivo de paladio, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladi(0) da lugar al intermediario 1-4, que *in situ* se convierte en el producto deseado 1-5 después de la prolongación de la reacción.

Esquema 1



Los intermediarios de la fórmula 2-3 pueden sintetizarse de acuerdo con la secuencia representada en el Plano 2. El intermediario protegido por SEM 1-2 se somete a un enlace Suzuki con un ácido borónico de un pirrol protegido, tal como 1-(triisopropilsilil)pirrol-3-ácido borónico (2-1) usando un reactivo de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladi(0) en presencia de una base. El producto de enlace 2-2 puede convertirse en el producto deseado de la fórmula 2-3 *in situ* llevando a cabo la reacción durante toda la noche en el mismo medio.

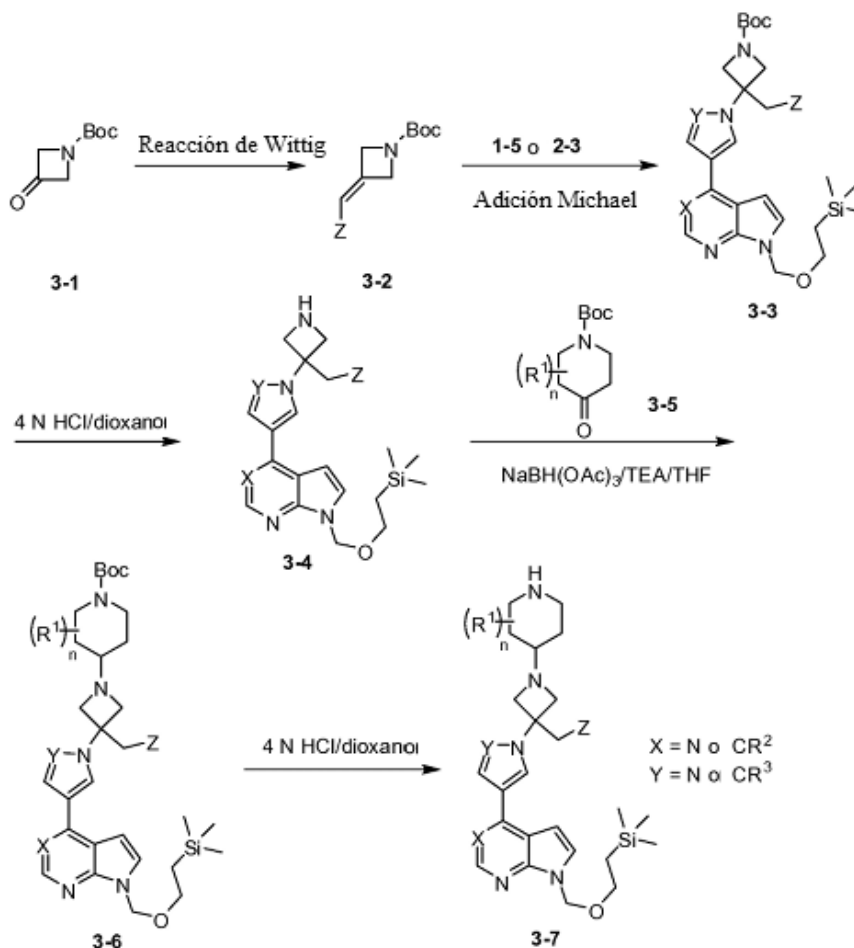
Esquema 2



Los intermediarios de la fórmula 3-7 pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos mostrados en el Plano 3. Una azetidinona protegida por Boc de la fórmula 3-1 se somete a una reacción de Wittig con un fosfonato, tal como cianometilfosfonato de dietilo, en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, para formar un derivado ciano de la fórmula 3-2. La adición de Michael de intermediarios de la fórmula 1-5 o 2-3 al derivado de la fórmula 3-2 en presencia de una base, tal como DBU produce el producto de adición de la fórmula 3-3. Después de

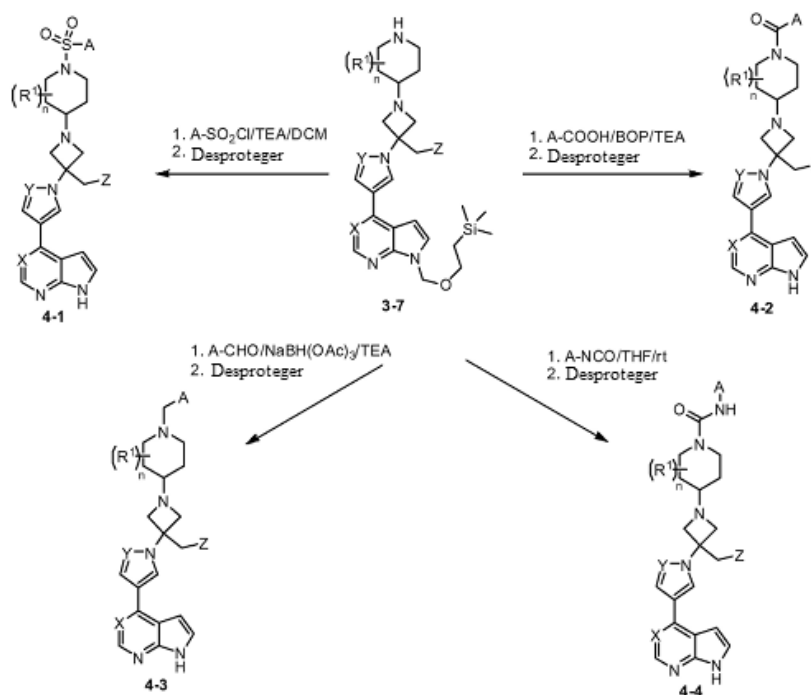
la retirada del grupo Boc (por ejemplo, usando un ácido tal como 4 N HCl en dioxano), aminación reductiva de la azetidina resultante de la fórmula 3-4 con una piperidina protegida por Boc de la fórmula 3-5 usando un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, da lugar a un compuesto de la fórmula 3-6. La eliminación del grupo Boc en el compuesto de la fórmula 3-6 (por ejemplo, usando un ácido tal como 4 N HCl en dioxano) produce los intermediarios deseados de la fórmula 3-7.

Esquema 3



Los intermediarios de la fórmula 3-7 pueden derivarse en el nitrógeno de piperidina para producir una serie de compuestos de la Fórmula I como se representa en el Plano 4. La reacción del compuesto de la fórmula 3-7 con un cloruro de sulfonilo seguido del tratamiento primero con TFA y después con etilenodiamina para retirar el grupo SEM produce derivados de sulfonamida de la fórmula 4-1. El enlace del compuesto de la fórmula 3-7 con un ácido carboxílico usando un agente de enlace tal como BOP o con un cloruro de acilo, seguido de la retirada del grupo SEM proporciona compuestos de amida de la fórmula 4-2. La aminación reductiva del compuesto de la fórmula 3-7 con un aldehído usando un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, seguido de la retirada del grupo SEM da lugar a los derivados e N-alquilo de la fórmula 4-3. La reacción del compuesto de la fórmula 3-7 con un isocianato, seguido de la retirada del grupo SEM produce los compuestos de urea de la fórmula 4-4.

Esquema 4



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 preferentemente sobre otras quinasas Janus. Por ejemplo, un inhibidor selectivo de JAK1 inhibe preferencialmente JAK1 sobre uno o más de JAK2, JAK3 y TYK2. En algunas realizaciones, los compuestos inhiben JAK1 preferentemente sobre JAK2 (por ejemplo, tienen una proporción IC₅₀ JAK1/JAK2 >1). En algunas realizaciones, los compuestos son aproximadamente 10 veces más selectivos para JAK1 sobre JAK2. En algunas realizaciones, los compuestos son aproximadamente 3 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 15 veces o aproximadamente 20 veces más selectivos para JAK1 sobre JAK2 cuando se calcula midiendo IC₅₀ en 1 mM ATP (por ejemplo, véase Ejemplo A).

JAK1 juega un papel central en un número de secuencias señalizadoras de citoquinas y factores del crecimiento que, cuando se desregulan, pueden dar como resultado o contribuir en estados enfermos. Por ejemplo, los niveles IL-6 son elevados en artritis reumatoide, una enfermedad que ha sido sugerida por tener efectos perjudiciales (Fonesca, J. E. et al., *Autoimmunity Reviews*, 8:538-42, 2009). Debido a las señales IL-6, al menos en parte, a través de JAK1, se espera que IL-6 antagonizante directamente o indirectamente a través de la inhibición de JAK1 proporcione beneficio clínico (Guschin, D. N., et al., *Embo J* 14:1421, 1995; Smolen, J. S. et al. *Lancet* 371:987, 2008). Además, en algunos cánceres JAK1 se muta dando como resultado un crecimiento celular de tumor no deseable constitutivo y supervivencia (Mullighan CG, *Proc Natl Acad Sci USA* 106:9414-8, 2009; Flex E., et al., *J. Exp. Med.* 205:751-8, 2008). En otras enfermedades autoinmunes y cánceres los niveles sistémicos elevados de citoquinas inflamatorias que activan JAK1 pueden también contribuir a la enfermedad y/o síntomas relacionados. Por lo tanto, los pacientes con tales enfermedades pueden beneficiarse de la inhibición de JAK1. Los inhibidores selectivos de JAK1 pueden ser eficaces mientras se evitan los efectos innecesarios y potencialmente indeseables de inhibir otras quinasas JAK.

Los inhibidores selectivos de JAK1, en relación con otras quinasas JAK, pueden tener múltiples ventajas terapéuticas sobre otros inhibidores menos selectivos. Con respecto a la selectividad contra JAK2, un número de importantes citoquinas y factores de crecimiento se señalizan a través de JAK2 incluyendo, por ejemplo, eritropoyetina (Epo) y trombopoyetina (Tpo) (Parganas E., et al., *Cell*. 93:385-95, 1998). Epo es un factor de crecimiento clave en los números reducidos de glóbulos rojos y anemia (Kaushansky K, *NEJM* 354:2034-45, 2006). Tpo, otro ejemplo de un factor de crecimiento dependiente de JAK2, juega un papel central en el control de la proliferación y maduración de megacariocitos, las células a partir de las cuales se producen la plaquetas (Kaushansky K, *NEJM* 354:2034-45, 2006). Como tal, la señalización reducida de Tpo reducirá los números de

megacariocito (megacariocitopenia) y disminuirá los totales de plaquetas circulantes (trombocitopenia). Esto puede dar como resultado un sangrado indeseable y/o incontrolable. La inhibición reducida de otros JAKs, como JAK3 y Tyk2, puede ser también deseable ya que se ha demostrado que los humanos que carecen de versiones funcionales de estas quinasas sufren numerosas enfermedades tales como inmunodeficiencia combinada severa o síndrome de hiperinmunoglobulina E (Minegishi, Y, et al. Immunity 25:745-55, 2006; Macchi P, et al. Nature. 377:65-8, 1995). Por lo tanto, un inhibidor de JAK2 con afinidad reducida para otros JAKs tendrá ventajas significativas sobre un inhibidor menos selectivo con respecto a menores efectos secundarios que incluyen supresión del sistema inmune, anemia y trombocitopenia.

Una enfermedad asociada con JAK puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que, directamente o indirectamente, esté unida con la expresión o actividad de JAK, incluyendo sobreexpresión y/o niveles anormales de actividad. Una enfermedad asociada con JAK también puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que puede prevenirse, mejorarse o curarse modulando la actividad de JAK.

Los ejemplos de enfermedades asociadas con JAK incluyen enfermedades que incluyen el sistema inmune incluyendo, por ejemplo, rechazo a trasplante de órganos (por ejemplo, rechazo a aloinjerto y enfermedad de injerto contra huésped).

Más ejemplos de enfermedades asociadas con JAK incluyen enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis psoriática, diabetes tipo I, lupus, psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, miastenia grave, nefropatías de inmunoglobulina, miocarditis, trastornos autoinmunes de tiroides, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y similares. En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmune es una enfermedad de piel bullosa autoinmune tal como pénfigo vulgar (PV) o pénfigo bulloso (PB).

Más ejemplos de enfermedades asociadas con JAK incluyen condiciones alérgicas tales como asma, alergias a alimentos, dermatitis eszematosa, dermatitis por contacto, dermatitis atópica (eczema atópico) y rinitis. Más ejemplos de enfermedades asociadas con JAK incluyen enfermedades virales tales como virus de Epstein Barr (VEB), Hepatitis B, Hepatitis C, VIH, HTLV 1, Virus Varicella-Zoster (VZV) y Virus del Papiloma Humano (VPH):

Más ejemplos de enfermedades asociadas con JAK incluyen enfermedades asociadas con volumen de cartílago, por ejemplo, artritis gotosa, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, algodistrofia, síndrome de Tietze, artropatía costal, osteoartritis endémica deformante, enfermedad de Meleni, enfermedad de Handigodu, degeneración resultante de fibromialgia, lupus eritematosos sistémico, escleroderma o espondilitis anquilosante.

Más ejemplos de enfermedades asociadas con JAK incluyen malformaciones congénitas del cartílago, incluyendo condroólisis hereditaria, condrodisplasia y pseudocondrodisplasia (por ejemplo, microtia, enotia y condrodisplasia metafisaria).

Más ejemplos de enfermedades o condiciones asociadas con JAK incluyen trastornos cutáneos tales como psoriasis (por ejemplo, psoriasis vulgar), dermatitis atópica, erupción cutánea, irritación cutánea, sensibilización cutánea (por ejemplo, dermatitis por contacto o dermatitis alérgica por contacto). Por ejemplo, ciertas sustancias que incluyen fármacos cuando se aplican tópicamente pueden provocar sensibilización cutánea.

En más realizaciones, la enfermedad asociada con JAK es cáncer incluyendo aquellos caracterizados por tumores sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cánceres de la cabeza y el cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman, leiomiomasarcoma uterino, melanoma, etc.), cánceres hematológicos (por ejemplo linfoma, leucemia tal como leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), y cánceres de piel tal como linfoma cutáneo de célula T (LCCT) y linfoma cutáneo de célula B. LCCT ejemplares incluyen síndrome de Sezary y micosis fungoides.

En algunas realizaciones, los inhibidores de JAK aquí descritos, o en combinación con otros inhibidores de JAK, tales como los presentados en el N° de Serie de Estados Unidos 11/637.545 pueden usarse para tratar cánceres asociados con inflamación. En algunas realizaciones, el cáncer se asocia con enfermedad intestinal inflamatoria. En algunas realizaciones, la enfermedad intestinal inflamatoria es colitis ulcerosa. En algunas realizaciones, la enfermedad intestinal inflamatoria es enfermedad de Crohn. En algunas realizaciones, el cáncer asociado con inflamación es cáncer asociado con colitis. En algunas realizaciones, el cáncer asociado con inflamación es cáncer de colon o cáncer colorectal. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal (TEGI), adenocarcinoma, cáncer del intestino delgado o cáncer rectal.

Las enfermedades asociadas con JAK pueden incluir además aquellas caracterizadas por la expresión de: mutantes de JAK2 como aquellos que tienen al menos una mutación en el dominio pseudo-quinasa (por ejemplo,

JAK2V617F); mutantes de JAK2 que tiene al menos una mutación fuera del dominio pseudo-quinas; mutantes de JAK1; mutantes de JAK3; mutantes de receptor de eritropoyetina (REPO) o expresión desregulada de CRLF2.

Las enfermedades asociadas con JAK pueden además incluir trastornos mieloproliferativos (TMPs) tales como policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM), mielofibrosis primaria (MFP), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), síndrome hipereosinofílico (SHS), enfermedad sistémica de mastocitos (ESM) y similares. En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo es mielofibrosis (por ejemplo, mielofibrosis primaria (MFP) o post policitemia vera/mielofibrosis trombocitemia esencial (Post-PV/MF TE)). En algunas realizaciones, el trastorno mieloproliferativo es post-trombocitemia esencial mielofibrosis (Post-ET). En algunas realizaciones, el trastorno mieloproliferativo es post policitemia vera mielofibrosis (Post-PV MF).

Numerosos agentes farmacéuticos dan como resultado reacciones alérgicas no deseadas que pueden manifestarse como erupción acneiforme o dermatitis relacionada. Los agentes farmacéuticos de ejemplo que tienen tales efectos secundarios no deseados incluyen fármacos anticancerígenos como gefitinib, cetuximab, erlotinib, y similares.

Más enfermedades relacionadas con JAK incluyen inflamación o enfermedades inflamatorias. Las enfermedades inflamatorias ejemplares incluyen sarcoidosis, enfermedades inflamatorias del ojo (por ejemplo, iritis, uveítis, escleritis, conjuntivitis o enfermedades relacionadas), enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio (por ejemplo, el tracto respiratorio superior que incluyen la nariz y senos tales como rinitis o sinusitis o el tracto respiratorio inferior que incluye bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y similares), miopatía inflamatoria tal como miocarditis y otras enfermedades inflamatorias. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria del ojo es blefaritis.

Los inhibidores de JAK descritos en la presente pueden además usarse para tratar anorexia, caquexia o fatiga tal como la resultante de o asociada con un cáncer.

Más enfermedades asociadas con JAK incluyen enfermedades de resorción ósea tales como osteoporosis, osteoartritis. La resorción ósea puede también asociarse con otras condiciones tales como desequilibrio hormonal y/o terapia hormonal, enfermedad autoinmune (por ejemplo, sarcoidosis ósea) o cáncer (por ejemplo, mieloma). La reducción de la resorción ósea debido a los inhibidores de JAK puede ser aproximadamente 10%, aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, o aproximadamente 90%.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la presente, para su uso en un método para tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I como se describe en cualquiera de las realizaciones de la presente para la preparación de un medicamento para su uso en un método para tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos en las reivindicaciones.

Como aquí se usa, el término "contactar" se refiere a poner juntas las fracciones indicadas en un sistema in vitro o un sistema in vivo. Por ejemplo, "contactar" una JAK con un compuesto para su uso de acuerdo con la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, tal como un humano, que tenga una JAK, así como, por ejemplo, introducir un compuesto para su uso de acuerdo con la invención en una muestra que contenga una preparación celular o purificada que contenga la JAK.

Como aquí se usa, los términos "individuo" o "paciente", usados intercambiabilmente, se refieren a un animal, incluyendo mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates, y más preferentemente humanos.

Como aquí se usa, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que un investigador, veterinario, doctor o médico está buscando en un tejido, sistema, animal, individuo o humano. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente efectiva es desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg, o desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg.

Como aquí se usa, los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a uno o más de (1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, condición o trastorno pero que aún no experimenta o muestra 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 mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (esto es, detener el desarrollo de la patología y/o sintomatología); y (3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando

la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (esto es, invirtiendo la patología y/o sintomatología) tal como reduciendo la severidad de la enfermedad.

Terapias de combinación

Uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores así como Bcr-Abl, Flt-3, inhibidores de quinasa RAF y FAK tales como, por ejemplo, los descritos en WO 2006/056399 y otros agentes pueden usarse en combinación con los compuestos para su uso de acuerdo con las reivindicaciones. El uno o más agentes farmacéuticos adicionales pueden administrarse a un paciente simultáneamente o secuencialmente.

Los agentes quimioterapéuticos ejemplares incluyen inhibidores de proteosoma (por ejemplo, bortezomib), talidomida, revlimid y agentes que dañan el ADN tales como melfalán, doxorubicin, ciclofosfamida, vincristina, etoposida, carmustina y similares.

Los esteroides ejemplares incluyen corticosteroides tales como dexametasona o prednisona.

Los inhibidores ejemplares de Bcr-Abl incluyen los compuestos, y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, de los géneros y especies desvelados en la patente de Estados Unidos N° 5.521.184, WO 04/005281 y N° de Serie de Estados Unidos 60/578.491..

Los inhibidores ejemplares de Flt-3 incluyen los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se desvela en WO 03/037347, WO 03/099771 y WO 04/046120.

Los inhibidores ejemplares de RAF incluyen los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se desvela en WO 00/09495 y WO 05/028444.

Los inhibidores ejemplares de Flt-3 incluyen los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se desvela en WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/53595 y WO 01/014402.

En algunas realizaciones, uno más de los compuestos para su uso de acuerdo con la invención pueden usarse en combinación con uno o más de otros inhibidores de quinasa incluyendo imatinib, particularmente para tratar pacientes resistentes a imatinib u otros inhibidores de quinasa.

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

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

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

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

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

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

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de Dehydrex™ (Holles Labs),

Civamida (Opko), hialuronato de sodio (Vismed, Lantibio/TRB Chemedia), ciclosporina (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (testosterona, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), ecabet de sodio (Senju-Ista), gefarnate (Santen), ácido 15-(s)-hidroxieicosatetraenoico (15(S)-HETE), cevilemina, doxiciclina (ALTY-0501, Alacrity), minociclina, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), ciclosporina A (Nova22007, Novagali), oxitetraciclina (Duramycin, MOL11901, Lantibio), CF101(2S,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-[6-[(3-iodofenil)metilamino]purin-9-il]-N-metil-oxolano-2-carbamil, Can-Fite Biopharma), voclosporina (LX212 o LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Argentis), RX-10045 (análogo de resolución sintético, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), rivoglitzona (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Ophtalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritin (Senju), rebamipida (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (Universidad de Pennsylvania y Universidad de Temple), pilocarpina, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, Novartis), loteprednol etabonate, rituximab, diquafosol tetrasodio (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), dehidroepiandrosterona, anakinra, efalizumab, micofenolato sódico, etanercept (Embrel®), hidroxiclороquina, NGX267 (TorreyPines Therapeutics), actemra, gemcitabine, oxaliplatin, L-asparaginasa, o talidomida.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente anti-angiogénico, agonista colinérgico, modulador de receptor TRP-1, un bloqueador de canal de calcio, un secretagogo de mucina, estimulante de MUC1, un inhibidor de calcinerurina, un corticosteroide, un agonista de receptor P2Y2, un agonista de receptor muscarínico, un inhibidor de mTOR, otro inhibidor de JAK, inhibidor de quinasas Bcr-Abl, inhibidor de quinasas Flt-3, inhibidor de quinasas RAF e inhibidor de quinasas FAK tales como, por ejemplo, aquellos descritos en WO 2006/056399. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un derivado de tetraciclina (por ejemplo, minociclina o doxiciclina). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se une a FKBP12.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente alquilante o agentes de enlace cruzado con ADN; un agente anti-metabolito/demilante (por ejemplo, 5-fluorouracil, capecitabina o azacitidina); una terapia anti-hormona (por ejemplo, antagonistas de receptor de hormona, SERMS, o inhibidores de aromataza); un inhibidor mitótico (por ejemplo, vincristina o paclitaxel); un inhibidor de topoisomerasa (I o II) (por ejemplo, mitoxantrona y irinotecan); inductores apoptóticos (por ejemplo, ABT-737), una terapia de ácido nucleico (por ejemplo, antisentido o ARNi); ligandos de receptor nuclear (por ejemplo, agonistas y/o antagonistas: todo el ácido trans-retinoico o bexaroteno); agentes dirigidos epigenéticos tales como inhibidores de histona deacetilasa (por ejemplo, vorinostat), agentes hipometilantes (por ejemplo, decitabina), reguladores de estabilidad proteica tales como inhibidores de Hsp90, ubiquitina y/o moléculas que se conjugan o desconjugan del tipo de ubiquitina; o un inhibidor de EGFR (erlotinib).

En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales incluyen un agente antibiótico, antiviral, antifúngico, anestésico, agentes antiinflamatorios que incluyen agentes antiinflamatorios esteroides y no esteroides y anti-alérgicos. Los ejemplos de medicamentos adecuados incluyen aminoglicósidos tales como amikacina, gentamicina, tobramicina, estreptomycin, netilmicina y kanamicina; fluoroquinolonas tales como ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, lomefloxacina, levofloxacina y enoxacina; naftiridina; sulfonamidas; polimixina; cloranfenicol; neomicina; paramomicina; colistimetato; bacitracina; vancomicina; rifampina y sus derivados ("rifampinas"); cicloserina; beta-lactamas; cefalosporinas; anfotericinas; fluconazol; flucitosina; natamicina; miconazol; ketoconazol; corticosteroides; diclofenac; flurbiprofeno; ketorolac; suprofen; cromolina; lodoxamida; levocabastina; nafazolina; antazolina; feniramin; o antibiótico de azalida.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

Cuando se emplean como sustancias farmacéuticas, los compuestos para su uso de acuerdo con la invención pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y pueden administrarse a través de una variedad de rutas, dependiendo de si se desea tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftalmológica y a la membranas mucosas incluyendo administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo mediante nebulizador, intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral puede ser intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular o infusión; o intracraneal, por ejemplo, administración intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una dosis con un único bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, sprays, líquidos y polvos. Los transportadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo o aceitosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

Se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen, como el principio activo, el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más transportadores farmacéuticamente aceptables (excipientes). En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración tópica. Al hacer composiciones de la invención, el principio activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye por un excipiente o se encierra dentro de tal transportador en forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como un diluyente, puede ser un material sólido,

semi-sólido o líquido, que actúa como un vehículo, transportador o medio para el principio activo. Así, las composiciones pueden tener forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, cápsulas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10% por peso del compuesto activo, cápsulas blandas o duras de gelatina, supositorios, inyecciones inyectables estériles y polvos empaquetados estériles.

En la preparación de una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño apropiado de partícula antes de combinarlo con otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse hasta un tamaño de partícula inferior a malla 20. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse moliendo para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente malla 40.

Los compuestos de la invención pueden molerse usando procedimientos conocidos de molienda tales como molienda húmeda para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos de la invención pueden prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, véase la solicitud de patente internacional N° 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, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir además: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y suspensores; agentes conservantes tales como metil- e propilhidroxi-benzoato; agentes dulcificantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, prolongada o retardada del principio activo después de su administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende celulosa microcristalina silicificada (CMCS) y al menos un compuesto aquí descrito, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina silicificada comprende aproximadamente 98% de celulosa microcristalina y aproximadamente 2% de dióxido de silicio p/p.

En algunas realizaciones, la composición es una composición de liberación prolongada que comprende al menos un compuesto aquí descrito o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un transportador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición comprende al menos un compuesto aquí descrito o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un componente seleccionado de celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, hidroxipropilmetilcelulosa y óxido de polietileno. En algunas realizaciones, la composición comprende al menos un compuesto aquí descrito o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa e hidroxipropilmetilcelulosa. En algunas realizaciones, la composición comprende al menos un compuesto aquí descrito o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa y óxido de polietileno. En algunas realizaciones, el monohidrato de lactosa es Fast-flo 316™. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa es hidroxipropilmetilcelulosa 2208 K4M (por ejemplo, Methocel K4 Premier™) y/o hidroxipropilmetilcelulosa 2208 K100LV (por ejemplo, Methocel K00LV™). En algunas realizaciones, el óxido de polietileno es óxido de polietileno WSR 1105 (por ejemplo, Polyox WSR 1105™).

En algunas realizaciones, se usa un proceso de granulación húmeda para producir la composición. En algunas realizaciones, se usa un proceso de granulación seca para producir la composición.

Las composiciones pueden formularse en una forma de dosis de unidad, conteniendo cada dosis desde aproximadamente 5 a aproximadamente 1.000 mg (1 g), con más frecuencia desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, del principio activo. En algunas realizaciones, cada dosis contiene aproximadamente 10 mg del componente activo. En algunas realizaciones, cada dosis contiene aproximadamente 50 mg del componente activo. En algunas realizaciones, cada dosis contiene aproximadamente 25 mg del componente activo. Los términos "formas de dosis de unidad" se refieren a unidades físicamente separadas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, junto con un excipiente farmacéutico adecuado.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención contienen desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg del principio activo. Un experto en la técnica apreciará que esto representa compuestos o composiciones que contienen desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 15 mg, desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg, desde aproximadamente 20 mg a aproximadamente 25 mg, desde aproximadamente 25 mg a aproximadamente 30 mg, desde aproximadamente 30 mg a aproximadamente 35 mg, desde aproximadamente 35 mg a aproximadamente 40 mg, desde aproximadamente 40 mg a aproximadamente 45 mg o desde aproximadamente 45 mg a

aproximadamente 50 mg del principio activo.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención contienen desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo. Un experto en la técnica apreciará que esto representa compuestos o composiciones que contienen desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg, desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg, desde aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg, desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 250 mg, desde aproximadamente 250 mg a aproximadamente 300 mg, desde aproximadamente 300 mg a aproximadamente 350 mg, desde aproximadamente 350 mg a aproximadamente 400 mg, desde aproximadamente 400 mg a aproximadamente 450 mg o desde aproximadamente 450 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención contienen desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg del principio activo. Un experto en la técnica apreciará que esto representa compuestos o composiciones que contienen desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 550 mg, desde aproximadamente 550 mg a aproximadamente 600 mg, desde aproximadamente 600 mg a aproximadamente 650 mg, desde aproximadamente 650 mg a aproximadamente 700 mg, desde aproximadamente 700 mg a aproximadamente 750 mg, desde aproximadamente 750 mg a aproximadamente 800 mg, desde aproximadamente 800 mg a aproximadamente 850 mg, desde aproximadamente 850 mg a aproximadamente 900 mg, desde aproximadamente 900 mg a aproximadamente 950 mg o desde aproximadamente 950 mg a aproximadamente 1.000 mg del principio activo.

El compuesto activo puede ser efectivo en un amplio rango de dosis y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente efectiva. Sin embargo, se entenderá, que la cantidad del compuesto que se administra realmente la determinará un médico, en función de las circunstancias relevantes, incluyen la condición a ser tratada, la ruta elegida de administración, el compuesto real administrado, la edad, el peso y respuesta al paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principal principio activo se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición pre-formulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones pre-formulación como homogéneas, el principio activo está típicamente disperso uniformemente en la composición para que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosis de unidad igualmente efectivas tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. La pre-formulación sólida se subdivide después en formas de dosis de unidad del tipo descrito anteriormente conteniendo, por ejemplo, desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del principio activo de la presente invención.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden cubrirse o formar un compuesto de otra forma para proporcionar una forma de dosis que produzca la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o pastilla puede comprender una componente de dosis interior y un componente de dosis exterior, estando éste en forma de cubierta sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir a la desintegración en el estómago y permitir que el componente interior pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Pueden usarse una variedad de materiales para tales capas entéricas o cubiertas, dichos materiales incluyendo un número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con tales materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente invención pueden incorporarse para su administración oralmente o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes con el sabor adecuado, suspensiones acuosas o aceitosas, y emulsiones con sabor con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación in insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran mediante ruta respiratoria oral o nasal para efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede estar unido a una máscara o tienda en la cara, o máquina respiratoria con presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvos pueden administrarse oralmente o nasalmente a partir de dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más transportadores convencionales. En algunas realizaciones, las pomadas pueden contener agua y uno o más transportadores hidrofóbicos seleccionados de, por ejemplo, parafina líquida, alquiléter de polioxietileno, glicol de propileno, vaselina blanca y similares. Las composiciones transportadoras de cremas pueden estar basadas en agua en combinación con glicerol y uno o más

componentes, por ejemplo, monoestearato de glicerina, PEG- monoestearato de glicerina y alcohol estearilo cetílico. Los geles pueden formularse usando alcohol de isopropilo y agua, adecuadamente en combinación con otros componentes tales como, por ejemplo, glicerol, hidroxietilcelulosa y similares. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas contienen al menos aproximadamente 0,1, al menos aproximadamente 0,25, al menos aproximadamente 0,5, al menos aproximadamente 1, al menos aproximadamente 2 o al menos aproximadamente 0,5% de peso del compuesto de la invención. Las formulaciones tópicas pueden empaquetarse adecuadamente en tubos de, por ejemplo, 100 g que se asocian opcionalmente con instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, por ejemplo, psoriasis u otra condición cutánea.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, el fin de la administración, como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la manera de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya haya sufrido una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis efectivas dependerán de la condición de enfermedad que se está tratando así como del juicio del médico que esté atendiendo dependiendo de factores tales como la severidad de la enfermedad, la edad, el peso y la condición general del paciente y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnica convencionales de esterilización, o pueden filtrarse estériles. Las soluciones acuosas pueden empaquetarse para su uso como tales, o liofilizarse, estando la preparación liofilizada combinado con un transportador acuoso estéril antes de su administración. El pH de las preparaciones del compuesto estará típicamente entre 3 y 11, más preferentemente de 5 a 9 y más preferentemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de ciertos de los excipientes, transportadores o estabilizadores anteriores dar como resultado la formación de sales farmacéuticas.

La dosis terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar en función de, por ejemplo, el uso particular para el que se hace el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y condición del paciente y el juicio del médico que lo receta. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de un número de factores que incluyen dosis, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la ruta de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución acuosa fisiológica amortiguadora que contiene desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos típicos de dosis son desde aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es desde aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosis dependa de variables tales como el tipo y extensión de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado general de salud del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente, y su ruta de administración. Las dosis efectivas pueden extrapolarse de curvas dosis-respuesta derivadas de sistemas de pruebas *in vitro* o con modelos animales.

Las composiciones de la invención pueden además incluir uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como un quimioterapéutico, esteroide, compuesto antiinflamatorio o inmunosupresor, ejemplos de los cuales se han enumerado anteriormente.

En algunas realizaciones, el compuesto, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra en una composición oftalmológica. Por consiguiente, en algunas realizaciones, los métodos comprenden la administración del compuesto, o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un transportador oftalmológicamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición oftalmológica es una composición líquida, composición semi-sólida, inserción, películas, micropartículas o nanopartículas.

En algunas realizaciones, la composición oftalmológica es una composición líquida. En algunas realizaciones, la composición oftalmológica es una composición semi-sólida. En algunas realizaciones, la composición oftalmológica es una composición tópica. Las composiciones tópicas incluyen, aunque no se limitan a, composiciones líquidas y semi-sólidas. En algunas realizaciones, la composición oftalmológica es una composición tópica. En algunas realizaciones, la composición tópica comprende una solución acuosa, una suspensión acuosa, una pomada o un gel. En algunas realizaciones, la composición oftalmológica se aplica tópicamente a la parte delantera del ojo, bajo el párpado superior, o en el párpado inferior y en el fondo de saco. En algunas realizaciones, la composición oftalmológica está esterilizada. La esterilización puede llevarse a cabo mediante técnica conocidas como filtración esterilizadora de la solución o calentando la solución en una ampolla preparada para su uso. Las composiciones oftalmológicas de la invención pueden además contener excipientes farmacéuticos adecuados para la preparación de formulaciones oftalmológicas. Los ejemplos de tales excipientes son agentes conservadores, agentes amortiguadores, agentes quelante, agentes antioxidantes y sales para regular la presión osmótica.

Como aquí se usan, los términos "transportador oftalmológicamente aceptable" se refieren a cualquier material que pueden contener y liberar el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y que es compatible con el ojo. En algunas realizaciones, el transportador oftalmológicamente aceptable es agua o una

solución o suspensión acuosa, pero también incluye aceites tales como los usados para hacer pomadas y matrices poliméricas como las usadas en inserciones oculares. En algunas realizaciones, la composición puede ser una suspensión acuosa que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las composiciones oftalmológicas líquidas, incluyendo tanto pomadas como suspensiones, pueden tener una viscosidad que es adecuada para la ruta de administración seleccionada. En algunas realizaciones, la composición oftalmológica tiene una viscosidad en el intervalo de desde aproximadamente 1.000 a aproximadamente 30.000 centipoise.

En algunas realizaciones, las composiciones oftalmológicas pueden además comprender uno o más surfactantes, adyuvantes, amortiguadores, antioxidantes, ajustadores de tonicidad, conservantes (por ejemplo, EDTA, BAK (cloruro de benzalconio), clorito de sodio, perborato de sodio, policuarterio-1, espesantes o modificadores de viscosidad (por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, alcohol de polivinilo, glicol de polietileno, glicol 400, propilenglicol, hidroximetilcelulosa, hidroxipropil-guar, ácido hialurónico y hidroxipropilcelulosa) y similares. Los aditivos en la formulación pueden incluir, aunque no se limitan a, cloruro de sodio, bicarbonato de sodio, ácido sórbico, metilparabeno, propilparabeno, clorhexidina, aceite de ricino y perborato de sodio.

Las composiciones oftalmológicas acuosas (soluciones o suspensiones) generalmente no contienen constituyentes fisiológicamente u oftalmológicamente perjudiciales. En algunas realizaciones, se usa agua purificada o desionizada en la composición. El pH puede ajustarse añadiendo cualquier ácido, base o tampón ajustador de pH fisiológicamente y oftalmológicamente aceptable hasta un intervalo de desde aproximadamente 5,0 a 8,5. Los ejemplos oftalmológicamente aceptables de ácidos incluyen acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico, hidrocórico y similares, y ejemplos de bases incluyen hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio, trometamina, trishidroximetilamino-metano y similares. Las sales y tampones incluyen citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio, cloruro de amonio y mezcla de los ácidos y bases anteriormente mencionados.

En algunas realizaciones, los métodos incluyen la formación o suministro de un depósito del agente terapéutico en contacto con la superficie externa del ojo. Un depósito se refiere a una fuente de agente terapéutico que no se elimina rápidamente por lágrimas y otros mecanismos de limpieza ocular. Esto permite que altas concentraciones continuadas y prolongadas de agente terapéutico estén presentes en el fluido sobre la superficie externa del ojo mediante una única aplicación. Sin desear estar unido a ninguna teoría, se cree que la absorción y penetración pueden depender de la concentración de fármaco disuelto y de la duración de contacto del tejido externo con el fármaco que contiene fluido. Cuando el fármaco se elimina mediante limpieza del fluido ocular y/o absorción en el tejido del ojo, se proporciona más fármaco, por ejemplo se disuelve en el fluido ocular repuesto del depósito. Por consiguiente, el uso de un depósito puede facilitar de manera más sencilla la carga del tejido ocular para más agentes terapéuticos insolubles. En algunas realizaciones, el depósito puede permanecer hasta ocho horas o más. En algunas realizaciones, las formas del depósito oftalmológico incluyen, aunque no se limitan a, suspensiones poliméricas acuosas, pomadas e inserciones sólidas.

En algunas realizaciones, la composición oftalmológica es una pomada o un gel. En algunas realizaciones, la composición oftalmológica es un vehículo de administración con base de aceite. En algunas realizaciones, la composición comprende una base de petróleo o lanolina a la que se añade el principio activo, normalmente de 0,1 a 2%, y excipientes. Las bases comunes incluyen, aunque no se limitan a, aceite mineral, petrolato y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, la pomada se aplica como una franja en el párpado inferior.

En algunas realizaciones, la composición oftalmológica es una inserción oftalmológica. En algunas realizaciones, la inserción oftalmológica es biológicamente inerte, blanda, bio-erosionable, viscoelástica, estable a esterilización después de exposición a agentes terapéuticos, resistente a infecciones de bacterias nacidas en el aire, bio-erosionalbe, bio-compatibles y/o viscoelásticas. En algunas realizaciones, la inserción comprende una matriz oftalmológicamente aceptable, por ejemplo, una matriz polimérica. La matriz es típicamente un polímero y el agente terapéutico generalmente se dispersa en la misma o se une a la matriz polimérica. En algunas realizaciones, el agente terapéutico puede liberarse lentamente de la matriz mediante disolución o hidrólisis del enlace covalente. En algunas realizaciones, el polímero es bioerosionable (soluble) y la velocidad de disolución el mismo puede controlar la velocidad de liberación del agente terapéutico disperso. De otra forma, la matriz polimérica es un polímero biodegradable que se rompe mediante hidrólisis para así liberar el agente terapéutico unido al mismo o disperso en el mismo. En más realizaciones, la matriz y el agente terapéutico pueden estar rodeados por una cubierta polimérica adicional para controlar la liberación. En algunas realizaciones, la inserción comprende un polímero biodegradable tal como policaprolactona (PCL), un copolímero de etileno/acetato de vinilo (EVA), cianoacrilato de polialquilo, poliuretano, un nailon o poli(dL-láctido-co-glicólido) (PLGA), o un copolímero de cualquiera de estos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico está dispuesto en el material de matriz o disperso entre la composición de monómero usada para hacer el material de matriz antes de la polimerización. En algunas realizaciones, la cantidad de agente terapéutico es desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50%, o desde aproximadamente 2 a aproximadamente 20%. En más realizaciones, la matriz polimérica biodegradable o bioerosionable se usa para que la inserción gastada no tenga que ser retirada. Cuando el polímero biodegradable o bioerosionable se degrada o disuelve, el agente terapéutico se libera.

En más realizaciones, la inserción oftalmológica comprende un polímero, incluyendo aunque sin limitar a, aquellos descritos en Wagh, et al. "Polímeros usados en forma de dosis ocular y sistemas de administración de fármacos", Asian J. Pharm., páginas 12-17 (Enero 2008). En algunas realizaciones, la inserción comprende un polímero seleccionado de polivinilpirrolidona (PVP), un polímero o copolímero de acrilato o metacrilato (por ejemplo, Eudragit®, familia de polímeros de Rohm o Degussa), hidroximetilcelulosa, ácido poliacrílico, dendrímeros de poli(amidoamina), poli(dimetilsiloxano), óxido de polietileno, poli(láctido-co-glicólido), poli(2-hidroxietilmetacrilato), poli(alcohol de vinilo), o poli(fumarato de propileno). En algunas realizaciones, la inserción comprende Gelfoam® R. En algunas realizaciones, la inserción es un ácido poliacrílico de 459 kDa-conjugado de cisteína.

En algunas realizaciones, la composición oftalmológica es una película oftalmológica. Los polímeros adecuados para tales películas incluyen, aunque no se limitan a, los descritos en Wagh et al. (ibid.). En algunas realizaciones, la película es una lente blanda de contacto, como las hechas a partir de copolímeros de N,N-dietilacrilamida y ácido metacrílico entrecruzado con dimetacrilato de etilenglicol.

En algunas realizaciones, la composición oftalmológica comprende microesferas o nanopartículas. En algunas realizaciones, las microesferas comprenden gelatina. En algunas realizaciones, las microesferas se inyectan en el segmento posterior del ojo, en el espacio coroidal, en la esclerótica, intravítrealmente o sub-retinalmente. En algunas realizaciones, las microesferas o nanopartículas comprenden un polímero que incluye, aunque no se limita a, aquellos descritos en Wagh et al. (ibid.). En algunas realizaciones, el polímero es quitosano, un ácido policarboxílico tal como ácido poliacrílico, partículas de albúmina, ésteres de ácido hialurónico, ácido politacónico, poli(butil)cianacrilato, policaprolactona, poli(isobutil)caprolactona, poli(ácido láctico-ácido co-glicólico) o poli(ácido láctico). En algunas realizaciones, las microesferas o nanopartículas comprenden partículas sólidas de lípidos.

En algunas realizaciones, la composición oftalmológica comprende una resina de intercambio iónico. En algunas realizaciones, la resina de intercambio iónico es una zeolita inorgánica o una resina sintética orgánica. En algunas realizaciones, la resina de intercambio iónico incluyen, aunque no se limita a, las descritas en Wagh, et al. (ibid.). En algunas realizaciones, la resina de intercambio iónico es un ácido poliacrílico parcialmente neutralizado.

En algunas realizaciones, la composición oftalmológica es una suspensión polimérica acuosa. En algunas realizaciones, el agente terapéutico o un agente polimérico de suspensión se suspende en un medio acuoso. En algunas realizaciones, la suspensión polimérica acuosa puede estar formulada para que conserve la misma o sustancialmente la misma viscosidad en el ojo que la que tenía antes de la administración al ojo. En algunas realizaciones, pueden formularse para que aumente la congelación después del contacto con fluido de lágrima.

Compuestos etiquetados y métodos de ensayo

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos etiquetados de la invención (radio-etiquetados, fluorescentes-etiquetados, etc.) que serían útiles no solamente en técnica de formación de imágenes sino también en ensayos, tanto in vitro como in vivo, para localizar y cuantificar JAK en muestras de tejidos, incluyendo humano, y para identificar ligandos de JAK mediante inhibición de enlace de un compuesto etiquetado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de JAK que contienen tales compuestos etiquetados.

La presente invención incluye además compuestos isotópicamente etiquetados de la invención un compuesto "isotópicamente" o "radio-etiquetado" es un compuesto de la invención donde uno o más átomos se reemplazan o sustituyen por un átomo con una masa atómica o número de masa diferente a la masa atómica o número de masa típicamente encontrado en la naturaleza (esto es, que ocurre de manera natural). Los radionúclidos adecuados que pueden incorporarse en compuestos de la presente invención incluyen, aunque no se limitan a, ^3H (también escrito como T para tritio, ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionúclido que se incorpora a los compuestos radio-etiquetados instantáneos dependerá de la aplicación específica del compuesto radio-etiquetado. Por ejemplo, para ensayos de etiquetado y competición de JAK in vitro, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I o ^{35}S serán generalmente los más útiles. Para aplicación de radio-imágenes, ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br serán generalmente los más útiles.

Se entiende que un "radio-etiquetado" o "compuesto etiquetado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionúclido. En algunas realizaciones el radionúclido se selecciona del grupo consistente en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br . En algunas realizaciones, el compuesto incorpora 1, 2 ó 3 átomos de deuterio.

También se describen métodos sintéticos para incorporar radio-isótopos en compuestos de la invención. Los métodos sintéticos para incorporar radio-isótopos en compuestos orgánicos son bien conocidos en la técnica, y un experto en la técnica reconocerá fácilmente los métodos aplicables a los compuestos de la invención.

Un compuesto etiquetado de la invención puede usarse en un ensayo de cribado para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto recién sintetizado o identificado (esto es, el compuesto de prueba) que se etiqueta puede evaluarse para su habilidad para unirse a JAK mediante el control de su variación de concentración

cuando entra en contacto con JAK, a través del seguimiento del etiquetado. Por ejemplo, un compuesto de prueba (etiquetado) puede evaluarse para su habilidad para reducir enlace de otro compuesto que es conocido por enlazarse con una JAK (esto es, compuesto estándar). Por consiguiente, la habilidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto estándar para enlazarse con JAK directamente está correlacionada con su afinidad de enlace. Por el contrario, en otros ensayos de cribado, el compuesto estándar está etiquetado y los compuestos de prueba están sin etiquetar. Por consiguiente, se controla la concentración del compuesto estándar etiquetado con el fin de evaluar la competición entre el compuesto estándar y el compuesto de prueba, y así se determina la afinidad de enlace relativa del compuesto de prueba.

Kits

La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con JAK, tales como cáncer, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Tales kits pueden además incluir, si se desea, uno o más de varios componentes farmacéuticos convencionales de kit, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más transportadores farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será fácilmente aparente para un experto en la técnica. Las instrucciones, bien como inserciones o como etiquetas, que indican las cantidades de los componentes que se administrarán, pautas de administración, y/o pautas para mezclar los componentes, también pueden estar incluidos en el kit.

La invención se describirá con más detalle por medio de los ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen para fines ilustrativos, y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Aquellos expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados. Los compuestos de los Ejemplos han resultado ser inhibidores de JAK de acuerdo, al menos, con un ensayo aquí descrito.

EJEMPLOS

Los compuestos de los ejemplos siguientes que contienen uno o más centros quirales se obtuvieron en forma enantioméricamente pura o como mezclas escalémicas, a menos que se especifique lo contrario.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de los ejemplos se purificaron mediante HPLC preparativo usando condiciones ácidas (método A) y se obtuvieron como una sal TF o usando condiciones básicas (método B) y se obtuvieron como una base libre.

Método A:

Columna: Waters Sun Fire C18, tamaño de partícula 5 µm, 30 x 100 mm;
Fase móvil: agua (0,1% TFA)/acetonitrilo
Velocidad de flujo: 60 mL/min
Gradiente: 5 min o 12 min de 5% acetonitrilo/95% agua a 100% acetonitrilo

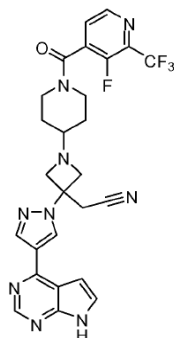
Método B:

Columna: Waters X Bridge C18, tamaño de partícula 5 µm, 30 x 100 mm;
Fase móvil: agua (0,15% NH₄OH)/acetonitrilo

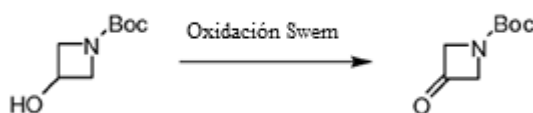
Método C:

Columna: columna C18, OBD 5 µm
Fase móvil: agua + 0,05% NH₄OH (A), CH₃CN + 0,05% NH₄OH (B)
Gradiente: 5% B a 100% B en 15 min
Velocidad de flujo: 60 mL/min

Ejemplo 1. 1. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinilo]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo

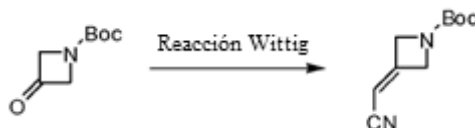


Etapa A: tert-butil-3-oxoazetidina-1-carboxilato



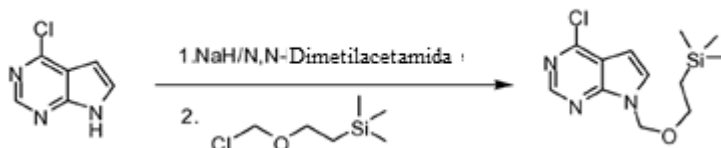
A una mezcla de *tert*-butil-3-hidroxiacetidina-1-carboxilato (10,0 g, 57,7 mmol), sulfóxido de dimetilo (24,0 mL, 338 mmol), trimetilamina (40 mL, 300 mmol) y cloruro de metileno (2,0 mL), se le añadió un complejo de trióxido de sulfuro-piridina (40 g, 200 mmol) en forma de porciones a 0 °C. La mezcla se mezcló durante 3 horas, se templó con salmuera y se extrajo con cloruro de metilo, los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (0-6% acetato de etilo (EtOAc) en hexanos) para dar *tert*-butil-3-oxoazetidina-1-carboxilato.

Etapa B: tert-butil-3-(Cianometileno)azetidina-1-carboxilato



Un matraz de 1 L de fondo redondo, secado en el horno y con 4 cuellos adaptado con una barra de mezclas, tabique, entrada de nitrógeno, embudo de adición de 250 mL y termopar se cargó con hidruro de sodio (5,6 g, 0,14 mol) y tetrahidrofurano (THF) (140 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a 3 °C, y después de cargó con cianometilfosfonato de dietilo (224, mL, 0,138 mol) en forma de gotas por medio de una jeringa durante 20 minutos. La solución se volvió amarilla clara. La reacción después se mezcló durante 75 minutos mientras se calentaba a 18,2 °C. Se preparó una solución de *tert*-butil-3-oxoazetidina-1-carboxilato (20,0 g, 0,1 mol) en tetrahidrofurano (280 mL) en un fondo redondo secado en horno, cargado al embudo de adición por medio de una cánula, después se añadió a la mezcla de la reacción en forma de gotas durante 25 minutos. La solución de la reacción se volvió de color rojo. La reacción se dejó mezclar durante la noche. La reacción se comprobó después de 24 horas mediante TLC (70% hexano/EtOAc) y se descubrió que estaba completa. La reacción se diluyó con 200 mL de 20% salmuera y 250 mL de EtOAc. La solución se dividió y la fase acuosa se extrajo con 250 mL de EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se filtró, evaporó bajo presión reducida, y purificó mediante cromatografía flash (0% a 20% EtOAc/hexanos, 150 g columna flash) para dar el producto deseado, *tert*-butil-3-(Cianometileno)azetidina-1-carboxilato (15 g, 66,1% producción).

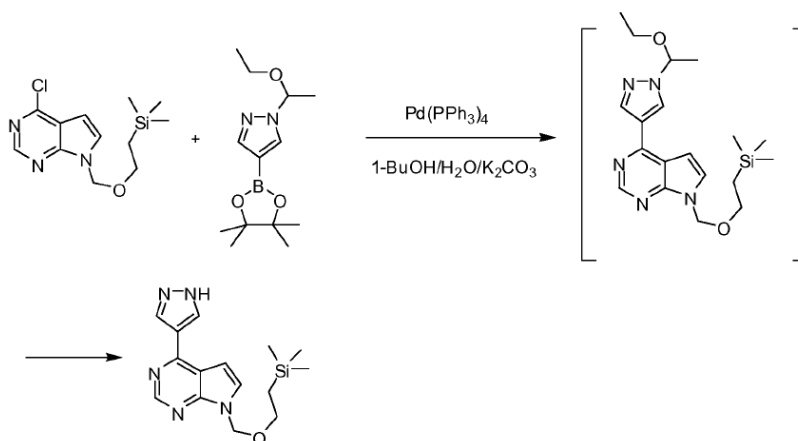
Etapa C: 4-Cloro-7-([2-(trimetilsilil)etoxil]metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



A una suspensión de hidruro de sodio (36,141 g, 903,62 mmol) en N,N-dimetilacetamida (118 mL) a -5 °C (baño de hielo/sal) se añadió una solución oscura de 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina (119,37 g, 777,30 mmol) en N,N-dimetilacetamida (237 mL) lentamente. El matraz y el embudo de adición se enjuagaron con N,N-dimetilacetamida

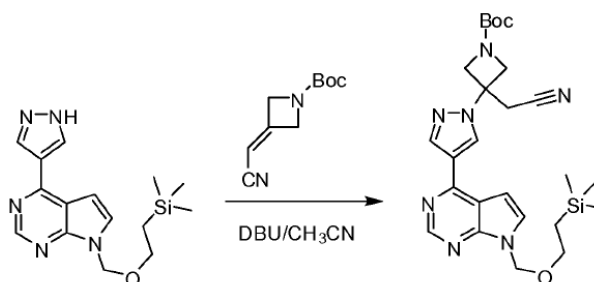
(30 mL). Se desarrolló una gran cantidad de gas inmediatamente. La mezcla se volvió una mezcla naranja ligeramente turbia. La mezcla se mezcló a 9 °C durante 60 minutos para dar una mezcla turbia marrón clara. A la mezcla se le añadió lentamente [2-(trimetilsilil)etoxi]metil cloruro (152,40 g, 914,11 mmol) y la reacción se mezcló a 0 °C durante 1 h. La reacción se templó con la adición de 12 mL de H₂O lentamente. Se añadió más agua (120 mL) seguido de metil tert-butil éter (MTBE) (120 mL). La mezcla se mezcló durante 10 min. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con otra porción de MTBE (120 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, lavaron con salmuera (120 mL x 2) y concentraron bajo presión reducida para dar el producto crudo 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-dipirimidina como un aceite oscuro. Producción 85.07 g (97%); LC-MS: 284.1 (M+H)⁺. Se llevó a la siguiente reacción sin purificación.

Etapas D: 4-(1H-Pirazol-4-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-dipirimidina



A un matraz con fondo redondo de 1000 mL se le cargó 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-dipirimidina (10,00 g, 35,23 mmol), 1-butanol (25,0 mL), 1-(1-etoxi)etil-4-(4,4,5,5-tetrametil,1,3,2-dioxaborona-2-il)-1H-pirazol (15,66 g, 52,85 mmol), agua (25,0 mL) y carbonato de potasio (12,17 g, 88,08 mmol). Esta solución se desgasificó 4 veces, llenando con nitrógeno cada vez. A la solución se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (4,071 g, 3,523 mmol). La solución se desgasificó 4 veces, llenando con nitrógeno cada vez. La mezcla se mezcló durante la noche a 100 °C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un lecho de celita y la celita se enjuagó con acetato de etilo (42 mL). El filtrado se combinó, y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron y concentraron bajo vacío con una temperatura de baño de 30-70 °C para dar el compuesto final 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-dipirimidina. Producción: 78%. LC-MS: 316.2 (M+H)⁺.

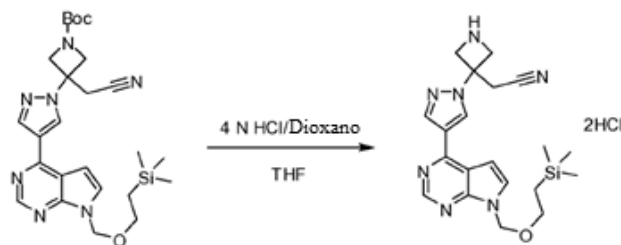
Etapas E: tert-Butil 3-(Cianometil)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-dipirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato



A un matraz de 2 L de fondo redondo adaptado con agitación elevada, tabique y entrada de nitrógeno se cargó con tert-butil 3-(cianometil)azetidina-1-carboxilato (9,17 g, 0,0472 mol), 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-dipirimidina (14,9 g, 0,0472 mol) y acetonitrilo (300 mL). La solución resultante fue heterogénea. A la solución se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (8,48 mL, 0,567 mol) en forma de porciones por medio de una jeringa durante 3 min a temperatura ambiente. La solución se volvió lentamente homogénea y de color amarillo. La reacción se dejó mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se completó con HPLC y LC/MS y se concentró mediante evaporación giratoria para eliminar acetonitrilo (~150 mL). Se añadió EtOAc (100 mL) seguido de 100 mL de 20% salmuera. Las dos fases se dividieron. La fase acuosa se extrajo con 150 mL de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, filtraron y

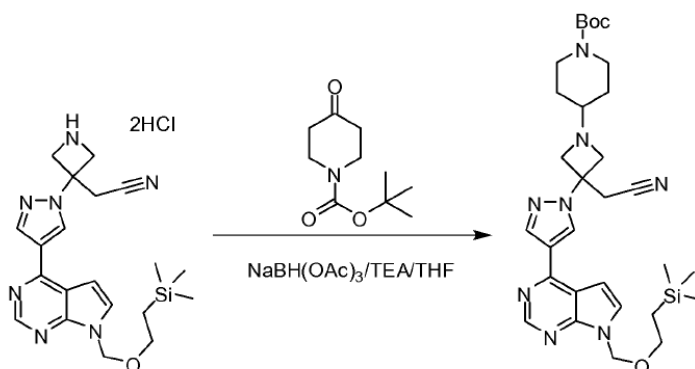
concentraron para producir un aceite naranja. La purificación mediante cromatografía de flash (150 gramos sílice, 60% EtOAc/hexanos, cargada con CH₂Cl₂) produjo el compuesto del título *tert*-butil 3-(cianometil)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-1-il]azetidina-1-carboxilato como un aceite amarillo (21,1 g, 88% producción). LC-MS: [M+H]⁺ = 510.3.

Etapa F: {3-[4-(7-[[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-1-il]azetidina-1-carboxilato} 2HCl



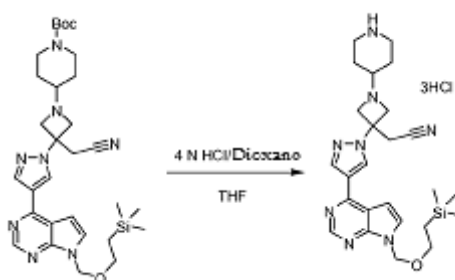
A una solución de *tert*-butil 3-(cianometil)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-1-il]azetidina-1-carboxilato (2 g, 3,9 mmol) en 10 mL de THF se añadieron 10 mL de 4 N HCl en dioxano. La solución se mezcló a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró *in vacuo* para proporcionar 1,9 g (99%) del compuesto del título como un polvo sólido blanco, que se usó para la siguiente reacción sin purificación. LC-MS: [M+H]⁺ = 410.3.

Etapa G: *tert*-Butil 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-7H-pirrol-1-il]azetidina-1-carboxilato}



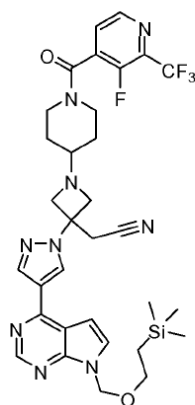
En la solución de {3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrilo dihidrocloruro (2,6 g, 6,3 mmol), *tert*-butil 4-oxo-1-piperidinacarboxilato (1,3 g, 6,3 mmol) en THF (30 mL) se añadieron *N,N*-diisopropiletilamin a (4,4 mL, 25 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (2,2 g, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de añadir 20 mL de salmuera, la solución se extrajo con EtOAc. El extracto se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se secó. El residuo se purificó mediante columna combinada de flash que se eluyó con 30-80% EtOAc en hexanos para dar el producto deseado, *tert*-butil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-7H-pirrol-1-il]azetidina-1-il]piperidina-1-carboxilato. Producción: 3,2 g (86%); LC-MS: [M+H]⁺ = 593.3.

Etapa H: {1-Piperidin-4-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrilo trihidrocloruro}



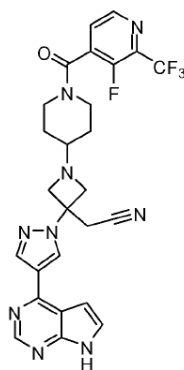
A una solución de tert-butil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}piperidina-1-carboxilato (3,2 g, 5,4 mmol) en 10 mL de THF se le añadieron 10 mL de 4 N HCl en dioxano. La mezcla de la reacción se mezcló a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes que lo revolvían bajo presión reducida produjeron 3,25 g (100%) de {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo trihidrocloruro como un polvo sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente reacción. LC-MS: $[M+H]^+ = 493.3$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.42 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.96 (d, 2H), 4.56 (m, 2H), 4.02-3.63 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.49-3.31 (3, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.12 (d, 2H), 1.79 (m, 2H), 0.83 (t, 2H), -0.10 (s, 9H).

Etapla I: {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)ethoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo.



Una mezcla de {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo trihidrocloruro (1,22g, 2,03 mmol), 3-fluoro-2-(trifluorometil)ácido isonicotínico (460 mg, 2,2 mmol), benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) fosfonio hexafluorofosfato (1,07 g, 2,42 mmol), y trietilamina (2,0 mL, 14 mmol) en dimetilformamida (DMF) (20,0 mL) se mezclaron a temperatura ambiente durante la noche. LS-MS mostró que la reacción estaba completa. Se añadieron EtOAc (60 mL) y solución acuosa de $NaHCO_3$ saturada (60 mL) a la mezcla de la reacción. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, la fase orgánicas se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y evaporó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de flash proporcionó el producto deseado {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)ethoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo. LC-MS: 684.3. $(M+H)^+$

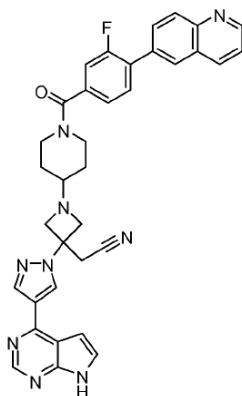
Etapla J: {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo



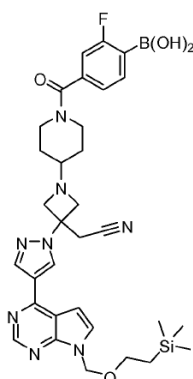
En una solución de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)ethoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (56 mg, 0,1 mmol) en cloruro de metileno (1,5 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de retirar los disolventes en vacío, el residuo se disolvió en una solución de metanol que

contenía 20% etilenodiamina. Después de mezclarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución se purificó mediante HPLC (métodos B) para dar el compuesto del título. LC-MS: 554.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.71 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.55 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.52 (t, J=4.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J₁=3.4 Hz, J₂=1.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J₁=3.6 Hz, J₂=0.7 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.63 (dd, J₁=7.8 Hz, J₂=3.7 Hz, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.40 (m, 1H).

Ejemplo 2. {1-[1-(3-Fluoro-4-quinolin-6-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrilo



Etapas A: {4-[(4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2-fluorophenil}ácido borónico



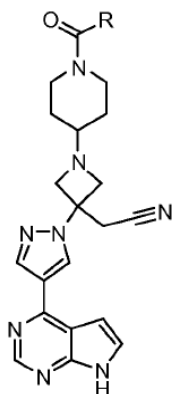
A una solución de {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrilo trihidrocloruro (1,0 g, 2,0 mmol) en cloruro de metileno (DCM) (10 mL) se añadieron benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (1,2 g, 2,6 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,1 mL, 6,1 mmol) y 4-(dihidroxiboril)-3-ácido fluorobenzoico (0,37 g, 2,0 mmol). La mezcla se mezcló a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó usando HPLC para dar 0,54 g (41%) del producto correspondiente 4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2-fluorophenil}ácido borónico. LC-MS: 684.3 (M+H)⁺.

Etapas B: {1-[1-(3-Fluoro-4-quinolin-6-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrilo

A una solución de 4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2-fluorophenil}ácido borónico (50 mg, 0,08 mmol) en DMF (2 mL) se añadieron 6-bromoquinolina (15 mg, 0,076 mmol), trietilamina (0,021 mL, 0,15 mmol) y 3 gotas de solución acuosa 2N K₂CO₃. La mezcla se desgasificó y se añadió bis(trifenilfosfina)paladio(II) (5,4 mg, 0,0076 mmol). La mezcla de la reacción se mezcló a 140 °C en un horno microondas durante 25 minutos, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC para producir un polvo blanco. El polvo blanco se disolvió en 5 mL de DCM/TFA (1:2). Después de mezclarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución se concentró. El residuo se disolvió en 5 mL de 10% etilenodiamina en THF. Después de mezclarse a temperatura ambiente durante

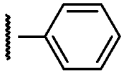
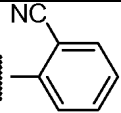
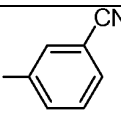
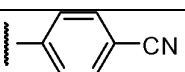
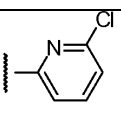
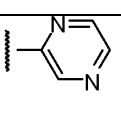
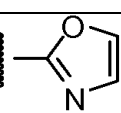
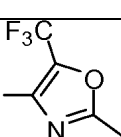
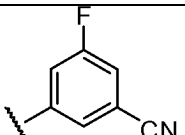
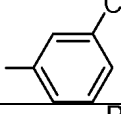
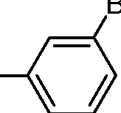
2 horas, la solución se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC (método B) para producir el compuesto del título {1-[1-(3-fluoro-4-quinolin-6-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo. LC-MS: 612.2 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante un método análogo al del Ejemplo 1 o Ejemplo 2.

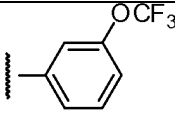
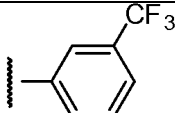
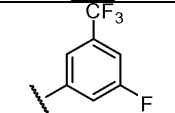
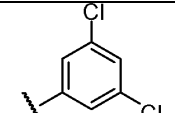
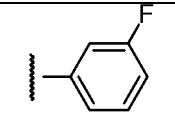
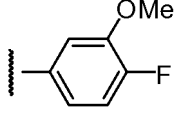
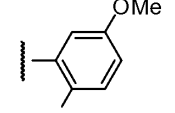
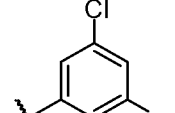
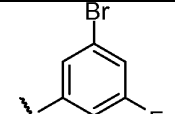
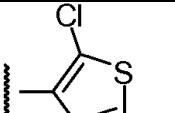
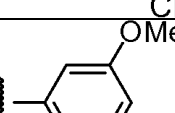
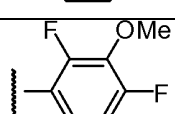


Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS(M+H) ⁺
3		{1-[1-(3,5-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo	503.2
4		{3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(3,4,5-trifluorobenzoil)piperidin-4-il]azetidín-3-il}acetonitrilo	512.2
5		{1-[1-(3-fluoro-4-etoxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo	501.2
6		{1-[1-(3-fluoro-4-hidroxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo	553.2
7		{1-[1-(2-fluoro-3-trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il} acetonitrilo	473.2
8		{1-[1-ciclohexilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il} acetonitrilo	467.2

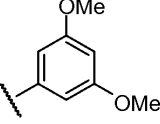
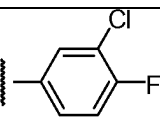
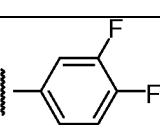
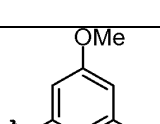
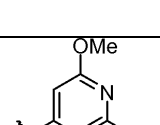
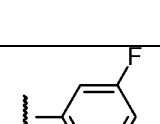
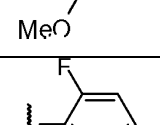
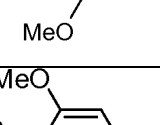
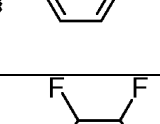
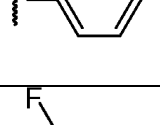
(continuación)

Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
9		{1-(benzoil)piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	492.2
10		2-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]benzonitrilo	492.2
11		3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]benzonitrilo	492.2
12		4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]benzonitrilo	492.2
13		{1-[1-[(6-chloropiridin-2-il)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	502.2
14		{1-[1-(pirazin-2-carbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	469.2
15		{3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(3-thienilcarbonil)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	473.2
16		{1-[1-(1,3-oxazol-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	458.2
17		{1-[1-[(2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-il)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	540.2
18		3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-5-fluorobenzonitrilo	510.2
19		{1-[1-(3-chlorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	501.1
20		{1-[1-(3-bromobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	545.1 547.1

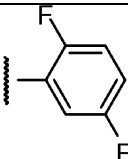
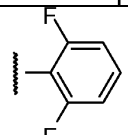
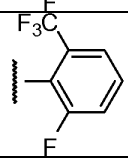
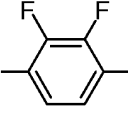
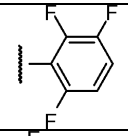
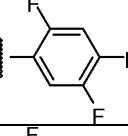
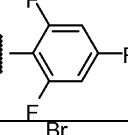
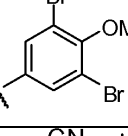
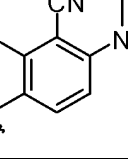
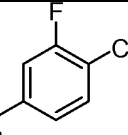
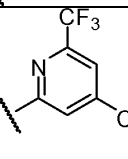
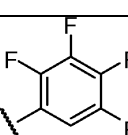
(continuación)

Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
21		(3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-{1-[3-rifluorometoxi]benzoil]piperidin-4-il}azetidin-3-il)acetonitrilo	551.2
22		(3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-{1-[3-trifluorometil]benzoil]piperidin-4-il}azetidin-3-il)acetonitrilo	535.2
23		{1-[1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	553.2
24		{1-[1-(3,5-diclorobenzoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	535.1
25		{1-[1-(3-fluorobenzoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	485.1
26		{1-[1-(4-fluoro-3-metoxibenzoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	515.2
27		{1-[1-(2-fluoro-5-metoxibenzoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	515.2
28		{1-[1-(3-cloro-5-fluorobenzoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	519.1
29		{1-[1-(3-bromo-5-fluorobenzoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	563.1 565.1
30		{1-[1-[(2,5-dicloro-3-thienil]carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	541.1
31		{1-[1-(3-metoxibenzoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo.	497.2
32		{3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2,4,5-trifluoro-3-metoxibenzoil]piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	551.2

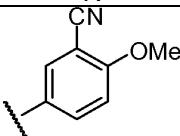
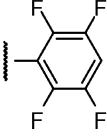
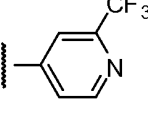
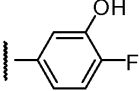
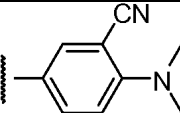
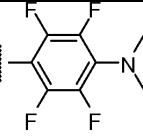
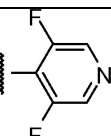
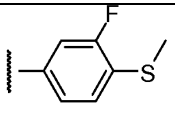
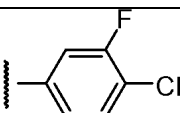
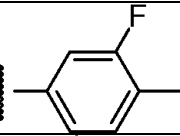
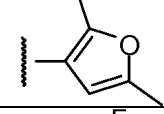
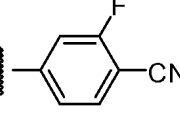
(continuación)

Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
33		{1-[1-(3,5-dimethoxybenzoyl)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	527.2
34		{1-[1-(3-chloro-4-fluorobenzoyl)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	519.1
35		{1-[1-(3,4-difluorobenzoyl)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	503.1
36		{1-[1-(3-fluoro-5-metoxibenzoyl)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	515.2
37		{1-[1-(2-chloro-6-metoxiisonicotinoyl)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	532.1
38		{1-[1-(5-fluoro-2-metoxibenzoyl)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	515.2
39		{1-[1-(2-fluoro-6-metoxibenzoyl)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	515.2
40		{1-[1-(4-fluoro-2-metoxibenzoyl)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	515.2
41		{1-[1-(2,3-difluorobenzoyl)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	503.2
42		{1-[1-(2,4-difluorobenzoyl)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	503.2

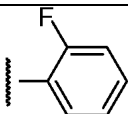
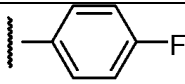
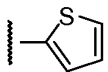
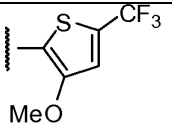
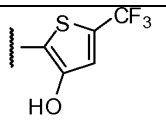
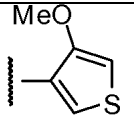
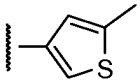
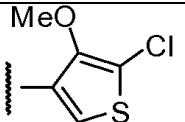
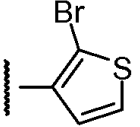
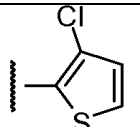
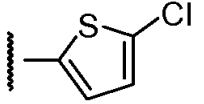
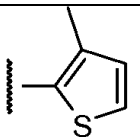
(continuación)

Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
43		{1-[1-(2,5-difluorobenzoyl)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	503.2
44		{1-[1-(2,6-difluorobenzoyl)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	503.2
45		{1-[1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoyl)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	553.2
46		{3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2,3,4-trifluorobenzoyl)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	521.1
47		{3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2,3,6-trifluorobenzoyl)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	521.1
48		{3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2,4,5-trifluorobenzoyl)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	521.1
49		{3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2,4,6-trifluorobenzoyl)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	521.1
50		{1-[1-(3,5-dibromo-4-metoxibenzoyl)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	653.0 655.0 657.0
51		3-[4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il]carbonil]-6-(dimetilamino)-2-fluorobenzonitrilo	553.2
52		{1-[1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)benzoyl)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	553.2
53		{1-(1-{[4-chloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	570.1
54		{3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2,3,4,5-tetrafluorobenzoyl)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	539.1

(continuación)

Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
55		5-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2-metoxibenzonitrilo	522.2
56		{3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2,3,5,6-tetrafluorobenzoil)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	539.1
57		(3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2-(trifluorometil)isonicotinoil)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	536.2
58		{1-[1-(4-fluoro-3-hidroxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo	501.2
59		5-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2-(dimetilamino)benzonitrilo	535.2
60		{1-[1-[4-(dimetilamino)-2,3,5,6-tetrafluorobenzoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	582.2
61		{1-[1-(3,5-difluoroisonicotinoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	504.1
62		{1-[1-[3-fluoro-4-(metiltio)benzoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	531.1
63		{1-[1-(4-cloro-3-fluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	519.1
64		{1-[1-(3-fluoro-4-metilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	499.2
65		{1-[1-(2,5-dimetil-3-furoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	485.2
66		4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2-fluorobenzonitrilo	510.2

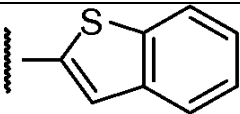
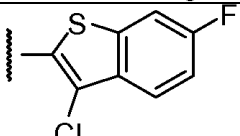
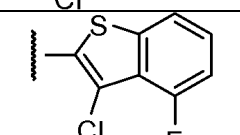
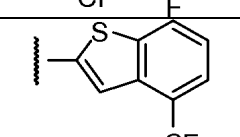
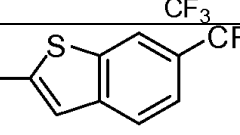
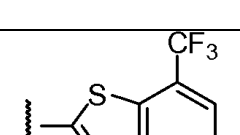
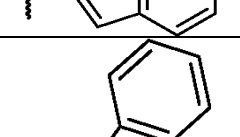
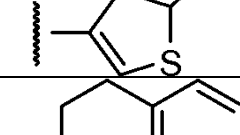
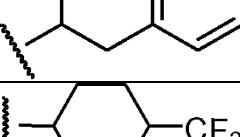
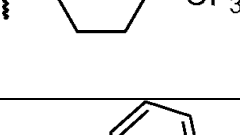
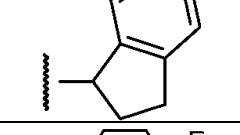
(continuación)

Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
67		{1-[1-(2-fluorobenzoyl)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	485.1
68		{1-[1-(4-fluorobenzoyl)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo	485.1
69		{1-[1-(2-tienilcarbonyl)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	473.1
70		{1-[1-[3-methoxy-5-(trifluoromethyl)-2-tienilcarbonyl]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	571.1
71		{1-[1-[3-hidroxi-5-(trifluoromethyl)-2-tienilcarbonyl]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	557.1
72		{1-[1-[(4-methoxy-3-tienil)carbonyl]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo	503.1
73		{1-[1-[(5-metil-3-tienil)carbonyl]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	487.1
74		{1-[1-[(5-chloro-4-methoxy-3-tienil)carbonyl]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	537.1
75		{1-[1-[(2-bromo-3-tienil)carbonyl]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	551.0 553.0
76		{1-[1-[(3-chloro-2-tienil)carbonyl]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	507.1
77		{1-[1-[(5-chloro-2-tienil)carbonyl]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	507.1
78		{1-[1-[(3-metil-2-tienil)carbonyl]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	487.1

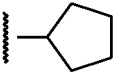
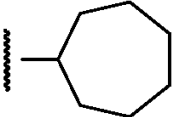
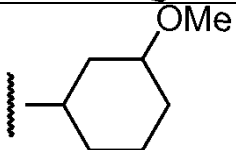
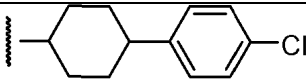
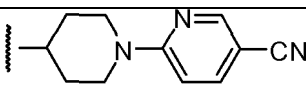
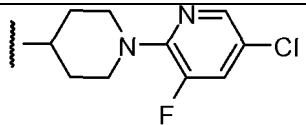
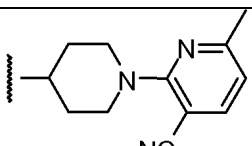
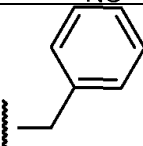
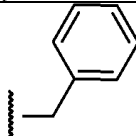
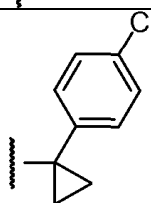
(continuación)

Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
79		{1-[1-[(4-metil-2-tienil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	487.1
80		{1-[1-[(5-metil-2-tienil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo	487.1
81		{1-[1-[(3-methoxi-2-tienil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo	503.1
82		{1-[1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	553.2
83		4-[[4-(3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-3,5-difluorobenzonitrilo	528.2
84		{1-[1-(3-cloro-4-hidroxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	517.1
85		[3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-[[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	537.2
86		[3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-[[6-(trifluorometil)pirazin-2-il]carbonil]piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	537.2
87		{1-[1-(1-naphthoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo.	517.2
88		{3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(quinolin-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	518.2
89		{3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(quinolin-6-ilcarbonil)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	518.2

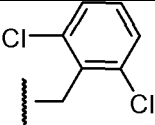
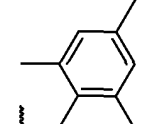
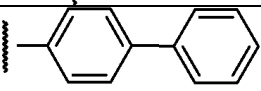
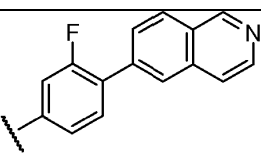
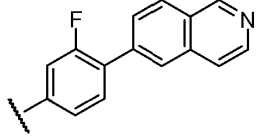
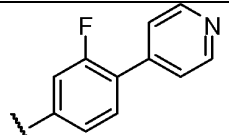
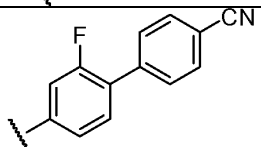
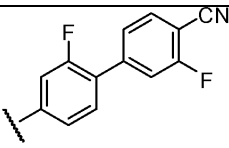
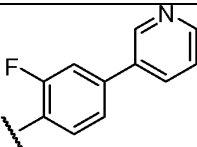
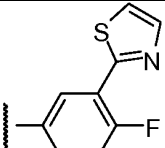
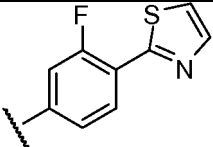
(continuación)

Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
90		{1-[1-(1-benzotien-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2-il)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetnitrilo	523.2
91		{1-[1-[(3-cloro-6-fluoro-1-benzotien-2-il)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2-il)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetnitrilo	575.1
92		{1-[1-[(3-cloro-4-fluoro-1-benzotien-2-il)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2-il)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetnitrilo	575.1
93		[3-[4-(7H-pirrol-2-il)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{[4-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]carbonil}piperidin-4-il)azetid-3-il}acetnitrilo	591.1
94		[3-[4-(7H-pirrol-2-il)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{[6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]carbonil}piperidin-4-il)azetid-3-il}acetnitrilo	591.1
95		[3-[4-(7H-pirrol-2-il)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{[7-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il]carbonil}piperidin-4-il)azetid-3-il}acetnitrilo	591.1
96		{1-[1-(1-benzotien-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2-il)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetnitrilo	523.2
97		{3-[4-(7H-pirrol-2-il)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]azetid-3-il}acetnitrilo	521.2
98		[3-[4-(7H-pirrol-2-il)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{[4-(trifluorometil)ciclohexil]carbonil}piperidin-4-il)azetid-3-il}acetnitrilo	541.2
99		{1-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2-il)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetnitrilo	507.2
100		{1-[1-[(4,4-difluorociclohexil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2-il)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetomtrile	509.2

(continuación)

Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
101		{1-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrilo	459.2
102		{1-[1-(cicloheptilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrilo	487.2
103		{1-[1-[(3-ethoxyciclohexil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrilo	503.2
104		{1-[1-[(4-fenilciclohexil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrilo	549.2
105		{1-[1-[(4-clorofenil)ciclohexil]carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrilo	583.2
106		6-[4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}piperidin-1-il)carbonil]piperidin-1-il]nicotinonitrilo	576.2
107		{1-[1-[(1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrilo	603.2
108		2-[4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}piperidin-1-il)carbonil]piperidin-1-il]-6-metilnicotinonitrilo	590.2
109		{1-[1-(fenilacetil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrilo	481.2
110		{4-[1-[(1-fenilciclopropil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrilo	507.2
111		{1-[1-[(1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrilo	541.2

(continuación)

Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
112		{1-[1-[(2,6-diclorofenil)acetil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	549.1
113		{1-[1-(mesitilacetil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	523.2
114		{1-[1-(bifenil-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	543.2
115		{1-[1-(3-fluoro-4-isoquinolin-6-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	612.2
116		{1-[1-(2,6-difluoro-4-piridin-3-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	580.2
117		{1-[1-(3-fluoro-4-piridin-4-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	562.2
118		4'-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2'-fluorobifenil-4-carbonitrilo	586.2
119		4'-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2',3-difluorobifenil-4-carbonitrilo	604.2
120		{1-[1-(2-fluoro-4-piridin-3-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	562.2
121		{1-[1-[4-fluoro-3-(1,3-thiazol-2-il)benzoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	568.1
122		{1-[1-[3-fluoro-4-(1,3-thiazol-2-il)benzoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	568.1

(continuación)

Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
123		{1-[1-(3-fluoro-4-piridin-3-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	562.2
124		4'-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2'-fluorobifenil-2-carbonitrilo	586.2
125		4'-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2'-fluorobifenil-3-carbonitrilo	568.2
126		4'-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]bifenil-4-carbonitrilo	568.2
127		(3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-{1-[(2,3',4'-trifluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}azetidin-3-il)acetonitrilo	597.2
128		4'-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2',5-difluorobifenil-3-carbonitrilo	604.2
129		{1-[1-(3-fluoro-4-quinolin-5-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	612.2
130		{1-[1-(3-fluoro-4-isoquinolin-5-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	612.2
131		{1-[1-(3-fluoro-4-isoquinolin-8-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	612.2
132		{1-[1-(3-fluoro-4-quinolin-8-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	612.2

(continuación)

Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
133		{1-[1-(3-fluoro-4-isoquinolin-7-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	612.2
134		{1-[1-(3-fluoro-4-quinolin-7-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	612.2
135		{1-[1-(3-fluoro-4-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	601.2
136		{1-[1-[4-(1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	584.2
137		{1-[1-[4-(1,3-benzoxazol-2-il)-3-fluorobenzoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	602.2

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

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

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

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

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

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

ES 2 908 412 T3

5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 36 (sal TFA): δ 12.28 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 4.01-4.85 (m, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.32 (m, 2H).
10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 37 (sal TFA): δ 12.12 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.67 (m, 1H), 4.34-4.82 (m, 6H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.39 (m, 1H), 2.91 (t, 1H), 2.65 (t, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.17 (m, 2H).
15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 38 (sal TFA): δ 12.24 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.03-7.09 (m, 3H), 4.34-4.82 (m, 2H), 3.76 (s, 7H), 3.38 (s, 1H), 3.03 (m, 4H), 2.73 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.38 (m, 1H).
20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 39 (sal TFA): δ 12.24 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.87 (t, 1H), 4.36-5.07 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.41 (d, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.27 (m, 2H).
25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 40 (sal TFA): δ 12.24 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.83 (t, 1H), 3.98-4.90 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.38 (d, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.29 (m, 2H).
30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 59 (sal TFA): δ 12.25 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.07 (s, 6H), 2.95 (m, 3H), 2.51 (m, 3H), 1.98 (m, 3H), 1.31 (m, 3H).
35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 60 (sal TFA): δ 12.20 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 4.9 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 2.92 (s, 6H), 2.00 (m, 2H), 1.22 (m, 2H).
40	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 68: δ 12.11 (brs, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.15 (dd, 2H), 6.98 (dd, 2H), 6.80 (dd, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.60 (d, 2H), 3.41 (d, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.73-1.55 (m, 2H), 1.22 (m, 2H).
45	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 69 (TFA sal): δ 12.04 (brs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.92 (d, 2H), 3.69 (d, 2H), 3.52 (d, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.18 (m, 2H).
50	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 70 (TFA sal): δ 12.35 (brs, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.95 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (d, 2H), 3.74 (d, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.36 (m, 2H).
55	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 72: δ 12.08 (brs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.54 (t, 1H, J = 3.0 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 7.00 (m, 1H), 6.60 (d, 1H, J = 3.30 Hz), 4.00 (m, 1H), 3.69 (m, 5H), 3.49 (m, 4H), 2.95 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).
60	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 73: δ 12.15 (brs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J = 3.60 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 1.80 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 3.90 Hz), 6.80 (t, 1H, J = 1.2 Hz), 3.99 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.05 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.14 (m, 2H).
65	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 74: δ 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J = 3.60 Hz), 7.45 (s, 1H), 7.00 (d, 1H, J = 3.90 Hz), 3.99 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.16 (m, 2H).

ES 2 908 412 T3

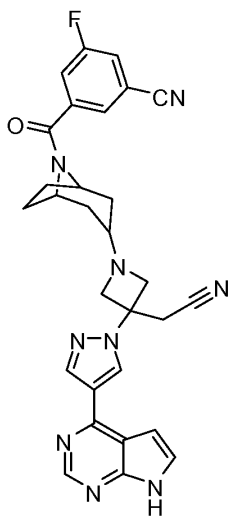
5	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 75: δ 8.75 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, J = 5.40 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 3.60 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 3.90 Hz), 6.95 (d, 1H, J = 5.70 Hz), 4.03 (m, 1H), 3.68 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 3.51 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.06 (m, 3H), 2.46 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.16 (m, 2H).
10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 76: δ 12.07(s, 1H), 8.75(d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.35(d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.46 (m, 1H) 1.65 (m, 2H), 1.17 (m, 2H).
15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 77: δ 12.08 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 3.19 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.19 (m, 2H).
20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 78: δ 12.07 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 3.69 (m, 3H), 3.51 (m, 4H), 3.27 (s, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).
25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 79: δ 12.07 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.45 (m, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.15 (d, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.16 (m, 2H).
30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 80: δ 12.08 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.51 (m, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.16 (m, 2H).
35	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 81: δ 12.07 (brs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.68 (d, 2H), 3.51 (d, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.04 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.14 (m, 2H).
40	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 82: δ 11.89 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.75 (d, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.22 (m, 2H).
45	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 83: δ 12.01 (brs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.89 (dd, 2H), 7.53 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.70 (dd, 2H), 3.51 (dd, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).
50	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 85: δ 12.09 (brs, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.75 (d, 2H), 3.54 (d, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.23 (m, 2H).
55	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 86: δ 12.01 (brs, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.51 (d, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.80-1.55 (m, 2H), 1.22 (m, 2H).
60	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 90 (TFA sal): δ 12.33 (brs, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.75 (s, 4H), 3.65 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.39 (m, 2H).
65	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 91: δ 12.13 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.06 (dd, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.74 (d, 2H), 3.57 (d, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.27 (m, 2H).

5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 92: δ 12.12 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.74 (d, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.28 (m, 2H).
10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 93: δ 12.13 (brs, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.62 (dd, 2H), 7.06 (d, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.76 (d, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.29 (m, 2H).
15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 94: δ 12.13 (brs, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.76 (d, 2H), 3.59 (d, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.30 (m, 2H).
20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 95: δ 12.12 (brs, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.77 (d, 2H), 3.59 (d, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.31 (m, 2H).
25	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 96: δ 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.54 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.00 (d, J = 3.90 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.08 (m, 3H), 2.48 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.16 (m, 2H).
30	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) de Ejemplo 100: δ 10.14 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.41 (dd, J ₁ = 3.5 Hz, J ₂ = 2.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J ₁ = 2.4 Hz, J ₂ = 1.8 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.75 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.16 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.02 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 6H), 1.31 (m, 2H).
35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 129 (TFA sal): δ 12.50 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.04 (dd, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.18 (m, 2H), 7.95 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 5.00 (d, 2H), 4.76 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.43 (m, 2H).
40	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 130 (sal TFA): δ 12.50 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.59 (m, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.61 (t, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.00 (d, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.43 (m, 2H).
45	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 131 (sal TFA): δ 12.35 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.62 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.96 (d, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.42 (m, 2H).
50	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 132 (sal TFA): δ 12.40 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.87 (dd, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 4.96 (d, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.40 (m, 2H).
55	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 133 (sal TFA): δ 12.33 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.79 (t, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 4.94 (d, 2H), 4.69 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.39 (m, 2H).
60	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 134 (sal TFA): δ 12.42 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.04 (dd, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.58 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.98 (d, 2H), 4.73 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.40 (m, 2H).
65	

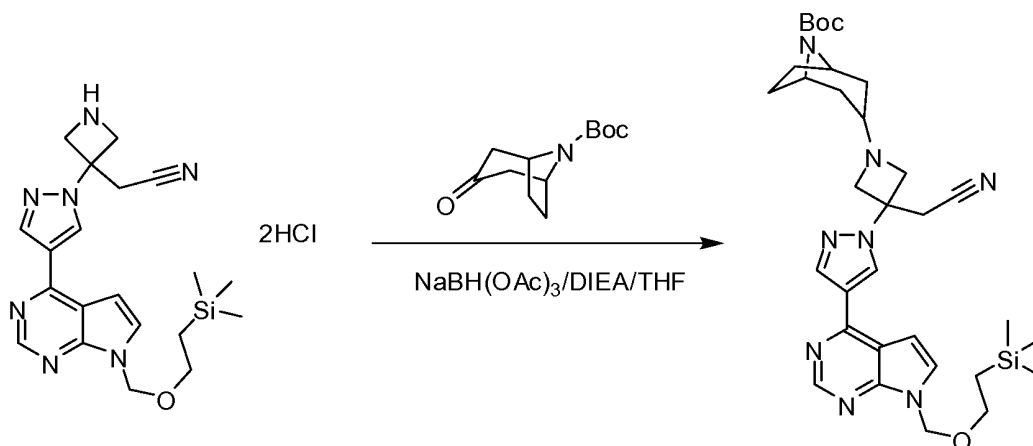
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) de Ejemplo 136 (sal TFA): δ 12.31 (brs, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.27 (d, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.46 (dd, 2H), 7.11 (dd, 1H), 4.94 (m, 2H), 4.73 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.37 (m, 2H).

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

Ejemplo 138. 3-[(3-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-yl)-1H-pirazol-1-yl]azetidín-1-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-5-fluorobenzonitrilo

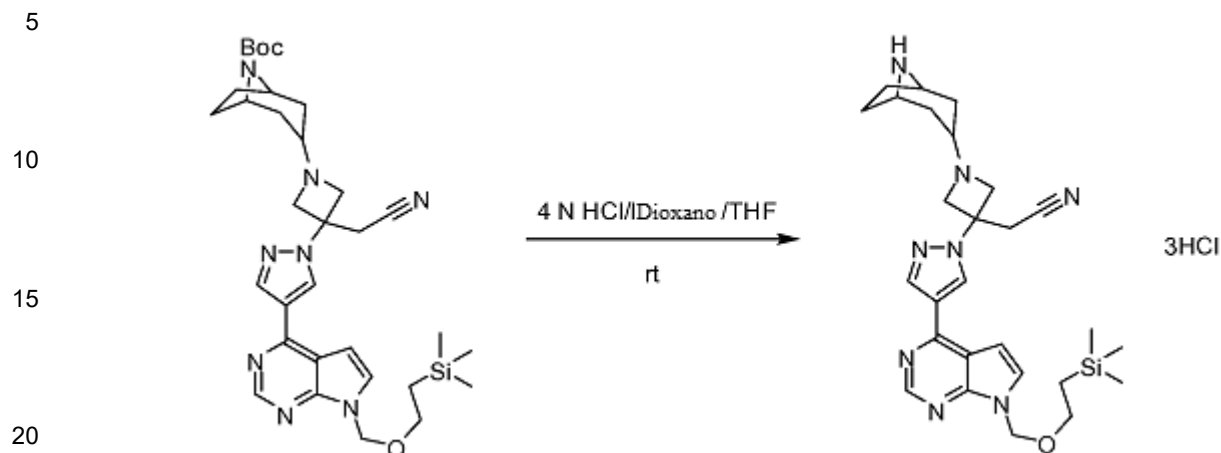


Etapas A: *tert*-Butil 3-{3-(Cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato



A una solución de 3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo dihidrocloruro (2.6 g, 6.3 mmol) en THF (30 mL) se añadieron *tert*-butil 3-oxo-8-azabicyclo [3.2.1] octano-8-carboxilato (1.3 g, 6.3 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (4.4 mL, 25 mmol) y triacetoxiborohidrato de sodio (2.2 g, 10 mmol). La mezcla se mezcló a temperatura ambiente durante la noche y se templó con la adición de 20 mL de salmuera. La solución se extrajo con EtOAc. El extracto se secó sobre Na₂SO₄. Después de retirar el disolvente, el residuo se purificó mediante columna combinada de flash eluyendo con 30-80% EtOAc en hexanos para dar el producto deseado: *tert*-butil 3-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato. LC-MS: 619.3 (M+H)⁺.

Etapa B: {1-(8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1Hpirazol-1-il]azetidín-3-il}acetoniitrilo trihidrocloruro

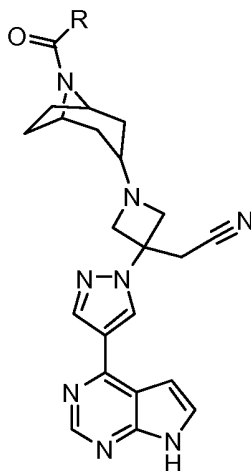


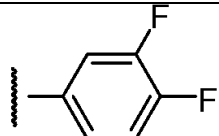
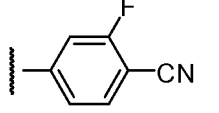
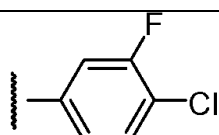
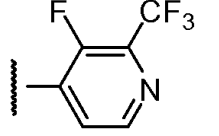
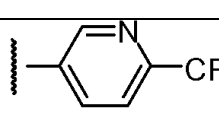
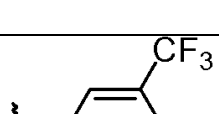
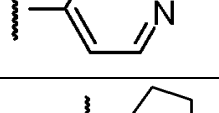
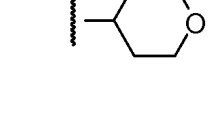
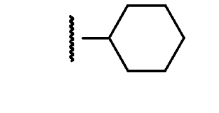
A una solución de tert-butil 3-{3-(cianometil)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1Hpirazol-1-il]azetidín-3-il}acetoniitrilo (123 mg, 0,2 mmol) en THF (3 ml) se añadió a una solución 4N de HCl en dioxano (3 mL). Después de mezclarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución se concentró. El residuo obtenido se usó para la siguiente reacción. LC-MS: 519.3 (M+H)⁺.

Etapa C: 3-{[3-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il}carbonil]-5-fluorobenzonitrilo

Una mezcla de {1-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1Hpirazol-1-il]azetidín-3-il}acetoniitrilo (100,0 mg, 0,193 mmol), 3-ciano-5-ácido fluorobenzoico (31,8 mg, 0,193 mmol), benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (93,8 mg, 0,212 mmol) y trietilamina (0,108 mL, 0,771 mmol) en DMF (3,0 mL) se mezcló a temperatura ambiente durante 2 horas. La purificación mediante HPLC permitió el producto de acople como un polvo blanco. LCMS encontrado: 666.3 (M+1)⁺. El polvo blanco se disolvió en ácido trifluoroacético (2 mL) y cloruro de metileno (2 mL). La solución resultante se mezcló a temperatura ambiente durante 1 horas. Los disolventes se evaporaron hasta secarse. El residuo se trató con metanol (3 mL) y etilenodiamina (0,3 mL, 4 mmol) durante 1 hora a temperatura ambiente. La purificación usando HPLC método A dio el compuesto del título 3-{[3-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il}carbonil]-5-fluorobenzonitrilo como una sal TFA. LCMS encontrado: 536.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.93 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 4.53 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.57 (m, 6H), 1.55-2.08 (m, 8H).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante un método análogo al del Ejemplo 138.



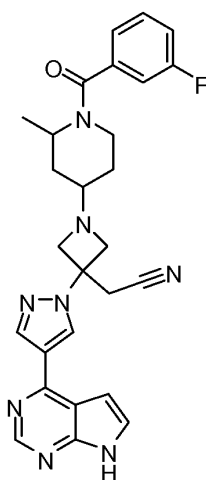
Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
139		{1-[8-(3,4-difluorobenzoyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	529.2
140		4-[(3-(3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il)-8-zabicyclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-2-fluorobenzonitrilo	536.2
141		{1-[8-(4-cloro-3-fluorobenzoyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	545.1
142		{1-[8-(3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	580.2
143		[3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(8-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]carbonil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	562.2
144		(3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-{8-[2-(trifluorometil)isonicotinoil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	562.2
145		{1-[8-(ciclopentilcarbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	485.2
146		{3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[8-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	501.2
147		{1-[8-(ciclohexilcarbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	499.2
148		{1-[8-[(4,4-difluorociclohexil)carbonil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	535.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) de Ejemplo 139 (sal TFA): δ 8.93 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.50-5.00 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.57 (m, 6H), 1.55-2.08 (m, 8H).

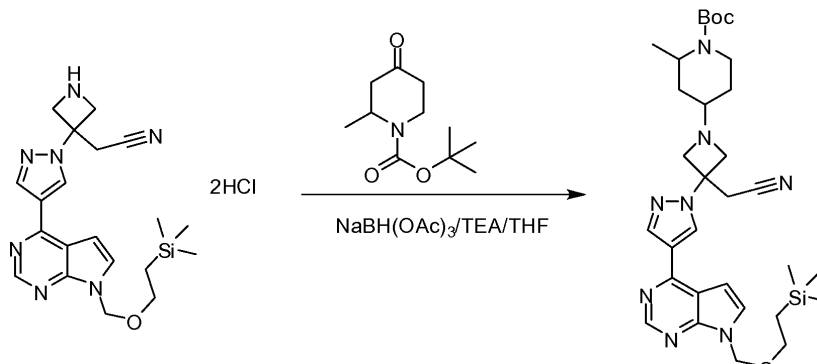
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) de Ejemplo 143: δ 12.18 (brs, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.23 (s, 4H), 2.62 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.91-1.59 (m, 4H), 1.50 (m, 1H).

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

Ejemplos 149 y 150. Diastereomeros de {1-[1-(3-fluorobenzoi)-2-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetoni-trilo

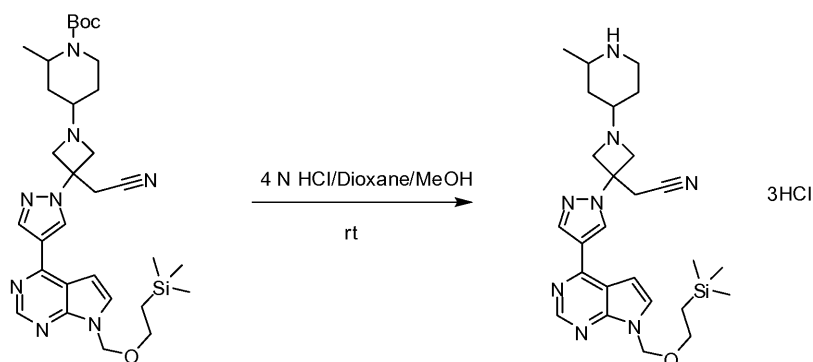


Etapas A: *tert*-Butil 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}-2-metilpiperidina-1-carboxilato



A una solución de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetoni-trilo dihidrocloruro (2,6 g, 6,3 mmol) y *tert*-butil 2-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato (1,4 g, 6,3 mmol) en THF (30 mL) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (4,4 mL, 25 mmol) y triacetoxiborohidru-ro de sodio (2,2 g, 10 mmol). La mezcla se mezcló a temperatura ambiente durante la noche. Después de la adición de 20 mL de salmuera, la solución se extrajo con EtOAc. El extracto se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Después de retirar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía combinada de flash eluyendo con 30-80% EtOAc en hexanos para dar 2,6 g (81%) del producto deseado *tert*-butil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}-2-metilpiperidina-1-carboxilato. LC-MS: 607.3 (M+H)⁺.

Etapas B: {1-(2-Metilpiperidin-4-il)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetoni-trilo



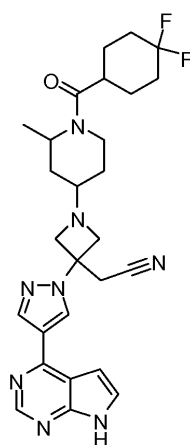
A una solución de tert-butil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-2-metilpiperidina-1-carboxilato (0,5 g) en metanol (2 mL) se añadieron 10 mL de una solución 4.0 N de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (40 mmol). La solución resultante se mezcló a temperatura ambiente durante una hora. Los disolventes se retiraron bajo presión reducida para dar 0,5 g (99%) de {1-(2-metilpiperidin-4-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo como un sólido blanco. LC-MS: 507.1 (M+H)⁺.

Etapla C: {1-[1-(3-Fluorobenzoil)-2-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo

A una solución de {1-(2-metilpiperidin-4-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (40 mg, 0,08 mmol) en DMF (3 mL) se añadieron 3-ácido fluorobenzoico (12,51 mg, 0,0893 mmol), benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (53,86 mg, 0,122 mmol) y trietilamina (0,0396 mL; 0,284 mmol). La mezcla se combinó a temperatura ambiente durante la noche y se purificó mediante prep-LC-MS para dar 20 mg de {1-[1-(3-fluorobenzoil)-2-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo como un polvo blanco. LC/MS encontrado: 629.3 (M+H)⁺.

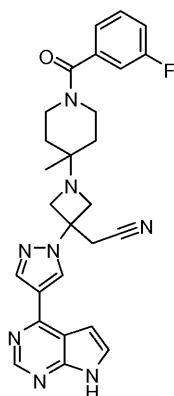
El polvo blanco anterior (20 mg, 0,03 mmol) se disolvió en 2 mL de ácido trifluoroacético y 2 mL de cloruro de metileno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (2 mL) y etilenodiamina (0,03 mL, 0,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La purificación mediante HPLC (método B) dio 4,5 mg de diastereómero 1 (Ejemplo 149) y 4,5 mg de diastereómero 2 (Ejemplo 150) como un sólido blanco. Ambos diastereómeros fueron mezcla de 2 enantiómeros. LC/MS encontrado: 499.3 (M+H)⁺ para ambos diastereómeros.

Ejemplo 151. {1-[1-[(4,4-difluorociclohexil)carbonil]-2-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo

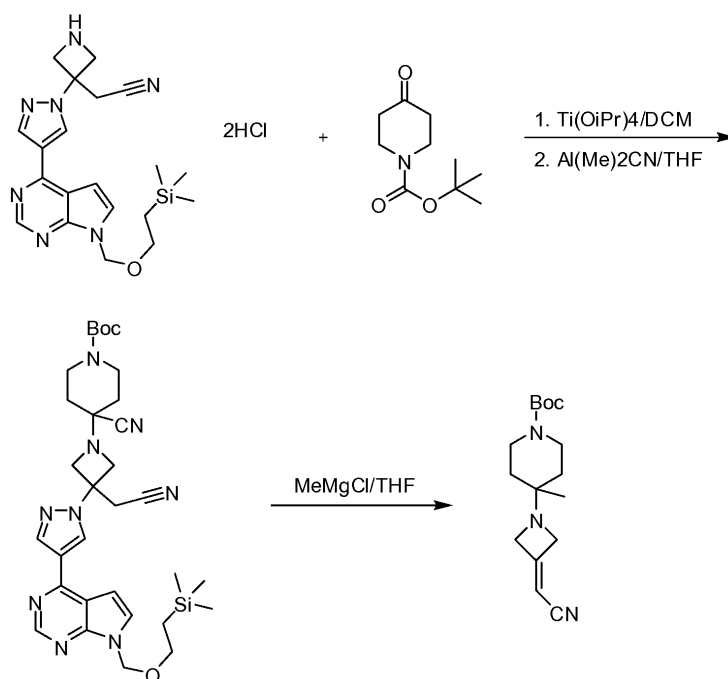


El compuesto del título se preparó como una mezcla de 4 isómeros mediante un método análogo al de los Ejemplos 149 y 150. LC/MS: 523.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 152. {1-[1-(3-Fluorobenzoil)-4-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo



Etapla A: tert-Butil 4-[3-(Cianometileno)azetidin-1-il]-4-metilpiperidina-1-carboxilato

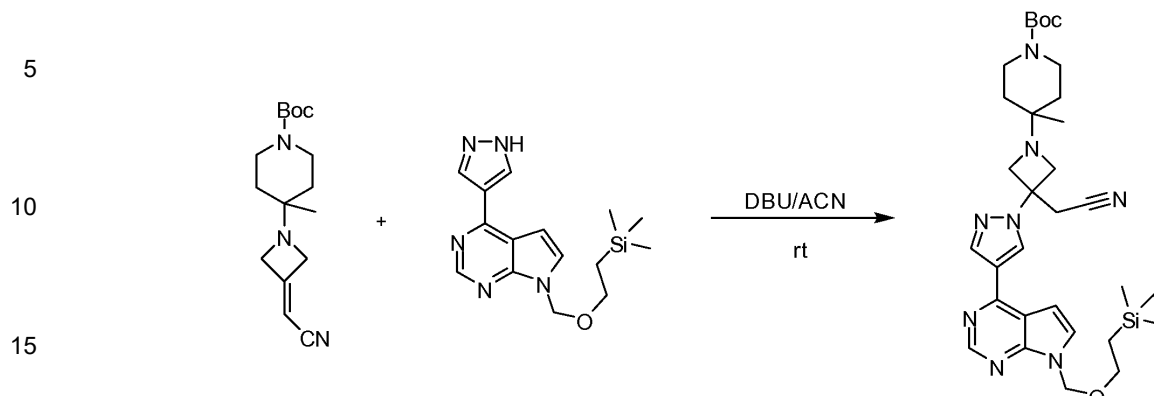


Un matraz de fondo redondo se cargó con {3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)ethoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo trihidrocloruro (1,0 g, 2,4 mmol), tert-butil 4-oxo-1-piperidinocarboxilato (0,49 g, 2,4 mmol), tetraisopropóxido de titanio (0,72 mL, 2,4 mmol), trietilamina (1,0 mL, 7,3 mmol) y 10 mL de diclorometano. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se secó con un evaporador giratorio para dar un residuo aceitoso que se usó directamente para la siguiente etapa.

El residuo anterior se disolvió en 25 mL de THF. A la solución resultante se le añadió una solución 1.0 M de cianuro de dietilaluminio en tolueno (8,4 mL, 8,4 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 5 horas. La reacción se templó con 1 mL de agua y 20 mL de EtOAc, mezcló durante 30 minutos y se filtró a través de celita. La celita se lavó con 20 mL de EtOAc. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄ y concentró hasta secarse para dar 1,3 g del producto deseado como un aceite incoloro. MS encontrado: 618 (M+H)⁺.

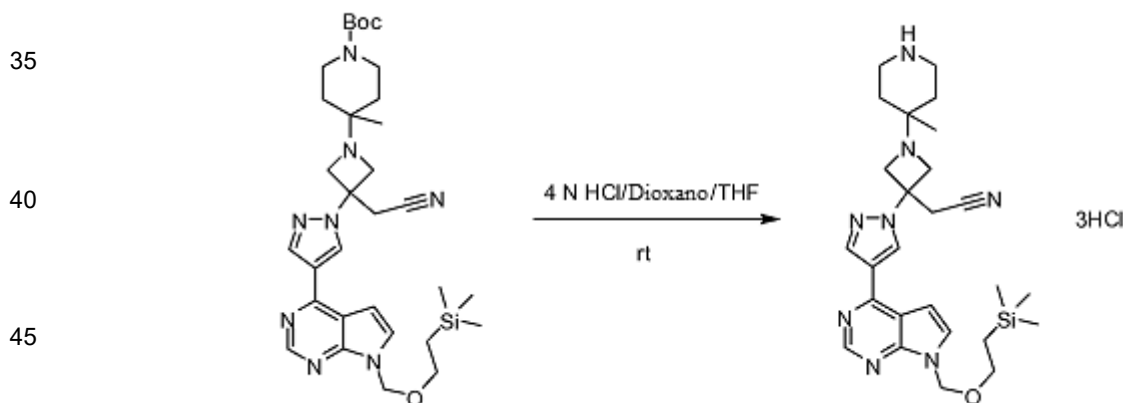
El aceite incoloro se disolvió en THF (20 mL) y se añadió una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en THF (0,45 mL, 1,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se templó mediante la adición de 15 mL de agua y 25 mL de EtOAc. Después de mezclarse durante 30 minutos, la solución se filtró a través de una cama de celita. La capa orgánica se separó, secó sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporó bajo presión reducida. La purificación mediante HPLC permitió el producto deseado tert-Butil 4-[3-(cianometileno)azetidin-1-il]-4-metilpiperidina-1-carboxilato. LC-MS: 292.1 (M+H)⁺.

Etapa B: *tert*-Butil 4-[3-(Cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il]-4-metilpiperidina-1-carboxilato



20 Un matraz de 2 L de fondo redondo con agitación elevada, tabique y entrada de nitrógeno se cargó con *tert*-butil 4-[3-(cianometileno)azetidín-1-il]-4-metilpiperidina-1-carboxilato (9.17 g, 0.0472 mol), 4-(1H-pirazol-4-il)-7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (14.9 g, 0.0472 mol) y acetonitrilo (300 mL). La solución resultante fue heterogénea. A la solución se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (8.48 mL; 0.0567 mol) en forma de porciones por medio de una jeringa durante 3 minutos a temperatura ambiente. La solución se volvió lentamente homogénea y de color amarillo. La reacción se dejó mezclar a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se concentró en un evaporador giratorio para retirar ~150 mL de acetonitrilo. Después de la adición de 100 mL de EtOAc y 100 mL de 20% salmuera, la fase orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con 150 mL de EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, filtró y concentró para producir un aceite naranja. La purificación mediante cromatografía de flash (150 gramos de sílice, 60% EtOAc/hexanos, cargado con CH₂Cl₂) produjo el compuesto del título como una espuma blanca. LC-MS: 607.2 (M+H)⁺.

30 **Etapa C:** {1-(4-Metilpiperidín-4-il)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidín-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo



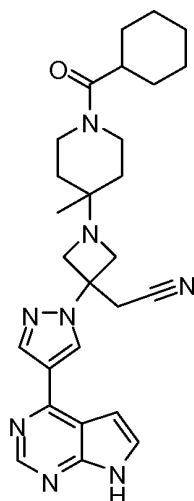
50 A una solución de *tert*-butil 4-[3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidín-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il]-4-metilpiperidina-1-carboxilato (30 mg, 0.05 mmol) en THF (2 mL) se añadió una solución 4N de HCl en dioxano (2 mL). Después de mezclarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de la reacción se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (31 mg, 99%), que se usó para la siguiente reacción. LC-MS encontrado: 507.2 (M+H)⁺.

55 **Etapa D:** {1-[1-(3-Fluorobenzil)-4-metilpiperidín-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidín-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo

60 A una solución de {1-(4-metilpiperidín-4-il)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidín-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo (40 mg, 0.08 mmol) en DMF (3 mL) se añadieron benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) fosfonio hexafluorofosfato (45 mg, 0.10 mmol), N,N-diisopropietilamina (0.041 mL, 0.24 mmol) y 3-ácido fluorobenzoico (11 mg, 0.079 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La purificación mediante HPLC permitió el intermediario deseado como un polvo blanco, que se trató después con TFA (1 mL) y DCM (1 mL) durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de retirar los disolventes, el residuo se trató con etilendiamina (1 mL) en metanol (5 mL) durante 2 horas. La purificación usando HPLC

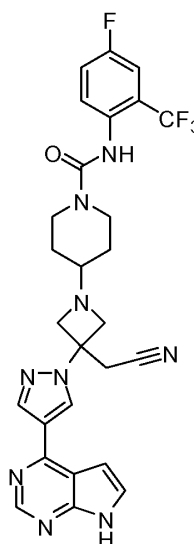
método A proporcionó el producto final {1-[1-(3-fluorobenzoyl)-4-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo como una sal TFA. LC-MS encontrado: 499.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.36 (s, 1H), 8.81-9.11 (m, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.25 (dd, 2H), 7.17 (s, 1H), 4.5-4.85 (m, 4H), 3.82 (m, 2H), 3.56 (s, 4H), 3.21 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 1.55-1.75 (m, 2H), 1.37 (s, 3H).

Ejemplo 153. {1-[1-(Ciclohexilcarbonil)-4-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo

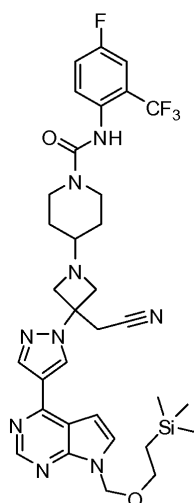


El compuesto del título se preparó mediante un método análogo al del Ejemplo 152 i se obtuvo como una sal TFA usando HPLC método A para purificación. LC-MS: 487.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.28 (s, 1H), 8.81-9.11 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.11 (m, 1H), 4.40-4.85 (m, 4H), 3.80-3.95 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 1.63 (m, 10H), 1.43 (s, 3H), 1.12-1.28 (m, 6H).

Ejemplo 154. 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida



Etapas A: 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida

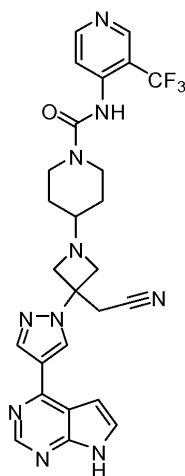


A una solución de {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrilo trihidrocloruro (500 mg, 1 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadieron trietilamina (0,29 g, 2,8 mmol) y 4-fluoro-1-isocianato-2-(trifluorometil)benceno (190 mg, 0,95 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró bajo presión reducida. La purificación mediante flash combinado usando 30-100% EtOAc/hexanos dio 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida como un polvo. LC-MS: 681.2 (M+H)⁺.

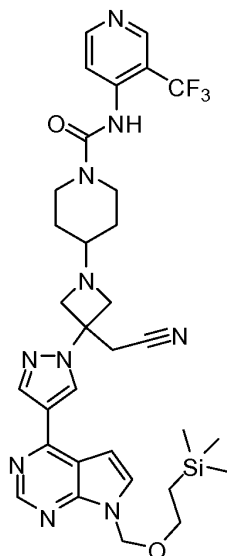
Etapas B: 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida

4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida (210 mg, 0.3 mmol) se disolvió en una solución 50 M de ácido trifluoroacético en cloruro de metileno (20 mL). Después de mezclarse a temperatura ambiente durante una hora, los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (20 mL) y etilendiamina (1,0 g, 17 mmol). Después de mezclarse a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla se purificó mediante HPLC (método B) para dar 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida como un polvo blanco. LC-MS: 568.1(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.10 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.55 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.01(d, J=3.6 Hz, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.67 (d, J=8 Hz, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.92(m, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.09 (m, 2H).

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



Etapa A: 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[3-(trifluorometil)piridin-4-il]piperidina-1-carboxamida

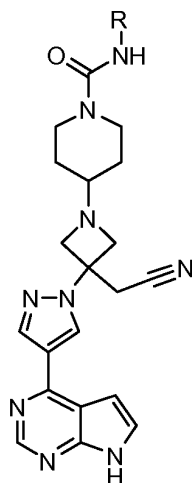


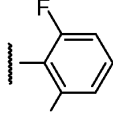
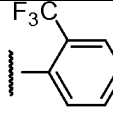
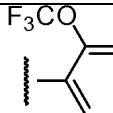
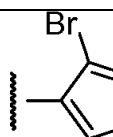
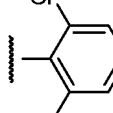
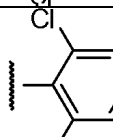
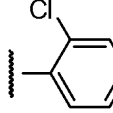
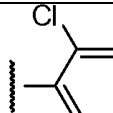
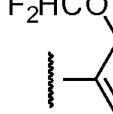
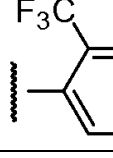
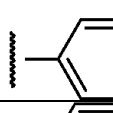
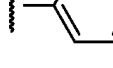
Un vial de 20 mL se cargó con 4-(trifluorometil)piridin-3-amina (15,6 mg, 0,0963 mmol), THF (2 mL), una solución 20 M de fosgeno en tolueno (0,50 mL, 1 mmol) i trietilamina (0,017 mL, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora i se concentró. Al vial se añadieron {1-piperidin-4-il-3-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo trihidrocloruro (40 mg, 0,08 mmol), THF (2 mL) i trietilamina (0,025 g, 0,24 mmol). La mezcla se agitó durante dos horas i se purificó con HPLC para dar 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[3-(trifluorometil)piridin-4-il]piperidina-1-carboxamida como un sólido blanco. LC-MS: 681.3 (M+H)⁺.

Etapa B: 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[3-(trifluoromehil)piridin-4-il]piperidina-1-carboxamida

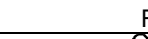
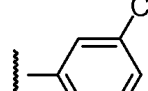
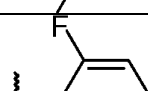
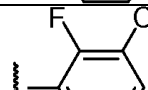
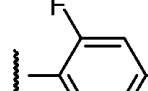
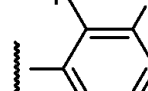
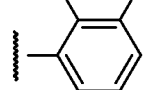
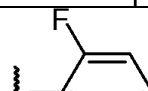
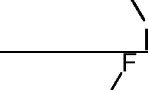
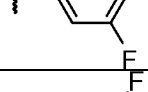
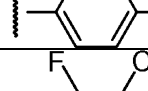
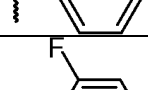
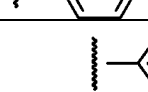
Un vial de 20 mL se cargó con 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[3-(trifluorometil)piridin-4-il]piperidina-1-carboxamida (56 mg, 0,1 mmol), ácido trifluoroacético (1,5 mL, 19 mmol) y cloruro de metileno (1,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró en vacío. El residuo se disolvió en 3 mL de solución de metanol que contenía 20% etilenodiamina. Después de mezclarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la purificación HPLC (método B) dio el compuesto del título 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[3-(trifluoromehil)piridin-4-il]piperidina-1-carboxamida. LC-MS: 551.2 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante un método análogo al del Ejemplo 154 o Ejemplo 155.

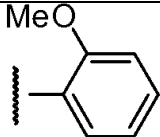
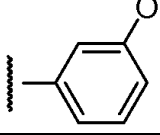
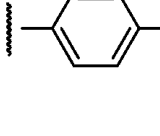
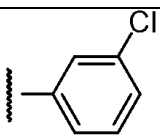
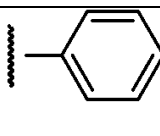
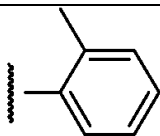
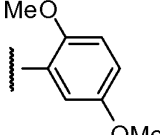
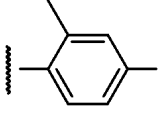
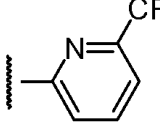
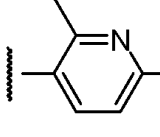
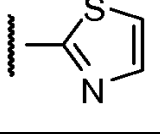


Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
156		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2,6-difluorofenil)piperidina-1-carboxamida	518.2
157		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[2-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida	550.2
158		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[2-trifluorometoxi]fenil]piperidina-1-carboxamida	566.2
159		N-(4-bromo-3-thienil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxamida	566.1 568.1
160		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2,6-dichlorofenil)piperidina-1-carboxamida	550.1
161		N-(2-chloro-6-metilfenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxamida	530.1
162		N-(2-chloro-4-fluorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxamida	534.1
163		N-(2-chlorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxamida	516.2
164		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[2-(difluorometoxi)fenil]piperidina-1-carboxamida	548.2
165		4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidina-1-carboxamida	551.2
166		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[3-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida	550.2
167		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida	550.2

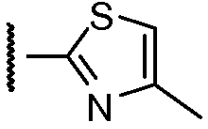
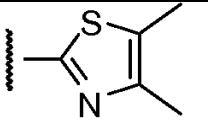
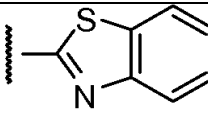
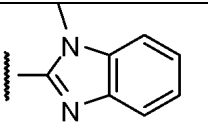
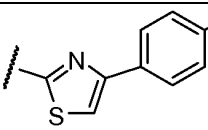
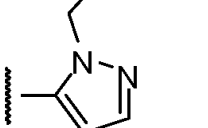
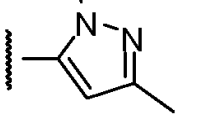
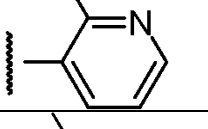
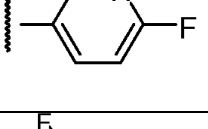
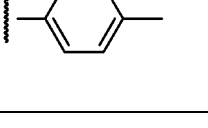
(continuación)

Ejemplo #		Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
168		N-(5-cloro-2-metilfenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}piperidina-1-carboxamida	530.2
169		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-(2-fluorofenil)piperidina-1-carboxamida	500.2
170		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida	568.2
171		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-(2,4-difluorofenil)piperidina-1-carboxamida	518.2
172		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-(2,3,4-trifluorofenil)piperidina-1-carboxamida	536.2
173		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-(2,3,5-trifluorofenil)piperidina-1-carboxamida	536.2
174		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-(2,5-difluorofenil)piperidina-1-carboxamida	518.2
175		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-(3,5-difluorofenil)piperidina-1-carboxamida	518.2
176		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-(3,4-difluorofenil)piperidina-1-carboxamida	518.2
177		N-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}piperidina-1-carboxamida	534.1
178		N-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}piperidina-1-carboxamida	534.1
179		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-3-thienilpiperidina-1-carboxamida	488.1

(continuación)

Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
180		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2-metoxifenil)piperidina-1-carboxamida	512.2
181		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(3-metoxifenil)piperidina-1-carboxamida	512.2
182		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperidina-1-carboxamida	566.2
183		N-(3-chlorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxamida	516.1
184		N-(4-chlorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxamida	516.1
185		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2-metilfenil)piperidina-1-carboxamida	496.2
186		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2,5-dimetoxifenil)piperidina-1-carboxamida	542.2
187		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidina-1-carboxamida	514.2
188		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidina-1-carboxamida	551.2
189		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2,6-dimetilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	511.2
190		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-1,3-thiazol-2-ilpiperidina-1-carboxamida	489.1

(continuación)

Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
191		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)piperidina-1-carboxamida	503.1
192		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)piperidina-1-carboxamida	517.2
193		N-1,3-benzotiazol-2-il-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}piperidina-1-carboxamida	539.1
194		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)piperidina-1-carboxamida	536.2
195		N-[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}piperidina-1-carboxamida	599.1
196		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-(1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidina-1-carboxamida	500.2
197		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)piperidina-1-carboxamida	500.2
198		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-(2-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	497.2
199		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	515.2
200		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-(2-fluoro-6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	515.2

(continuación)

Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
201		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidina-1-carboxamida	551.2
202		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(3-fluoropiridin-2-il)piperidina-1-carboxamida	501.2
203		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(3,5-difluoropiridin-2-il)piperidina-1-carboxamida	519.2
204		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2-methoxipiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	513.2
205		4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidina-1-carboxamida	565.2
206		metil 2- {[4-(3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il)piperidina-1-il]carbonil]amino}benzoato	540.2
207		metil 2- {[4-(3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il)piperidina-1-il]carbonil]amino}-5-fluorobenzoato	558.2
208		metil 4- {[4-(3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil]amino}-3-fluorobenzoato	558.2

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

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

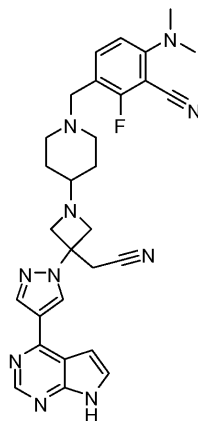
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) de Ejemplo 158: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.26 (dd, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.81 (dd, 2H), 3.67 (d, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).

5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 159: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.80 (dd, 2H), 3.67 (d, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).
10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 160: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.94 (t, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).
15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 161: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.05-7.13 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 3.87 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.92 (t, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).
20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 162: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.82 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.94 (t, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).
25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 163: δ 12.10 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.55 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.01 (d, J=3.2 Hz, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.10 (m, 2H).
30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 164: δ 12.10 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.06 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.74 (d, J=8 Hz, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.00 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).
35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 166: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.13 (m, 2H).
40	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 167: δ 12.10 (br, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 3.86 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.13 (m, 2H).
45	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 168: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.99 (m, 2H), 3.82 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.94 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).
50	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 169: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.03 (m, 3H), 3.83 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.93 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.13 (m, 2H).
55	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 170: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (br, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.13 (m, 2H).
60	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 171: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 3.80 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).
65	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 172: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (br, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 3.81 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).

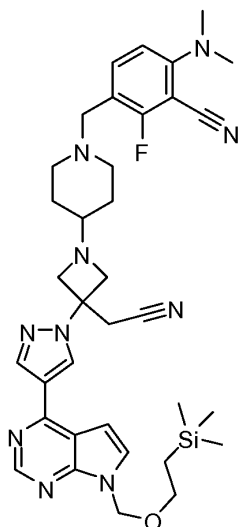
5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 173: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.40 (br, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 3.80 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.97 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).
10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 174: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (br, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.82 (m, 1H), 3.80 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.98 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.13 (m, 2H).
15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 175: δ 12.10 (br, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.64 (m, 1H), 3.82 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.96 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).
20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 176: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (d, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.96 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).
25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 181: δ 12.15 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.06 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.81 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (d, J=8 Hz, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.01 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.17 (m, 2H).
30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 184: δ 12.10 (br, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.75 (d, 2H), 3.58 (m, 4H), 2.99 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).
35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 185: δ 12.10 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.10 (m, 2H).
40	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 186: δ 12.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.54 (d, J=7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.45 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.52 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).
45	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 187: δ 12.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.54 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.10 (m, 2H).
50	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 188: δ 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, J1=3.6 Hz, J2=8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.10 (m, 2H).
55	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 189: δ 12.10 (br, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.92 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).
60	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 190: δ 12.10 (br, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (br, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.86 (dd, 2H), 3.69 (d, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.98 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).
65	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 191: δ 12.10 (br, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.86 (dd, 2H), 3.69 (d, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.98 (t, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).

5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 196: δ 12.10 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.76 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.20 (t, 3H), 1.10 (m, 2H).
10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 197: δ 12.08 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.76 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.10 (m, 2H).
15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 198: δ 12.06 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (t, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).
20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 199: δ 12.08 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.69 (d, 2H), 3.50 (m, 4H), 2.94 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).
25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 200: δ 12.09 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.50 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).
30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 204: δ 12.09 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.94 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).
35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 205: δ 12.08 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.81 (d, J=8 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.70 (d, J=8 Hz, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.00 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.14 (m, 2H).
40	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 206: δ 12.07 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.05 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.17 (m, 2H).
45	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 207: δ 12.06 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.05 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.16 (m, 2H).
50	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 208: δ 12.08 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.00 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).

Ejemplo 209. 3-[(4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}]piperidín-1-il]metil]-6-(dimetilamino)-2-fluorobenzonitrilo



Etapa A: 3-[(4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetididin-1-il}piperidin-1-il)metil]-6-(dimetilamino)-2-fluorobenzonitrilo

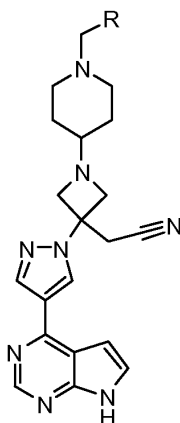


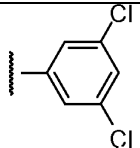
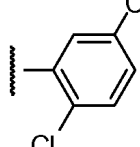
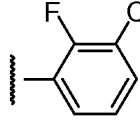
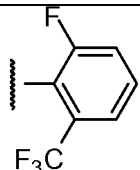
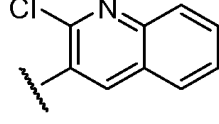
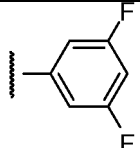
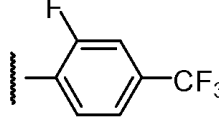
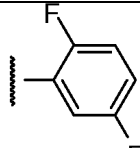
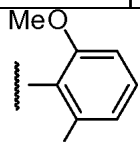
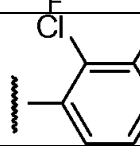
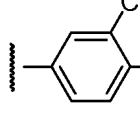
A una solución de {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetididin-3-il}acetonitrilo trihidrocloruro (200 mg, 0.4 mmol) en THF (10 mL) y trietilamina (0,1643, 1,179 mmol) se añadió 6-(dimetilamino)-2-fluoro-3-formilbenzonitrilo (75,52 mg, 0,3929 mmol). La solución se mezcló a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (249,8 mg, 1,179 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la adición de NaHCO₃ acuoso y EtOAC, la capa orgánica se separó, lavó con salmuera, secó sobre Na₂SO₄ anhidro y concentró. La purificación mediante HPLC permitió 150 mg del producto 3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetididin-1-il}piperidin-1-il)metil]-6-(dimetilamino)-2-fluorobenzonitrilo como un sólido blanco. LC/MS: 669.2 (M+H)⁺.

Etapa B: 3-[(4-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]piimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetididin-1-il}piperidin-1-il)metil]-6-(dimetilamino)-2-fluorobenzonitrilo

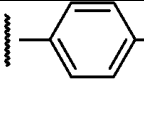
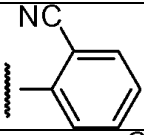
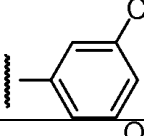
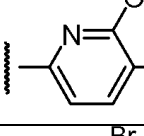
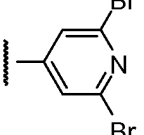
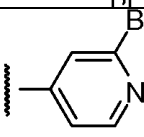
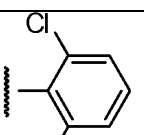
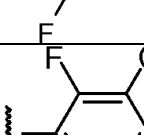
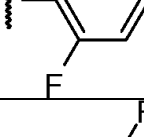
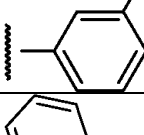
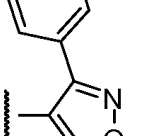
En un vial de reacción se añadieron 3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetididin-1-il}piperidin-1-il)metil]-6-(dimetilamino)-2-fluorobenzonitrilo (56 mg, 0,1 mmol), ácido trifluoroacético (1,5 mL) y cloruro de metileno (1,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró en vacío. El residuo se disolvió en 5 mL de una solución de metanol que contenía 20% etilenodiamina. Después de mezclarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se purificó mediante HPLC (método B) para dar el compuesto del título. LC-MS: 539.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.10 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.59 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.68 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.51 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.67 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante un método análogo al del Ejemplo 209.



Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
210		{1-[1-(3,5-diclorobenzil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo	521.1
211		{1-[1-[2-cloro-5-(trifluorometil)benzil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo	555.1
212		{1-[1-[2-fluoro-3-(trifluorometil)benzil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo	539.2
213		{1-[1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)benzil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo	539.2
214		{1-[1-[(2-cloroquinolin-3-il)metil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo	538.2
215		{1-[1-(3,5-difluorobenzil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo	489.2
216		{1-[1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo	539.2
217		{1-[1-(2,4-difluorobenzil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo	489.2
218		{1-[1-(2-fluoro-6-metoxibenzil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo	501.2
219		{1-[1-(2,3-diclorobenzil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo	521.1
220		5-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}piperidin-1-il)metil]-2-fluorobenzonitrilo	496.2

(continuación)

Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
221		{1-{1-[4-(1,2,3-oxadiazol-4-il)benzil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	521.2
222		2-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)metil]benzonitrilo	478.2
223		3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)metil]benzonitrilo	478.2
224		6-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)metil]-2-methoxinicotinonitrilo	509.2
225		{1-{1-[(2,6-dibromopiridin-4-il)metil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	610.0 612.0 614.0
226		{1-{1-[(2-bromopiridin-4-il)metil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	532.0 534.0
227		{1-[1-(2-cloro-6-fluorobenzil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	505.1
228		{1-[1-(3-cloro-2,6-difluorobenzil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	523.1
229		4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)metil]-2-fluorobenzonitrilo	496.2
230		{1-{1-[(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	534.2
231		{1-(1-{[3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-il]metil}piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	540.2

(continuación)

Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
232		{1-[1-(1-benzofuran-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	493.2
233		{1-[1-(3-fenoxibenzil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	545.2
234		{1-[1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	511.2
235		N-{4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)metil]piridin-2-il}-2,2-dimetilpropanamide	553.2
236		{1-[1-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	573.1
237		{1-[1-[3,5-dicloropiridin-4-il]metil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	522.1
238		{1-[1-[2-cloro-6-metoxiquinolin-3-il]metil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	568.2
239		{1-[1-(2-cloro-3,4-dimetoxibenzil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	547.2

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

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

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

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

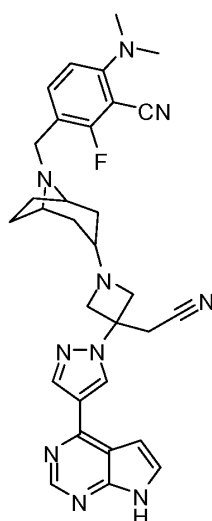
5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 214: δ 12.10 (br, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.07(m,2H), 7.93(m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.64(m,1H), 7.60 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 2.82(s, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).
10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 215: δ 12.13 (br, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.60(m,1H),7.02 (m, 4H), 3.71 (m, 2H), 3.52 (m, 6H), 2.72 (s, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.21 (m, 2H).
15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 216: δ 12.15 (br, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.60(m,4H), 7.04 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.53 (m, 6H), 2.74 (d, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.07 (t, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.22 (m, 2H).
20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 218: δ 12.10 (br, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.54 (d,1H), 7.22(m, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.79 (t, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.62 (d, 2H), 3.43(m, 6H), 2.67 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.08 (m, 2H).
25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 220: δ 12.14 (br, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.78 (m,1H), 7.71(m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.51 (m, 6H), 2.67 (m, 2H), 2.21 (m, 1H),2.00 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.21 (m, 2H).
30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 221: δ 12.10 (br, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.35 (s, 1H),8.03 (d, 1H), 7.71(m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 3.64 (d, 2H), 3.45 (m, 6H), 2.68 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.18 (m, 2H).
35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 222: δ 12.13 (br, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.79 (m,1H), 7.67 (m, 1H), 7.59(m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.61(s, 2H), 3.52 (m, 4H),2.72 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.19 (m, 2H).
40	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 223: δ 12.14 (br, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.71 (m,2H), 7.60 (m, 2H), 7.54(m, 1H), 7.05 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.52 (m, 6H), 2.70 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.99 (m, 2H),1.63 (m, 2H), 1.19 (m, 2H).
45	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 227: δ 12.13 (br, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.49 (d,1H), 8.40 (s, 1H), 7.60(d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.72 (d, 2H), 3.54 (m, 6H), 2.75 (d, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.14(t, 2H), 1.69 (d, 2H), 1.26 (m, 2H).
50	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 228: δ 12.13 (br, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.59(d, 1H),7.32 (m, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 3.69 (d, 2H), 3.55 (m, 6H), 2.74 (d, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.10 (t, 2H), 1.63 (d, 2H), 1.15 (m, 2H).
55	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 229: δ 12.12 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.85 (t, 1H),7.59 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 3.69 (d, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.20 (m, 2H).
60	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 230: δ 12.10 (br, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.88(m, 3H), 7.60 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.51 (m, 4H), 3.23 (s, 2H), 2.72 (d, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.01 (t, 2H), 1.68 (d, 2H), 1.19 (m, 2H).
65	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 232: δ 12.05 (brs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.54 (d,1H), 7.51 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.64 (d, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.48 (m, 4H), 2.75(m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 233: δ 12.06 (brs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.54 (d,1H), 7.36 (m, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 3.64 (d, 2H), 3.46(m, 4H), 3.36 (s, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.10 (m, 2H).
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 234: δ 12.06 (brs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.54 (d,1H), 7.00 (d, 1H), 6.63 (m, 3H), 4.14 (s, 4H), 3.62 (d, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.24 (s, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.88(m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.10 (m, 2H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) de Ejemplo 235: δ 12.08 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.65 (d, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.17 (m, 2H), 1.15 (s, 9H).

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

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

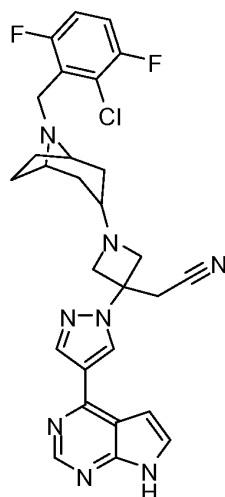
Ejemplo 240. 3-[(3-{3-(Cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)metil]-6-(dimetilamino)-2-fluorobenzonitrilo



A una solución de {1-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (40 mg, 0.08 mmol) en THF (2 mL) se añadieron 6-(dimetilamino)-2-fluoro-3-formilbenzonitrilo (17.2 mg, 0.089 mmol) y trietilamina (0.034 mL, 0.24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (51.6 mg, 0.24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución resultante se trabajó con NaHCO₃ acuoso y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, secó sobre Na₂SO₄ anhidro y concentró. La purificación con pre-LCMS ácido permitió 25 mg (41.6%) del intermediario deseado 3-[(3-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)metil]-6-(dimetilamino)-2-fluorobenzonitrilo. LC/MS encontrado: 695.3 (M+H)⁺.

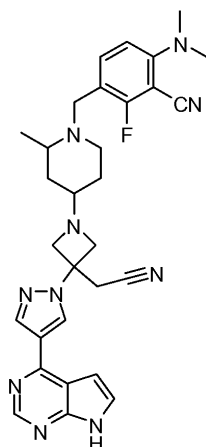
El sólido blanco anterior (25 mg, 0.036 mmol) se disolvió en una solución 50 M de ácido trifluoroacético en cloruro de metileno (2 mL, 100 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (2 mL, 50 mmol) y etilendiamina (0.03 mL, 0.4 mmol). Después de mezclarse a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla se purificó con HPLC (método B) para dar aproximadamente 10 mg (50%) del compuesto del título como un sólido blanco. LC/MS encontrado: 565.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.20 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.71 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.67 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.65 (m, 6H), 3.48 (s, 2H), 3.12 (s, 6H), 3.07 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.57 (m, 2H).

Ejemplo 241. {1-[8-(2-Cloro-3,6-difluorobenzil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo



El compuesto del título se preparó mediante un método análogo al el Ejemplo 240. LC-MS: 549.1 (M+H)⁺.

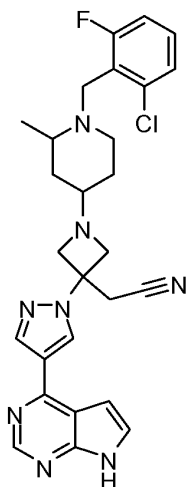
Ejemplos 242 y 243. Diastereómeros de 3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2-metilpiperidin-1-il)metil]-6-(dimetilamino)-2-fluorobenzonitrilo



A una solución de 1-(2-metilpiperidin-4-il)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)ethoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo (40 mg, 0.08 mmol) en THF (2 mL) se añadieron 6-(dimetilamino)-2-fluoro-3-formilbenzonitrilo (17,16 mg, 0,0893 mmol) y trietilamina (0,034 mL, 0,244 mmol). La solución se mezcló a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (51,62 mg, 0,244 mmol). La mezcla resultante se templó con NaHCO₃ acuoso y EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, secó sobre Na₂SO₄ anhidro y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con pre-LCMS ácido para permitir 25 mg (47%) del intermediario 3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2-metilpiperidin-1-il)metil]-6-(dimetilamino)-2-fluorobenzonitrilo como un sólido blanco. LC/MS encontrado: 683.2 (M+H)⁺.

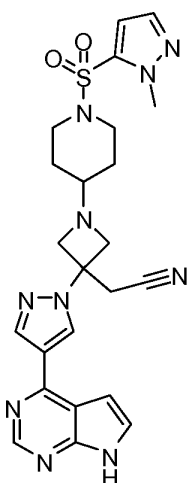
El polvo sólido blanco anterior (25 mg, 0,037 mmol) se disolvió en 2 mL de ácido trifluoroacético y 2 mL de cloruro de metileno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (2 mL) y etilenodiamina (0,03 mL, 0,4 mmol). Después de mezclarse a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla se purificó con HPLC (método B) para dar dos productos, Ejemplo 245 y Ejemplo 246, como un sólido blanco: Ejemplo 245 (7 mg) fue el diastereómero de rápido movimiento en HPLC y el Ejemplo 246 (7 mg) fue el diastereómero de lento movimiento en HPLC. LC/MS encontrado: 553.2 (M+H)⁺ para ambos isómeros.

Ejemplos 244 y 245. Diastereómeros de {1-[1-(2-cloro-6-fluorobenzil)-2-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo

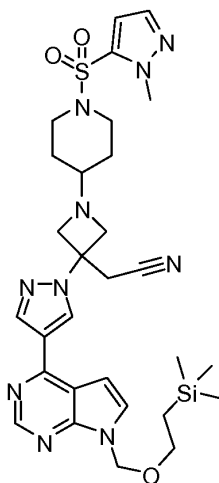


Los compuestos del título se prepararon mediante un método análogo al de los Ejemplos 242 y 243. El Ejemplo 247 fue el diastereómero de rápido movimiento en HPLC y el Ejemplo 248 fue el diastereómero de lento movimiento en HPLC. LC/MS encontrado: 519.2 (M+H)⁺ para ambos isómeros.

Ejemplo 246. {1-{1-[(1-Metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo



Etapas A: {1-{1-[(1-Metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo

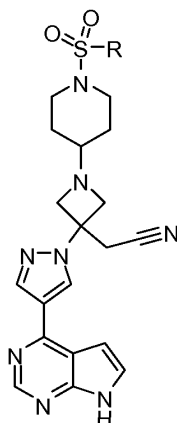


Una mezcla de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo trihidrocloruro (44.4 mg, 0.108 mmol), 1-metil-1H-pirazol-5-sulfonil cloruro (19.6 mg, 0.108 mmol) y trietilamina (0,0412 mL, 0,296 mmol) en THF (10,0 mL) se mezcló a temperatura ambiente durante 2 horas. La purificación sobre columna de gel de sílice permitió el producto deseado {1-{1-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo. Producción: 58,8%. LC- MS: 637.3 (M+H)⁺.

Etapla B: {1-{1-[(1-Metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo

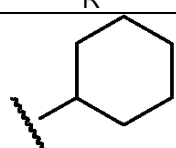
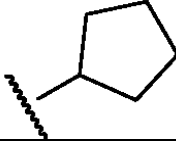
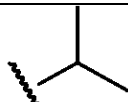
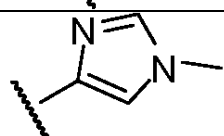
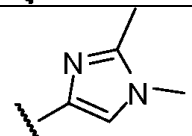
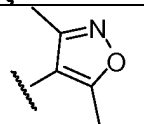
A una solución de {1-{1-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo (56 mg, 0,1 mmol) en cloruro de metileno (1,5 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró in vacuo. El residuo se disolvió en 2 mL de una solución de metanol que contenía 20% etilendiamina. Después de mezclarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se purificó mediante HPLC (método B) para dar 20 mg (64,5%) de {1-{1-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo. LC-MS: 507.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.08 (brs, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.62 (dd, 2H), 3.45 (dd, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.19 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.25 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante un método análogo al del Ejemplo 246.



Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
247		2-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1Hpirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)sulfonil]benzonitrilo	528.1
248		3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1Hpirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)sulfonil]benzonitrilo	528.1
249		4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1Hpirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)sulfonil]benzonitrilo	528.1
250		5-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1Hpirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)sulfonil]-2-(dimetilamino)benzonitrilo	571.2
251		{1-{1-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7Hpirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	507.2

(continuación)

Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
252		{1-[1-(ciclohexilsulfonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	509.2
253		{1-[1-(ciclopentilsulfonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	495.2
254	Me	{1-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	441.1
255	Et	{1-[1-(ethylsulfonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	455.1
256		{1-[1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	467.1
257		{1-[1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	469.2
258		{1-[1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	507.2
259		{1-[1-[(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	521.2
260		{1-[1-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)sulfonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	522.2

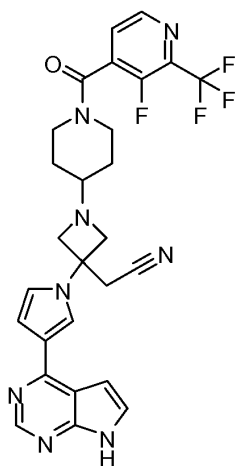
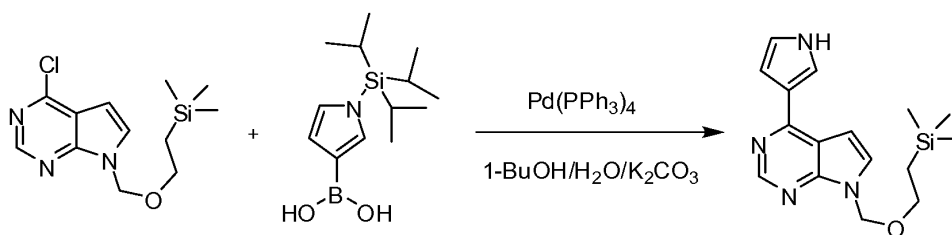
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) de Ejemplo 250 (sal TFA): δ 12.27 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.83 (t, 1H), 4.9 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.17 (s, 6H), 2.5 (m, 2H), 2.27 (m, 3H), 2.05 (m, 3H), 1.39 (m, 3H).

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

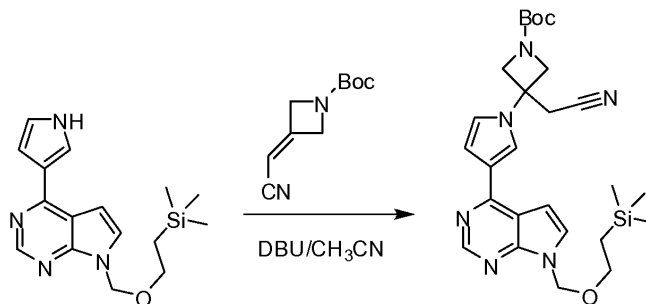
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) de Ejemplo de 252: δ 12.03 (brs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.68 (d, 2H), 3.51 (d, 2H), 3.52-3.38 (m, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.35-3.20 (m, 1H), 3.06-2.87 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.89 (d, 2H), 1.70-1.49 (m, 4H), 1.35-0.95 (m, 6H).

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

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

Example 261. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo**Etapa A: 4-(1H-Pirrol-3-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina**

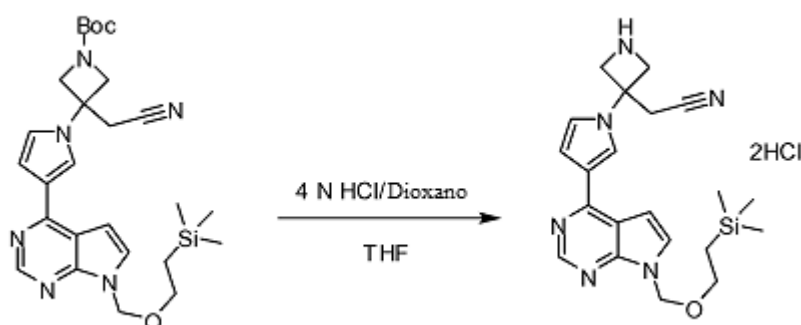
Un matraz de 100 mL de fondo redondo se cargó con 4-cloro-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1.00 g, 3.52 mmol), 1-butanol (25.0 mL), [1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol-3-il] ácido borónico (1.41 g, 5.28 mmol), agua (25.0 mL) y carbonato de potasio (1.27 g, 8.8 mmol). Esta solución se desgasificó 4 veces, llenándose con nitrógeno cada vez. Se añadió tetrakis(trifenilfosfito)-paladio(0) (0.41 g, 0.35 mmol) y la mezcla se desgasificó 4 veces, llenándose con nitrógeno cada vez. La reacción se mezcló durante la noche a 100 °C y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una cama de celita y la celita se enjuagó con acetato de etilo (42 mL). El filtrado se combinó y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron y concentraron bajo vacío con una temperatura de baño de 30-70 °C para dar el compuesto del título 4-(1H-pirrol-3-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina. Producción: 83%; LC-MS: 315.2 (M+H)⁺.

Etapa B: tert-Butil 3-(Cianometil)-3-[3-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-1-carboxilato

Un matraz de 100 mL de fondo redondo con agitación elevada, tabique y entrada de nitrógeno se cargó con *tert*-butil-3-(cianometileno)azetidina-1-carboxilato (1.8 g, 9.5 mmol), 4-(1H-pirrol-3-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (3.0 g, 9.5 mmol) y acetonitrilo (60 mL). La solución resultante fue heterogénea. 1,8-

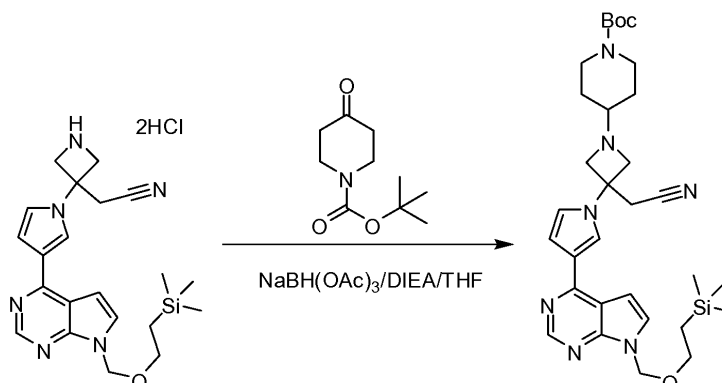
Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (1,4 mL, 9,5 mmol) se añadió en forma de porciones por medio de una jeringa durante 3 minutos a temperatura ambiente. La solución se volvió lentamente homogénea y de color amarillo. La reacción se dejó mezclar a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se concentró mediante evaporación giratoria para retirar el acetonitrilo. Se añadieron EtOAc (100 mL) y salmuera (100 mL). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con 3x30 mL EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro, filtraron y concentraron *in vacuo* para producir un aceite naranja que se purifica mediante cromatografía de flash (120 gramos sílice, 30-55% EtOAc/hexano, cargado con CH₂Cl₂). Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron para producir un aceite amarillo que se colocó sobre una bomba alta de vacío para dar 4 g (83%) de tert-butil 3-(cianometil)-3-[3-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrol-1-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-1-carboxilato como una espuma blanca. LC-MS: (M+H)⁺ = 509.3.

Etapas C: {3-[3-(7-([2-(Trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrol-1-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrilo dihidrocloruro



A una solución de tert-butil 3-(cianometil)-3-[3-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrol-1-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-1-carboxilato (4 g, 7,87 mmol) en 20 mL de THF se añadieron 20 mL de 4 N HCl en dioxano. Después de mezclarse a temperatura ambiente durante 1 hora, los disolventes se retiraron *in vacuo* para dar 3,9 g (99%) del producto deseado {3-[3-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrol-1-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrilo dihidrocloruro, que se usó para la siguiente reacción. LC-MS: (M+H)⁺ = 409.3.

Etapas D: tert-Butil 4-{3-(Cianometil)-3-[3-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrol-1-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-1-il}piperidina-1-carboxilato



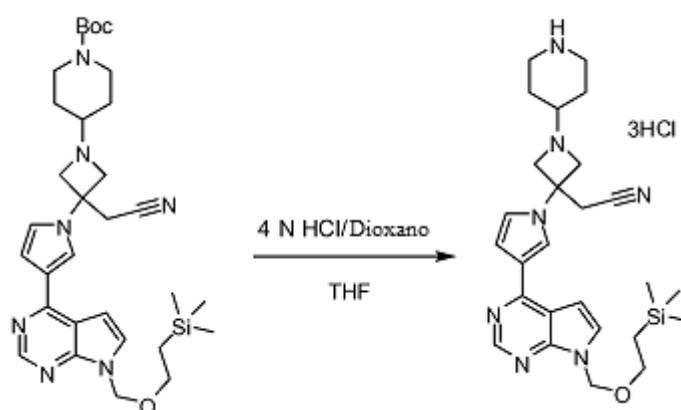
A una suspensión de {3-[3-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrol-1-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrilo dihidrocloruro (3,0 g, 7,3 mmol) en THF (30 mL) se añadieron tert-butil 4-oxo-1-piperidina-1-carboxilato (1,4 g, 7,3 mmol), N,N-diisopropiletilamina (6,4 mL, 37 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (3,1 g, 15 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron salmuera (20 mL) y EtOAc (20 mL). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y evaporaron *in vacuo*. El residuo se purificó usando columna combinada de flash eluyendo con 20-50% EtOAc en hexanos para generar tert-butil 4-{3-(cianometil)-3-[3-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrol-1-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-1-il}piperidina-1-carboxilato como un aceite. Producción: 3,37 g (78%); LC-MS: (M+H)⁺ = 592.3.

Etapas E: {1-Piperidina-4-il-3-[3-(7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-7H-pirrol-1-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrilo trihidrocloruro

5

10

15



20

A una solución de tert-butil 4-{3-(cianometil)-3-[3-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidín-1-il}piperidina-1-carboxilato (3,3 g, 5,6 mmol) en THF (17 mL) se añadió una solución 4N de HCl en dioxano (17 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró para permitir {1-piperidin-4-il-3-[3-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo trihidrocloruro como sólido polvo blanco, que se usó para la siguiente reacción. Producción: 99%; LC-MS: (M+H)⁺ = 492,3.

25

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

30

Una mezcla de {1-piperidin-4-il-3-[3-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo trihidrocloruro (1,22 g, 2,03 mmol), 3-fluoro-2-(trifluorometil)ácido isonicotínico (460 mg, 2,2 mmol), benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (1,07 g, 2,42 mmol) y trietilamina (2,0 mL, 14 mmol) en DMF (20,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LS-MS mostró que la reacción se completó. Se añadieron EtOAc (60 mL) y solución acuosa de NaHCO₃ saturado (60 mL) a la mezcla de la reacción. Después de mezclar a temperatura ambiente durante 10 minutos, la fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, filtraron y evaporaron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de flash proporcionó {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo como un polvo blanco.

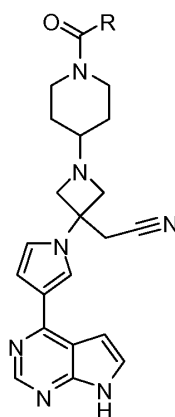
35

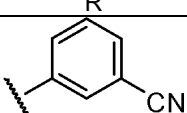
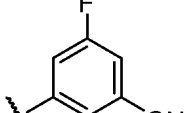
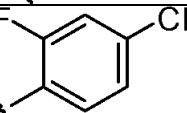
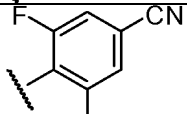
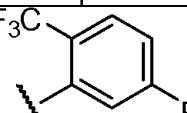
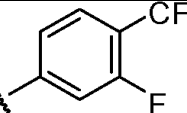
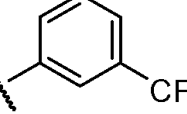
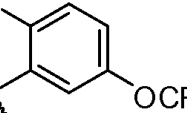
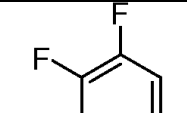
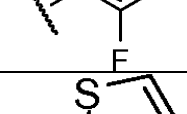
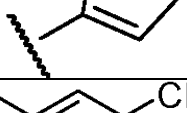
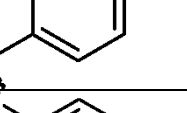
40

El polvo blanco se disolvió en ácido trifluoroacético (5 mL) y cloruro de metileno (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró in vacuo. El residuo se disolvió en 10 mL de una solución de metanol que contenía 20% etilenodiamina. Después de mezclarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la purificación HPLC (método B) dio el compuesto del título {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo. LC-MS: 553,3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.10 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.57 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (t, J=4.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, J₁=3.6 Hz, J₂=2.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J₁=2.9 Hz, J₂=1.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, J₁=3.8 Hz, J₂=2.1 Hz, 1H), 6.81 (t, J=2.6 Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.50 (dd, J₁=9.1 Hz, J₂=7.4 Hz, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.23 (m, 1H).

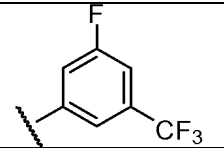
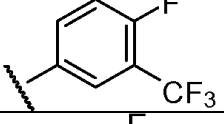
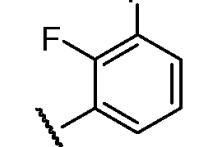
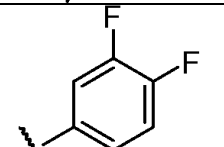
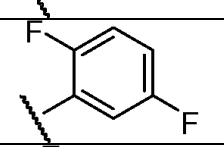
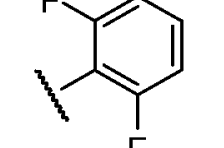
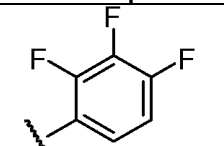
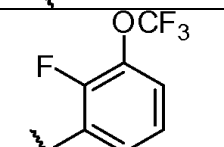
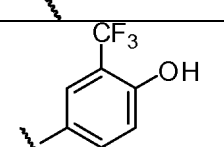
45

Los siguientes ejemplos se prepararon mediante un método análogo al del Ejemplo 261.



Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
262		3-[(4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]benzonitrilo	491.2
263		3-[(4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-5-fluorobenzonitrilo	509.2
264		4-[(4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-3-fluorobenzonitrilo	509.2
265		4-[(4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-3,5-difluorobenzonitrilo	527.2
266		{1-{1-[5-fluoro-2-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	552.2
267		{1-{1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	552.2
268		(3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]-1-{1-[3-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il}azetidin-3-il)acetonitrilo	534.2
269		{1-{1-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)benzoil]piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	568.2
270		{3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]-1-[1-(2,3,6-trifluorobenzoil)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	520.2
271		{3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]-1-[1-(2-thienilcarbonil)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	472.1
272		{1-{1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	552.2
273		{1-{1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il}-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	552.2

(continuación)

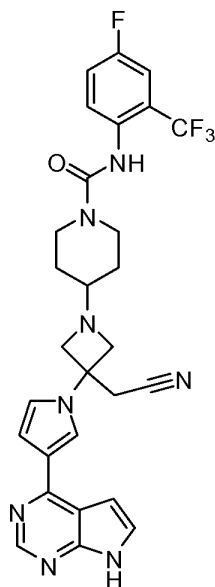
Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
274		{1-[1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il]-3-[3-(7-Hpirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	552.2
275		{1-[1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il]-3-[3-(7-Hpirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	552.2
276		{1-[1-(2,3-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	502.2
277		{1-[1-(3,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1 H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	502.2
278		{1-[1-(2,5-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-1 H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	502.2
279		{1-[1-(2,6-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	502.2
280		{3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]-1-[1-(2,3,4-trifluorobenzoil)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	520.2
281		{1-[1-[2-fluoro-3-(trifluorometoxi)benzoil]piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	568.2
282		{1-[1-[4-hidroxi-3-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	550.2

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

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

	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 264: δ 11.97 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.93 (d, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.56 (m, 5H), 3.47 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.25 (m, 2H).
5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 265: δ 11.96 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.92 (t, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.56 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.20 (m, 2H).
10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 266: δ 11.96 (brs, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.97 (d, 2H), 3.60 (d, 2H), 3.57 (d, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.24 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.23 (m, 2H).
15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 267: δ 11.96 (brs, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.58 (d, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.21 (m, 2H).
20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 269: δ 11.96 (brs, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.55 (d, 2H), 3.46 (d, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.21 (m, 2H).
25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) de Ejemplo 270: δ 11.91 (brs, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.53 (d, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.46 (d, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.13 (m, 2H).

Ejemplo 283. 4-{3-(Cianometil)-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidín-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida

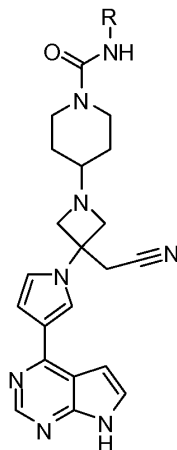


A una solución de {1-piperidin-4-il-3-[3-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo trihidrocloruro (500 mg, 1 mmol) en THF (30 mL) se añadieron trietilamina (0,29 g, 2,8 mmol) y 4-fluoro-1-isocianato-2-(trifluorometil)benceno (190 mg, 0,95 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se retiró bajo presión reducida. La purificación con flash combinada usando 30-100% EtOAc/hexanos dio el producto como un polvo. LC-MS: 697.1 (M+H)⁺.

En el sólido anterior se añadió una solución 50 M de ácido trifluoroacético en cloruro de metileno (20 mL, 1000 mmol). Después de mezclarse a temperatura ambiente durante una hora, el disolvente se retiró. El residuo se disolvió en metanol (20 mL) y etilenodiamina (1,0 g, 17 mmol). Después de mezclarse a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla se purificó con HPLC (método B) para dar 4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidín-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida como un polvo.

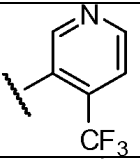
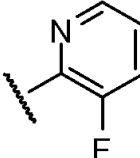
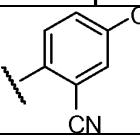
blanco. LC-MS: 567.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.60 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.54 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.97 (t, J=10.4 Hz, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.14 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante un método análogo al del Ejemplo 283.



Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
284		4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidín-1-il}-N-(2-metoxipiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	512.2
285		4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidín-1-il}-N-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidina-1-carboxamida	564.2
286		4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidín-1-il}-N-(2,4-difluor ofenil)piperidina-1-carboxamida	517.2
287		4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidín-1-il}-N-(2-cianofenil)piperidina-1-carboxamida	506.2
288		4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidín-1-il}-N-(2-metoxifenil)piperidina-1-carboxamida	511.2
289		N-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidín-1-il}piperidina-1-carboxamida	533.2
290		4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidín-1-il}-N-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidina-1-carboxamida	550.2

(continuación)

Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
291		4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrol-1-il]azetid-1-il]-N-[4-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidina-1-carboxamida	550.2
292		4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrol-1-il]azetid-1-il]-N-(3-fluoropiridin-2-il)piperidina-1-carboxamida	500.2
293		4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrol-1-il]azetid-1-il]-N-(4-cloro-2-cianofenil)piperidina-1-carboxamida	540.2

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

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

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

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

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

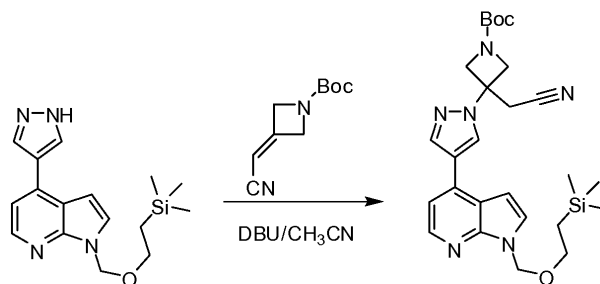
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) de Ejemplo 290: δ 12.10 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25 (d, J=9 Hz, 1H), 7.86 (d, J=10 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.65 (m, 2H),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

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

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

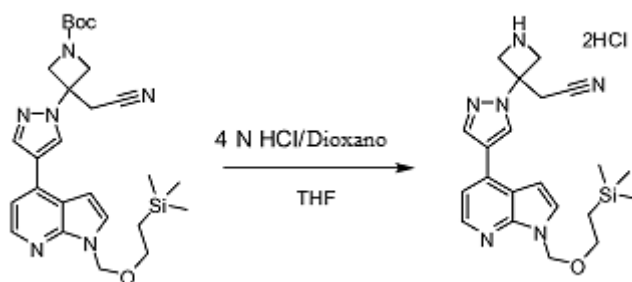
Ejemplo 294. {1-[1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrol-1-il]azetid-3-il]acetoneitrilo

Etapa C: *tert*-Butil 3-(Cianometil)-3-[4-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato



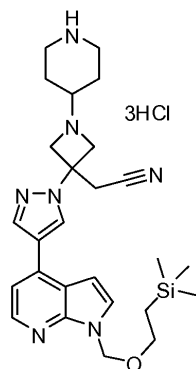
A una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-2,3-b]piridina (230 mg, 0,73 mmol) y *tert*-butil 3-(cianometileno)azetidina-1-carboxilato (142 mg, 0,74 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0,11 mL, 0,73 mmol). Después de mezclarse durante 5 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se convirtió en una solución. LC-MS indicó que la reacción se había completado. El acetonitrilo se evaporó y se añadió acetato de etilo. La mezcla se lavó con 1N HCl, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se secó y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0.80% EtOAc/hexanos) para dar 341 mg de *tert*-butil 3-(cianometil)-3-[4-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato como un aceite incoloro. LC/MS encontrado: 509.2 (M+H)⁺.

Etapa D: {3-[4-(1-[[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrilo•2[HCl]



Una solución de *tert*-butil 3-(cianometil)-3-[4-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato (341 mg, 0,67 mmol) en THF (5 mL) y metanol (5 mL) se añadió una solución 4.0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5 mL, 20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró para dar 347 mg (100%) de {3-[4-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrilo•2[HCl] como un sólido amarillento. LC/MS encontrado: 409.2 (M+H)⁺.

Etapa E: {1-Piperidin-4-il-3-[4-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrilo trihidrocloruro



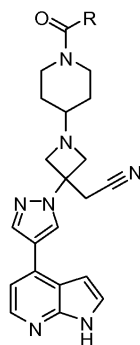
A una mezcla de {3-[4-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrilo•2[HCl] (347 mg, 0,70 mmol), *tert*-butil 4-oxo-1-piperidinacarboxilato (134 mg, 0,70 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,467 mL, 2,68 mmol) en THF (10,0 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (284 mg, 1,34 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se templó con salmuera. La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 veces). Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera y secaron sobre Na₂SO₄.

Después de la filtración y evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice eluyendo con 50-100% EtOAc/hexanos. El intermediario purificado (MS: $[M+H]^+ = 592.3$) se disolvió en THF (6 mL). A la solución se le añadió una solución 4.0 M de HCl en 1,4-dioxano (6 mL, 24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró para dar 260 mg de {1-piperidin-4-il-3-[4-(1-{[2-(trimethylsilyl)etoxi]metil}-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetoni-trilo trihidrocloruro como un sólido amarillento. LC/MS encontrado: 492.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ 9.45 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.10 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.93 (d, 2H), 4.54 (d, 2H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.49-3.37 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.12 (d, 2H), 1.80 (m, 2H), 0.82 (t, 2H), -0.11 (s, 9H).

Etapla F: {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetoni-trilo

Una mezcla de {1-piperidin-4-il-3-[4-(1-{[2-(trimethylsilyl)etoxi]metil}-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetoni-trilo trihidrocloruro (1,22 g, 2,03 mmol), 3-fluoro-2-(trifluorometil)ácido isonicotínico (460 mg, 2,2 mmol), benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (1,07 g, 2,42 mmol) y trietilamina (2,0 mL, 14 mmol) en DMF (10,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LS-MS mostró que la reacción se había completado. Se añadieron EtOAc (60 mL) y solución acuosa de NaHCO₂ saturada (60 mL) a la mezcla de la reacción. Después de mezclar a temperatura ambiente durante 10 minuto, la fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de flash para proporcionar {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetoni-trilo como un polvo blanco. El polvo se disolvió en 10 mL de TFA/DCM (1:1) Después de mezclarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución se concentró. El residuo se disolvió en 10 mL de una solución de 20% etilenodiamina/MeOH. Después de mezclarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución se concentró. La purificación mediante HPLC (método B) proporcionó el producto final {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetoni-trilo. LC-MS: 553.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.42 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.57 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.29 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.53 (t, J=4.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J₁=3.6 Hz, J₂=2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.69 (dd, J₁=3.7 Hz, J₂=2.1 Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.63 (dd, J₁=7.4 Hz, J₂=5.8 Hz, 2H), 3.46(m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.11(m, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.71(m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.40 (m, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante un método análogo al del Ejemplo 294.



Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
295		4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-3-fluorobenzonitrilo	509.2
296		{1-[1-(3-fluoro-4-hidroxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetoni-trilo	500.2
297		{1-[1-(2-fluoro-4-hidroxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetoni-trilo	500.2

Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
298		{1-[1-[5-cloro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il]-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	569.2
299		[3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]-1-[1-[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il]azetidin-3-il]acetonitrilo	536.2
300		[3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]-1-[1-[6-(trifluorometil)pirazin-2-il]carbonil]piperidin-4-il]azetidin-3-il]acetonitrilo	536.3
301		[3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]-1-[1-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]carbonil]piperidin-4-il]azetidin-3-il]acetonitrilo	536.3
302		{1-[1-[(4,4-difluorociclohexil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	508.2

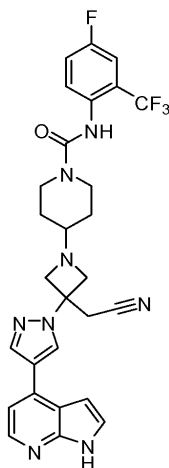
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) de Ejemplo 296: δ 8.94 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J₁ = 8.0 Hz, J₂ = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, J₁ = 8.1 Hz, J₂ = 6.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 0.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J₁ = 3.6 Hz, J₂ = 2.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, J₁ = 3.6 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.62 (dd, J₁ = 7.6 Hz, J₂ = 3.5 Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 0.85 (m, 1H).

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

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

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) de Ejemplo 301: δ 12.07 (brs, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.41 (s, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.75 (dd, 2H), 3.59 (dd, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.30 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.30 (m, 2H).

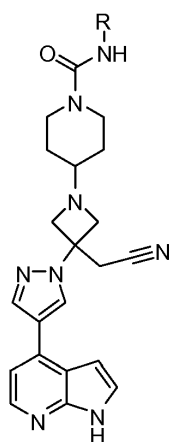
Ejemplo 303. 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida



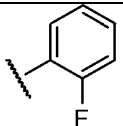
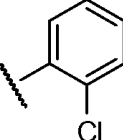
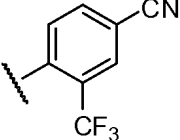
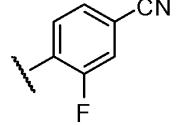
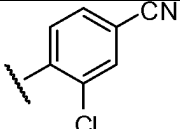
A una solución de {1-piperidin-4-il-3-[4-(1-{[2-(trimethylsilyl)etoxi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo trihidrocloruro (40 mg, 0,08 mmol) en THF (8 mL) se añadieron trietilamina (0,025 g, 0,24 mmol) y 4-fluoro-1-isocianato-2-(trifluorometil)benceno (18 mg, 0,086 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se concentró. La purificación con cromatografía combinada de flash usando 30-100% EtOAc/hexanos dio un producto polvo. LC-MS: 697.1 (M+H)⁺.

El sólido anterior se disolvió en una solución 50 M de ácido trifluoroacético en cloruro de metileno (2 mL, 100 mmol). Después de mezclarse a temperatura ambiente durante una hora, los disolventes se retiraron. El residuo se disolvió en metanol (2 mL) y etilenodiamina (0,024 g, 0,40 mmol). Después de mezclarse a temperatura ambiente durante una hora, la solución se purificó mediante HPLC (método B) para dar 4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida como un polvo blanco. LC-MS: 567.2 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J1=7.2 Hz, J2=3.2 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.32 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.73 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.58 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.99 (t, J=10.6 Hz, 2H), 2.43 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante un método análogo al del Ejemplo 303.



Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
304		4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-(2,4-difluorofenil)piperidina-1-carboxamida	517.2
305		N-(2-chloro-4-fluorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}piperidina-1-carboxamida	533.2
306		4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-(2-methoxipiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida	512.3
307		4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[3-(trifluorometil)piridin-4-il]piperidina-1-carboxamida	550.2
308		4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-[4-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidina-1-carboxamida	550.2

Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
309		4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2-fluorofenil)piperidina-1-carboxamida	499.3
310		N-(2-clorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxamida	515.2
311		4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-ciano-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida	574.2
312		N-(4-ciano-2-fluorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxamida	524.1
313		N-(2-cloro-4-cianofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxamida	540.2

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

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

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

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

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

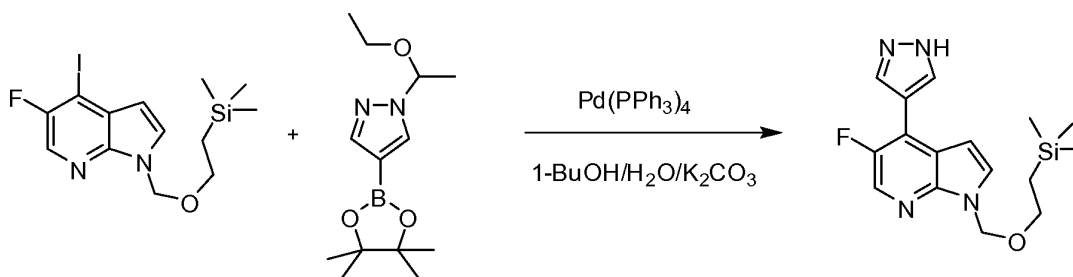
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) de Ejemplo 310: δ 11.65 (br, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.81 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.14 (m, 2H).

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

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

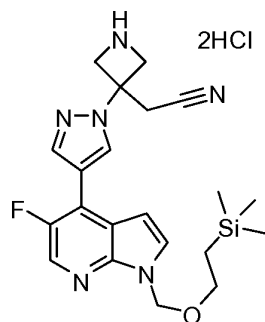
Ejemplo 314. (3-[4-(5-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinilo]piperidin-4-il}azetidin-3-il)acetonitrilo

Step B: 4-(1H-Pirazol-4-il)-5-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



110

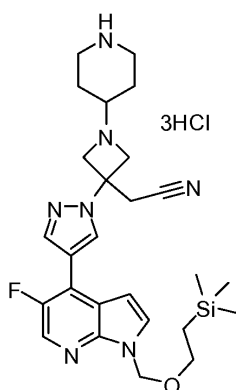
Etapla C: {3-[4-(5-Fluoro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetónitrilo•2[HCl]



A una solución de 5-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2.00 g, 6.02 mmol) y *tert*-butil 3-(cianometileno)azetidina-1-carboxilato (1.168 g, 6.02 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadió 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-ene (0,8996 mL, 6,02). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-80% EtOAc/hexanos) para dar 3,05 g (96,3%) de *tert*-butil 3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato como un aceite incoloro. LC/MS encontrado: 527.3 (M+H)⁺.

A una solución de *tert*-butil 3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato (3,05 g, 5,79 mmol) en THF (40 mL) se añadió a una solución 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (70 mL, 280 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró para dar 3,08 g (99,2) de {3-[4-(5-fluoro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetónitrilo•2[HCl] como un sólido amarillento. LC/MS encontrado: 427.2 (M+H)⁺.

Etapla D: {3-[4-(5-Fluoro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-piperidin-4-ilazetidina-3-il}acetónitrilo•3[HCl]



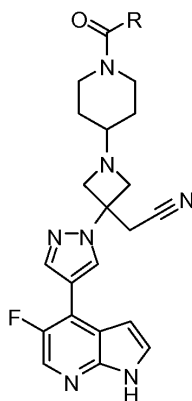
A una mezcla de {3-[4-(5-fluoro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetónitrilo•2[HCl] (3,10 g, 5,78 mmol), *tert*-butil-4-oxo-1-piperidinacarboxilato (1,152 g, 5,784 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3,022 mL, 17,35 mmol) en THF (100,0 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,452 g, 11,57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se templó con salmuera. La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 veces). Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera y secaron sobre Na₂SO₄. Después de filtración y evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice eluyendo con 50-100% EtOAc/hexanos. El intermediario purificado ([M+H])⁺ = 610.3 se disolvió en THF (50 mL). A la solución a 10 °C se añadió una solución 4.0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (40 mL; 200 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró para dar 3,57 g de {3-[4-(5-fluoro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-piperidin-4-ilazetidina-3-il}acetónitrilo•3[HCl] como un sólido blanquecino. LC/MS encontrado: 510.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ 9.41 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.93 (d, 2H), 4.55 (d, 2H), 3.78-3.60 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.47-3.37 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 0.81 (t, 2H), -0.12 (s, 9H).

Etapla E: (3-[4-(5-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-[3-fluoro-2 (trifluorometil) isonicotinoil]piperidin-4-il]azetidina-3-il)acetónitrilo

Una solución de 3-fluoro-2(trifluorometil)ácido isonicotínico (70,0 mg, 0,335 mmol), {3-[4-(5-fluoro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-piperidin-4-ilazetidina-3-il}acetónitrilo•3[HCl] (207

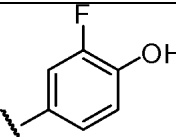
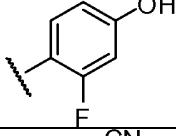
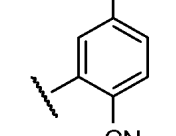
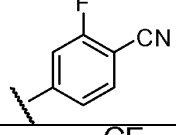
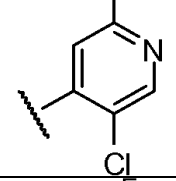
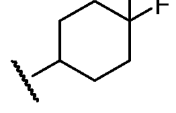
mg, 0,335 mmol), benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (140 mg, 0,335 mmol) y trietilamina (0,234 mL, 1,68 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) se mezcló a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se añadió ácido trifluoroacético (2 mL; 20 mmol). La solución resultante se mezcló durante 1 hora y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (2 mL) y etilenodiamina (0,5 mL, 7 mmol). Después de mezclarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se purificó mediante HPLC (método B) para dar 11,2 g del compuesto del título como un sólido blanco. LC/MS encontrado: 571.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.85 (brs, 1H), 8.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.06 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.54 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 1.21 (m, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon siguiente los procedimientos descritos para el Ejemplo 314.



Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
315		5-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]isofaltonitrilo	534.3
316		3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-5-fluorobenzonitrilo	527.2
317		4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-3-fluorobenzonitrilo	527.2
318		5-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2-fluorobenzonitrilo	527.2
319		{1-{1-[(5-fluoropiridin-2-il)carbonil]piperidin-4-il}-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetronitrilo	503.2
320		{1-[1-(3-fluoroisonicotinoil)piperidin-4-il]-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetronitrilo	503.2
321		{1-[1-(3-fluoroisonicotinoil)piperidin-4-il]-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetronitrilo	521.2

(continuación)

Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
322		{1-[1-(3-fluoro-4-hidroxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il] azetidin-3-il}acetonitrilo	518.2
323		{1-[1-(2-fluoro-4-hidroxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il] azetidin-3-il}acetonitrilo	518.2
324		2-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]tereftalonitrilo	534.3
325		4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2-fluorobenzonitrilo	527.2
326		{1-[1-[5-cloro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il]-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	587.2
327		{1-[1-[(4,4-difluorociclohexil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo	526.3

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

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) de Ejemplo 317: δ 11.81 (brs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (d, J = 3.30 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J₁ = 9.30 Hz, J₂ = 1.20 Hz, 1H), 7.72 (dd, J₁ = 7.80 Hz, J₂ = 1.20 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 6.80 (d, J = 3.30 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.15 (m, 2H).

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

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

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

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

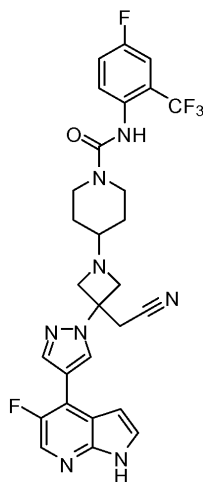
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) de Ejemplo 323: δ 11.82 (brs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.80 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 3.90 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.40 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 6.54 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.35 (2H), 3.01 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).

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

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

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

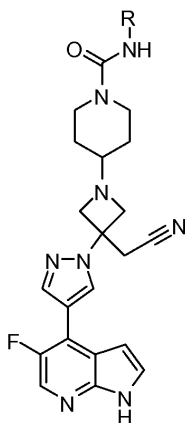
Ejemplo 328. 4-{3-(Cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida



A una mezcla de {3-[4-(5-fluoro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-piperidin-4-ilazetidin-3-il}acetonitrilo·3[HCl] (70,0 g, 0,113 mmol) y trietilamina (41,3 uL, 0,296 mmol) en THF (4 mL) se añadió 4-fluoro-1-isocianato-2-(trifluorometil)benceno (23,1 mg, 0,113 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. El residuo se diluyó con acetonitrilo (2 mL) y agua (2 mL). La mezcla se sometió a purificación mediante HPLC para dar 34 mg (49%) del intermediario deseado. LC-MS encontrado: 715.3 (M+H)⁺.

El intermediario purificado se disolvió en cloruro de metileno (1 mL) y ácido trifluoroacético (1 mL, 10 mmol). La solución se mezcló a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. El residuo se trató con metanol (1 mL) y etilenodiamina (0,2 mL, 3 mmol). La solución se mezcló a temperatura ambiente durante 1 hora y purificó mediante HPLC (método B) para dar el compuesto del título. LC-MS encontrado: 585.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.86 (brs, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.24 (d, J = 3.30 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 3.30 Hz, 1H), 7.49 (m, 3H), 6.86 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.13 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 328.

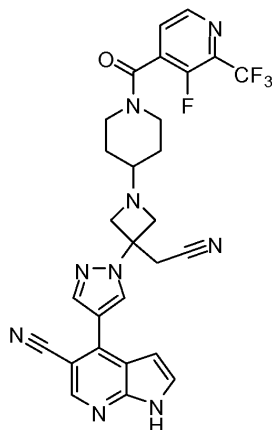


Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
329		4-{3-(cyanomethyl)-3-[4-(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1Hpyrazol-1-yl]azetidin-1-yl}-N-[3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]piperidine-1-carboxamide	568.2
330		4-{3-(cyanomethyl)-3-[4-(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1Hpyrazol-1-yl]azetidin-1-yl}-N-[4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]piperidine-1-carboxamide	568.2
331		4-{3-(cyanomethyl)-3-[4-(5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1Hpyrazol-1-yl]azetidin-1-yl}-N-[3-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl]piperidine-1-carboxamide	568.2

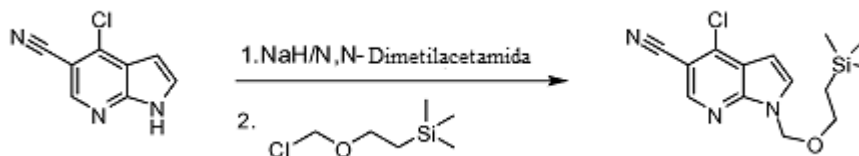
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) de Ejemplo 330: δ 11.82 (brs, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.30 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.10 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 3.30 Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 1.68 (m,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

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

Ejemplo 332. 4-[1-(3-(Cianometil)-1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridina-5-carbonitrilo

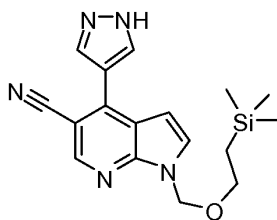


Etapa A: 4-Cloro-5-ciano-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



A una suspensión de hidruro de sodio (1,8 g, 45,1 mmol) en N,N-dimetilacetamida (10 mL) a -5 °C (baño hielo/sal) se le añadió una solución oscura de 4-cloror-5-ciano-pirrolo[2,3-d]piridina (6,0 g, 39 mmol) en N,N-dimetilacetamida (10 mL) lentamente. El matraz y el embudo de adición se enjuagaron con N,N-dimetilacetamida (5 mL). Inmediatamente se desarrolló una gran cantidad de gas. La mezcla se convirtió en una mezcla naranja ligeramente turbia y se agitó a 0 °C durante 1 hora para dar una mezcla turbia marrón claro. A la mezcla se le añadió lentamente [β-(trimetilsilil)etoxi]metil cloruro (7,6 g, 45 mmol): La reacción se mezcló a 0 °C durante 1 hora y se templó mediante la adición de 12 mL de H₂O. Después de templar la reacción se añadió H₂O (120 mL). Fue seguido de MTBE (120 mL). La mezcla se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con otra porción de MTBE (120 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, lavaron con salmuera, secaron sobre sulfato de sodio y concentraron bajo presión reducida para dar 10 g (95%) del producto crudo 4-cloro-5-ciano-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina como un aceite oscuro. LCMS: 308.1 (M+H)⁺. El producto crudo se llevó a la siguiente reacción sin más purificación.

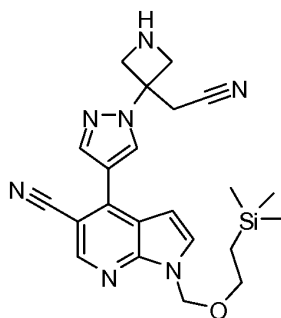
Step B: 4-(1H-Pirazol-4-il)-5-ciano-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina



Un matraz de 250 mL de fondo redondo se cargó con 4-cloro-5-ciano-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (5,00 g, 17,6 mmol), 1-butanol (25,0 mL), 1-(1-etoxiethyl)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (7,06 g, 26,4 mmol), agua (25,0 mL) y carbonato de potasio (6,17 g, 44,08 mmol). Esta solución se desgasificó 4 veces llenando con nitrógeno cada vez. A esto se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,071 g, 1,773 mmol). La solución se desgasificó 4 veces, llenando con nitrógeno cada vez, y mezcló a 100 °C durante 3 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una cama de celita y la celita se enjuagó con acetato de etilo (42 mL). El filtrado se combinó y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, filtraron, evaporaron bajo presión reducida para dar un residuo de aceite que se purificó mediante columna combinada de flash para generar 3,8 g (53%) del intermediario deseado. LC-MS: 412.2 (M+H)⁺.

Una mezcla de 3,8 g del intermediario anterior en 20 mL de 23N solución acuosa HCl y 20 mL de CHCl₃ se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, filtraron, evaporaron bajo presión reducida para dar 2,9 g (97%) de 4-(1H-pirazol-4-il)-5-ciano-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina. LC-MS: 340.2 (M+H)⁺.

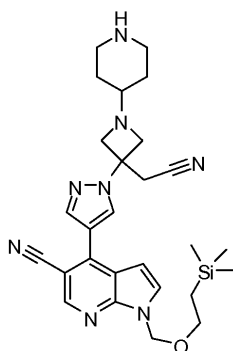
Etapa C: -4-{1-[3-(Cianometil)azetidín-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo•2[HCl]



A una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (2.26 g, 6.66 mmol) y *tert*-butil 3-(cianometileno)azetidina-1-carboxilato (1.293 g, 6.66 mmol) en acetonitrilo (40 mL) se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.996 mL, 6.66 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (0-80% EtOAc/hexanos) dio 2,20 g (62%) del intermediario *tert*-butil 3-(cianometil)-3-[4-(5-ciano-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato como un aceite incoloro. LC-MS encontrado: 534.3 (M+H)⁺.

A una solución del intermediario aceite anterior (2,20 g, 4,12 mmol) en THF (40 mL) se añadió una solución 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (70 mL, 280 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró para dar 2,23 g (99,6%) del producto deseado como un sólido amarillento. LC/MS encontrado: 434.2 (M+H)⁺.

Etapla D: 4-{1-[3-(Cianometil)-1-piperidin-4-ilazetidín-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo • 3 [HCl]



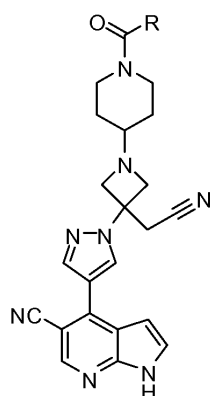
A una mezcla de 4-{1-[3-(Cianometil)azetidín-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo • 2[HCl] (2,0 g, 3,68 mmol), *tert*-butil 4-oxo-piperidinacarboxilato (0,734 g, 3,68 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,56 g, 7,37 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se templó con salmuera. La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 veces). Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera y secaron sobre Na₂SO₄. Después de filtración y evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice eluyendo con 50-100% EtOAc/Hexanos. El intermediario purificado se disolvió en THF (30 mL). A la solución a 10 °C se le añadió una solución 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (30,0 mL, 1,20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró para dar 2,01 g (87,2 g) del producto deseado como un sólido blanquecino. LC/MS encontrado: 517.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.29 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.94 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 3.73-3.56 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.47-3.35 (m, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 0.82 (t, 2H), -0.11 (s, 9H).

Etapla E: 4-{1-[3-(Cianometil)-1-[1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il]azetidín-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo

Una mezcla de 3-fluoro-2-(trifluorometil)ácido isonicotínico (70,0 mg, 0,335 mmol), 4-{1-[3-(cianometil)-1-piperidin-4-ilazetidín-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo • 3[HCl] (210 mg, 0,335 mmol), benzotriazol-1-iloxitris(dimetohilamino)fosfonio hexafluorofosfato (149 mg, 0,335 mmol) y trietilamina (0,234 mL, 1,68 mmol) en DMF (2,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua, después se extrajo con EtOAc (2 veces). Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado, a gua, salmuera, secaron sobre Na₂SO₄. Después de filtración y evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice eluyendo con 0-10% MeOH/EtOAc para dar 143 mg del intermediario. LC-MS encontrado: 708.1 (M+H)⁺.

El intermediario purificado anterior (143 mg) se disolvió en cloruro de metileno (10 mL) y ácido trifluoroacético (10 mL, 100 mmol). La solución resultante se mezcló a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentraron. El residuo se trató con metanol (10 mL) y etilenodiamina (5 mL, 70 mmol). La solución se mezcló a temperatura ambiente durante 1 hora. La purificación mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice eluyendo con 5-15% MeOH/EtOAc dio 63 mg (55%) del compuesto del título como un sólido blanquecino. LC-MS encontrado: 578.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.34 (brs, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.84 (t, J = 4.80 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.16 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 332.



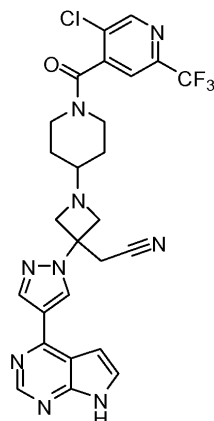
Ejemplo #	R	Compuesto	LC-MS (M+H) ⁺
333		4-{1-[1-[1-(3-ciano-5-fluorobenzil)piperidin-4-il]-3-(cianometil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo	534.2
334		4-{1-[1-[1-(4-ciano-3-fluorobenzil)piperidin-4-il]-3-(cianometil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo	534.2
335		4-(1-{3-(cianometil)-1-[1-(2,5-dibromobenzil)piperidin-4-il]azetidin-3-il}-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo	649.1
336		4-(1-{3-(cianometil)-1-[1-(3,5-dibromobenzil)piperidin-4-il]azetidin-3-il}-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo	649.1
337		2-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-ciano-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]terephthalonitrilo	541.2
338		5-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-ciano-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]isofthalonitrilo	541.2
339		4-{1-[1-[1-(4-ciano-2-fluorobenzil)piperidin-4-il]-3-(cianometil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo	534.2
340		4-{1-[1-[1-(4-ciano-2,6-difluorobenzil)piperidin-4-il]-3-(cianometil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo	552.1
341		4-{1-[1-[1-[5-cloro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il]-3-(cianometil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo	594.2

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

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

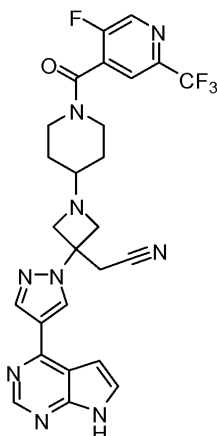
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) de Ejemplo 341: δ 12.26 (brs, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 3.90 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.60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

Ejemplo 342. {1-{1-[5-Cloro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo



Reacción de {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)ethoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo trihidrocloruro con ácido 5-cloro-trifluorometilisonicotinoico siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1, seguido de purificación con HPLC (método B) proporcionó el compuesto del título. LC-MS: 570.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.08 (brs, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.11 (d, J = 14.09 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 3.30 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 3.30 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.25 (m, 2H).

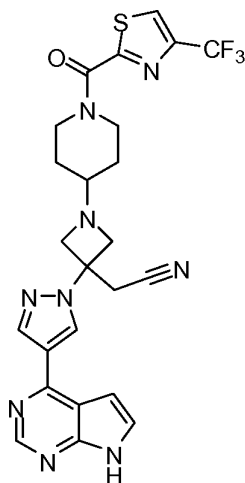
Ejemplo 343. {1-{1-[5-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo



Reacción de {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)ethoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo trihidrocloruro con ácido 5-fluoro-trifluorometilisonicotinoico siguiendo el procedimiento

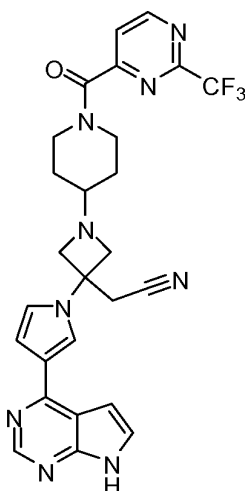
descrito para el Ejemplo 1, seguido de purificación con HPLC (método B) proporcionó el compuesto del título. LC-MS: 554.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.08 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.09 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.22 (m, 2H).

Ejemplo 344. [3-[4-(7H-Pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]carbonil)piperidin-4-il]azetidin-3-il]acetonitrilo



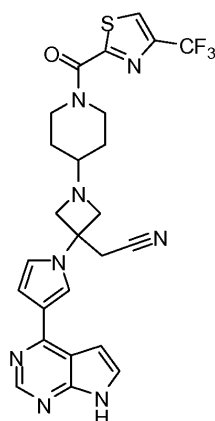
Reacción de {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)ethoxi]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo trihidrocloruro con ácido 4-trifluorometiltiazol-2-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1, seguido de purificación con HPLC (método B) proporcionó el compuesto del título. LC-MS: 542.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 345. [3-[3-(7H-Pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]-1-(1-[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil)piperidin-4-il]azetidin-3-il]acetonitrilo



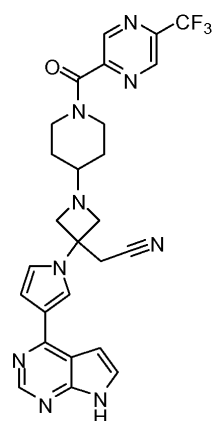
Reacción de {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)ethoxi]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo trihidrocloruro con ácido 2-trifluorometilpirimidin-4-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 261, seguido de purificación con HPLC (método B) proporcionó el compuesto del título. LC-MS: 536.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.93 (brs, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.91 (d, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.55 (d, 2H), 3.40 (d, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 1.80-1.52 (m, 2H), 1.22 (m, 2H).

Ejemplo 346. [3-[3-(7H-Pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]-1-(1-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]carbonil)piperidin-4-il]azetidin-3-il]acetonitrilo



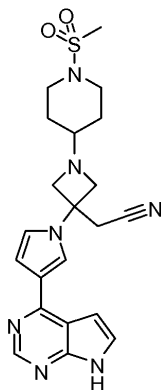
Reacción de {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)ethoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo trihidrocloruro con ácido 4-trifluorometiltiazol-2-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 261, seguido de purificación con HPLC (método B) proporcionó el compuesto del título. LC-MS: 541.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.92 (brs, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (d, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.20 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.25 (m, 2H).

Ejemplo 347. [3-[3-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]-1-{[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]carbonil}piperidin-4-il]azetidin-3-il]acetonitrilo



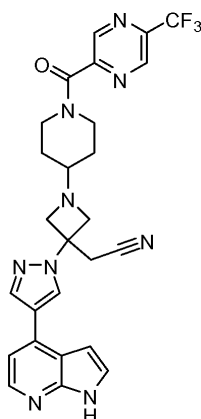
Reacción de {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)ethoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo trihidrocloruro con ácido 5-trifluorometilpirazin-2-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 261, seguido de purificación con HPLC (método B) proporcionó el compuesto del título. LC-MS: 536.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.99 (brs, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.98 (d, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.65 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 1.90-1.60 (m, 2H), 1.30 (m, 2H).

Ejemplo 348. {1-[1-(Metilsulfonil)piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo



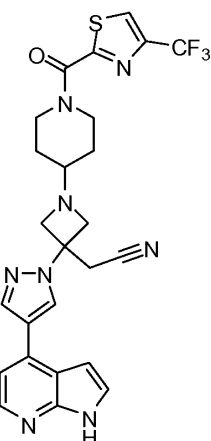
Reacción de {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)ethoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo trihidrocloruro con cloruro de metanosulfonilo siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 246, seguido de purificación con HPLC (método B) proporcionó el compuesto del título. LC-MS: 440.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.91 (brs, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 3.52 (d, 2H), 3.47 (d, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.23 (m, 2H).

Ejemplo 349. [3-[4-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]carbonil}piperidin-4-il)azetidin-3-il]acetonitrilo



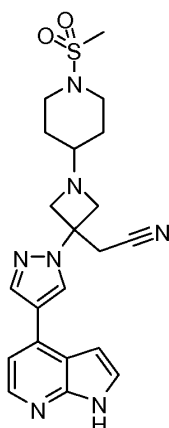
Reacción de {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)ethoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo trihidrocloruro con ácido 5-trifluorometilpirazin-2-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 294, seguido de purificación con HPLC (método B) proporcionó el compuesto del título. LC-MS: 536.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.07 (brs, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.41 (s, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.75 (dd, 2H), 3.59 (dd, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.30 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.30 (m, 2H).

Example 350. [3-[4-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}piperidin-4-il)azetidin-3-il]acetonitrilo



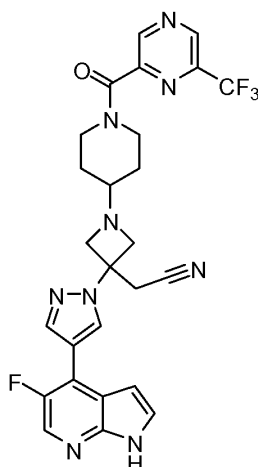
Reacción de {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)ethoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo trihidrocloruro con ácido 4-trifluorometiltiazol-2-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 294, seguido de purificación con HPLC (método B) proporcionó el compuesto del título. LC-MS: 541.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.01 (brs, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.05 (d, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.58 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.62 (m, 2H).

Ejemplo 351. {1-[1-(Metilsulfonil)piperidin-4-il]-3-[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo



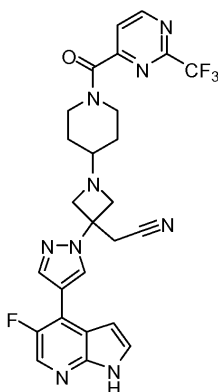
Reacción de {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)ethoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo trihidrocloruro con cloruro de metanosulfonilo siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 246, seguido de purificación con HPLC (método B) proporcionó el compuesto del título. LC-MS: 440.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.91 (brs, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 3.52 (d, 2H), 3.47 (d, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.23 (m, 2H).

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



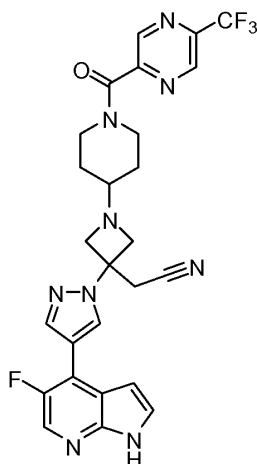
Reacción de {3-[4-(5-fluoro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-piperidin-4-ilazetidín-3-il}acetonitrilo·3[HCl] con ácido 6-trifluorometilpirazin-2-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 314, seguido de purificación con HPLC (método B) proporcionó el compuesto del título. LC-MS: 554.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.11 (brs, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.68 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.26 (s, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.80-1.57 (m, 2H), 1.25 (m, 2H).

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



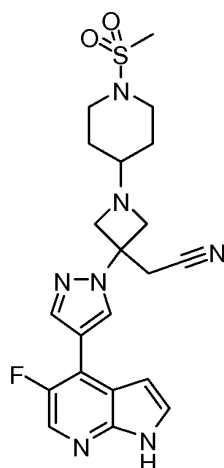
Reacción de {3-[4-(5-fluoro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-piperidin-4-ilazetidín-3-il}acetonitrilo•3[HCl] con ácido 2-trifluorometilpirimidin-4-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 314, seguido de purificación con HPLC (método B) proporcionó el compuesto del título. LC-MS: 554.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.83 (brs, 1H), 9.15 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 1.80-1.52 (m, 2H), 1.23 (m, 2H).

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



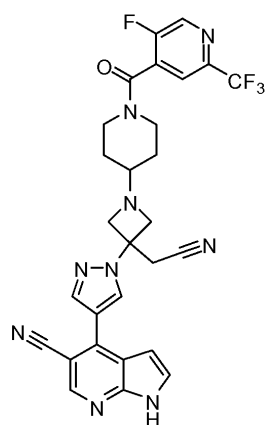
Reacción de {3-[4-(5-fluoro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-piperidin-4-ilazetidín-3-il}acetonitrilo•3[HCl] con ácido 5-trifluorometilpirazin-2-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 314, seguido de purificación con HPLC (método B) proporcionó el compuesto del título. LC-MS: 554.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.82 (brs, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.20 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 1.80-1.55 (m, 2H), 1.22 (m, 2H).

Ejemplo 355. {3-[4-(5-Fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]azetidín-3-il}acetonitrilo



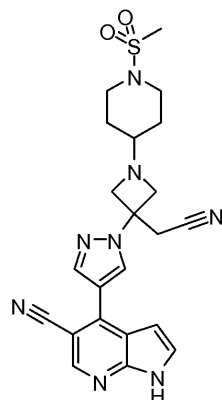
Reacción de {3-[4-(5-fluoro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-piperidin-4-ilazetidín-3-il}acetonitrilo•3[HCl] con ácido cloruro de metanosulfonilo siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 314, seguido de purificación con HPLC (método B) proporcionó el compuesto del título. LC-MS: 458.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.87 (brs, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.23 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.10 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 3.30 Hz, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.30 (m, 2H).

Ejemplo 356. 4-[1-(3-(Cianometil)-1-[1-[5-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il]azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo



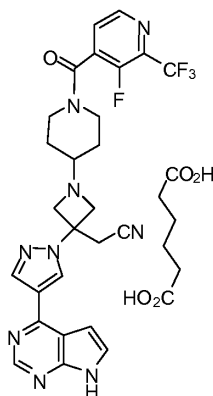
Reacción de 4-{1-[3-(cianometil)-1-piperidin-4-ilazetidín-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo·3[HCl] con ácido 5-fluoro-2-trifluorometilisonicotinoico siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 332, seguido de purificación con HPLC (método B) proporcionó el compuesto del título. LC-MS: 578.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.84 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.20 (m, 2H).

Ejemplo 357. 4-{1-[3-(Cianometil)-1-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]azetidín-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo



Reacción de 4-{1-[3-(cianometil)-1-piperidin-4-ilazetidín-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo·3[HCl] con cloruro de metanosulfonilo siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 246, seguido de purificación con HPLC (método B) proporcionó el compuesto del título. LC-MS: 465.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.28 (brs, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.68 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.90 Hz, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.26 (m, 2H).

Ejemplo 358. Sal de ácido adípico {1-[1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo



Cribado: 1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (Ejemplo 1) es una sustancia amorfa. Se realizó un estudio de cribado de sales usando ácidos farmacéuticamente aceptables para la formación de sales cristalinas del Ejemplo 1. Se identificó ácido adípico para dar una sal de ácido adípico cristalina del Ejemplo 1. La forma sólida inicialmente obtenida (Forma I) de la sal de ácido adípico del Ejemplo 1 con un punto de fusión de 178 °C se ha seleccionado para optimización. Esta forma es una forma cristalina como lo verificó la difracción de polvos de rayos X (XRPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis gravimétrico térmico (TGA). La estequiometría de la sal se determinó para que fuera 1:1 (base libre con ácido adípico) mediante espectroscopia ¹H NMR y análisis elemental.

Se realizó un estudio de cribado polimorfo en la sal adipata del Ejemplo 1. Los estudios de equilibrio de fases se realizaron transformando en lodo líquido los cristales de la Forma I en una variedad de disolventes (MeCN, CHCl₃, CH₂Cl₂, MIBK, MEK, acetona, tolueno, hexano, heptano, THF, MTBE, EtOH, i-PrOH, n-BuOH, EtOAc, i-PrOAc a 25 °C o 50 °C. A 25 °C, todos los disolventes probados dieron la misma Forma I cristalina después de la formación de lodo líquido. A 50 °C, se observaron los mismos resultados con la excepción de etanol. El patrón XRPD del sólido obtenido de lodo líquido de etanol mostró la presencia de una base libre que puede explicarse mediante una simple disociación salina. Los resultados de los estudios de equilibrio de fases sugieren que la Forma I es una forma cristalina estable. Además, se ha determinado que múltiples lotes (de escalas de gramos a kilogramos) de la sal de ácido adípico del Ejemplo 1 hasta la fecha son la misma forma cristalina (Forma I). Se había usado semillas para inducir la formación de Forma I en la cristalización. Sin embargo, también se ha observado que la Forma I se obtuvo incluso sin semillas en la cristalización.

Preparación: Ácido adípico (790 g, 5,406 mol) se disolvió en metanol (29 L) a 16 °C. La base libre 2-(3-(4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(1-(3-fluoro-2-(trifluorometil)-isonicotinoil)piperidin-4-il)azetidín-3-il)acetonitrilo (2,85 kg, 5,149 mol) se añadió a la solución de ácido adípico en metanol a 16 °C. La mezcla de la reacción se calentó bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró mediante destilación bajo presión reducida para dar la sal de ácido adípico cruda. La sal de ácido adípico cruda se disolvió en acetona (14 L) a temperatura ambiente. Se añadió n-Heptano (20 L) durante 2 horas a la solución de sal de ácido adípico cruda en acetona a 18 °C para precipitar la sal. El lodo líquido resultante se mezcló a 18 °C durante 1 hora. La sal se aisló mediante filtración. La torta húmeda se lavó con n-heptano (6 L). El producto se secó sobre el embudo del filtro bajo succión durante 18 horas para permitir una sal de ácido adípico cruda 2-(3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(1-(3-fluoro-2-(trifluorometil)-isonicotinoil)piperidin-4-il)azetidín-3-il)acetonitrilo (3,572 kg, 5,105 mol, 99.2% producción) como un sólido blanco cristalino.

La sal de ácido adípico cruda puede purificarse más mediante re-cristalización. La sal de ácido adípico cruda (3,378 kg, 4,828 mol) se suspendió en acetona (24 L) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se calentó a 55 °C y mezcló a 50-60 °C para dar una solución clara. La solución se filtró a través de un filtro en línea para retirar partículas. Se añadió n-heptano (24 L) a la solución a 55 °C durante 2 horas para precipitar la sal. Después de completar la adición de n-heptano, el lodo líquido se enfrió a 30 °C durante 3 horas. La sal de ácido adípico pura se aisló mediante filtración. La torta húmeda se lavó con una mezcla de n-heptano y acetona (2:1 v/v, 6,8 L). El producto se secó sobre el embudo de filtro bajo succión durante 15 hora y se volvió a secar en un horno de vacío a 55 °C durante 42 horas para dar sal de ácido adípico pura 2-(3-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-1-(1-(3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil)piperidin-4-il)azetidín-3-il)acetonitrilo, (3,116 kg, 92.2% producción) como un sólido blanco cristalino.

Para sal de ácido adípico: 178°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.14 (s, 1H), 12.02 (br s, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 4.7, 4.7, 1H), 7.60 (dd, *J* = 2.3, 3.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 1.8, 3.6 Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.19 (m, 4H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.48 (m, 4H), 1.36 - 1.12 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.4, 160.3, 152.2 (¹*J*_{CF} = 265.7 Hz), 152.2, 150.9, 149.6, 146.3 (⁴*J*_{CF} = 5.8 Hz), 139.5, 135.0 (²*J*_{CF} = 17.3 Hz), 134.5 (²*J*_{CF} = 35.3, 11.9 Hz), 129.2, 127.6, 126.8, 121.7, 120.6 (¹*J*_{CF} = 274.0 Hz, 3*J*_{CF} = 4.8 Hz), 117.4, 113.0, 100.0, 61.4, 60.5 57.0, 44.2, 33.4, 28.6, 27.9, 27.2, 24.0; ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -64.54 (d, *J* = 15.8 Hz, 3F), -129.34 (m, 1F); Anal. Calcd para: C₃₂H₃₃F₄N₉O₅: C, 54.93; H, 4.75; F, 10.86; N, 18.02; found: C, 54.68; H, 4.56; F, 10.94; N, 17.90. LCMS calculated for C₂₆H₂₄F₄N₉O (M + H)⁺ para la base libre: *m/z* 554.2; encontrado: 554.2.

La pureza química se determinó mediante HPLC en fase inversa para que fuera 99,57% de área; el termograma DSC reveló un suceso endotérmico principal con una aparición del pico en 175,9 °C, que se cree que se relaciona con el compuesto que se funde a 177,9 °C (véase Figura 1). El DSC se escaneó desde una temperatura inicial de 30 °C a una temperatura final de 280 °C usando una velocidad de calentamiento de 10 °C/min, y se observó una pérdida significativa de peso de 62% después de un calentamiento adicional de 100 °C a 600 °C (véase Figura 2). El tremograma TGA se obtuvo cuando la muestra se calentó de 20 °C a 600 °C a una velocidad de calentamiento de 20 °C/min. El patrón de XRPD indicó la naturaleza cristalina de la sal de ácido adípico (véase Figura 3). Los datos de DSC, TGA y XRPD fueron consistentes con los de la Forma I.

Parámetros DSC: Instrumento de calorimetría diferencial de barrido (DSC) Mettler Toledo, Modelo N° 822; cazuela de aluminio para muestra (40 µL); condición general: 30-280 °C a 10 °C/min.

Parámetros de TGA: Instrumento TA, Modelo N° Q500. La condición del método general de inicio es: rampa a 20 °C/min a 600 °C.

Condiciones XRPD: Instrumento difractómetro de polvos de rayos X (XRPD) Rigaku MiniFlex; radiación de rayos X es de Copper Cu a 1,05456Å con filtro K_β; el polvo de muestra se dispersa en una placa de muestras inerte y las condiciones generales de medición son:

Ángulo de inicio – 3

Ángulo de parada – 45

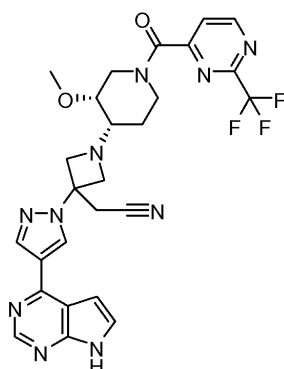
Muestreo – 0,02

Velocidad de escaneo – 2

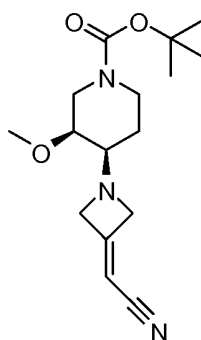
Tabla 1. Datos XRPD

2-Theta (°)	d(Å)	BG	Altura	H%	Área	A%	Anchura a media altura
3,84	22,9919	7	341	24,4	19142	100	0,955
6,92	12,7638	169	461	33	6796	35,5	0,25
8,78	10,0638	164	52	3,7	1571	8,2	0,513
9,28	9,5227	161	47	3,4	760	4	0,275
10,4	8,4994	203	1399	100	15230	79,6	0,185
10,981	8,0506	208	135	9,6	3688	19,3	0,465
11,74	7,532	179	302	21,6	6396	33,4	0,36
14,92	5,933	165	723	51,7	15980	83,5	0,376
15,4	5,7492	179	377	27	6733	35,2	0,303
16,859	5,2547	295	123	8,8	843	4,4	0,117
17,52	5,058	249	316	22,6	12179	63,6	0,655
18,68	4,7463	238	482	34,4	7294	38,1	0,257
19,861	4,4668	240	361	25,8	5072	26,5	0,239
20,98	4,2309	261	547	39,1	11823	61,8	0,368
22,12	4,0153	267	273	19,5	6037	31,5	0,377
22,46	3,9553	280	414	29,6	8893	46,5	0,365
23,28	3,8178	300	546	39	10395	54,3	0,324
23,74	3,7449	254	216	15,5	9220	48,2	0,725
24,38	3,6481	270	256	18,3	2926	15,3	0,194
25,062	3,5503	219	54	3,9	791	4,1	0,249
25,979	3,427	247	212	15,1	3384	17,7	0,272
26,901	3,3116	241	60	4,3	1124	5,9	0,32
27,76	3,2111	213	78	5,6	1985	10,4	0,431
28,839	3,0933	203	170	12,1	2489	13	0,249
29,841	2,9917	205	98	7	1115	5,8	0,194
30,94	2,8879	184	127	9,1	5062	26,4	0,677
31,562	2,8324	184	66	4,7	623	3,3	0,161
32,92	2,7185	181	125	8,9	3846	20,1	0,522
35,14	2,5518	182	147	10,5	4215	22	0,488
35,62	2,5185	173	83	6	5361	28	1,093
36,96	2,4302	178	52	3,7	1724	9	0,559
37,359	2,4051	178	89	6,4	2358	12,3	0,45
38,86	2,3156	173	72	5,2	3599	18,8	0,846
39,279	2,2918	177	77	5,5	2214	11,6	0,486

Ejemplo 359. *cis*-{1-[(3-Metoxi-1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetónitrilo}

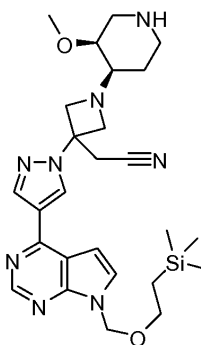


Etapa 1. tert-Butil cis-4-[3-(cianometileno)azetidina-1-il]-3-metoxipiperidina-1-carboxilato



A una solución de tert-butyl-3-(cianometileno)azetidina-1-carboxilato (3,0 g, 15 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL) se le añadió una solución 4.0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 mL, 40 mmol). Después de mezclarse a temperatura ambiente durante dos horas, la mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL), y se añadieron tert-butyl 3-metoxi-4-oxopiperidina-1-carboxilato (3,59 g, 15,62 mmol) y trietilamina (3,126 g, 30,89 mmol). Después de mezclarse a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro (8,148 g, 38,61 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución resultante se diluyó con NaHCO₃ acuoso y EtOAc. La capa orgánica se separó y lavó con salmuera, secó sobre Na₂SO₄ y concentró. La purificación con combi-flash (20-100% EtOAc en hexanos) permitió 2,8 g (60% producción) del producto desedado. LC/MS encontrado: 308,1 (M-56)*.

Etapa 2. cis-{1-[3-Metoxipiperidin-4-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)ethoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1Hpirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrilo



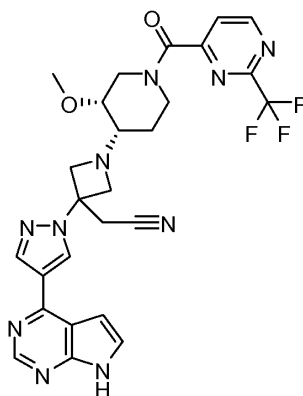
A una solución de 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (0.256 g, 0.812 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadieron tert-butyl cis-4-[3-(cianometileno)azetidina-1-il]-3-metoxipiperidina-1-carboxilato (0.20 g, 0.68 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.152 mL, 1.02 mmol). Después de mezclar a temperatura ambiente durante 5 minutos, la mezcla de la reacción se volvió una solución clara. La agitación continuó a temperatura ambiente durante la noche. LC-MS indicó que la reacción se había completado. La solución se concentró bajo presión reducida y se añadió acetato de etilo. La solución resultante se lavó con 1 N HCl y salmuera, secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (20-100% EtOAc/hexanos) permitió un producto aceitoso. El producto se disolvió en THF (5 mL). A esto se le añadió 4 N HCl

en dioxano (5 mL). Después de mezclar a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución se concentró bajo presión reducida para dar 0,30 g (86%) del compuesto del título como un sólido. LCMS: 511.1 (M+1)⁺.

Etapa 3. *cis*-{1-[(3-Metoxi-1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo

En un vial de 20 mL se añadieron 3-fluoro-2-(trifluorometil)ácido isonicotínico (18.67 mg, 0.0893 mmol) en DMF (3 mL), {1-[*cis*-3-metoxipiperidin-4-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo (50.17 mg, 0.098 mmol), benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (59.25 mg, 0.134 mmol) y trietilamina (0.037 mL, 0.268 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y purificó con prep-LCMP ara dar 20 mg del intermediario deseado como un sólido blanco. El sólido blanco se disolvió en cloruro de metileno (1 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (1 mL). Después de mezclarse a temperatura ambiente durante una hora, la solución se concentró. El residuo se disolvió en metanol (2 mL) y se añadió etileno diamina (0,1 g, 2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La purificación mediante prep-LCMS (pH=10, método C) dio el compuesto del título como un polvo blanco. LCMS: 584.3 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 12.93 (s, 1H), 9.60 (d, J=2 Hz, 1H), 9.48 (d, J=7.2 Hz, 1H), 9.46 (d, J=4.4 Hz, 1H), 9.21 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.40 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.40 (m, 4H), 4.28 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.25 (m, 1H).

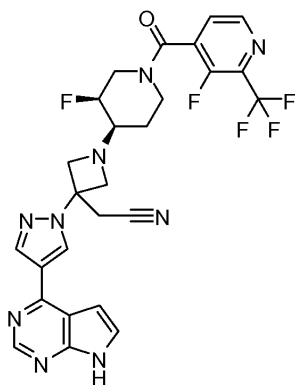
Ejemplo 360. {1-(*cis*-3-Metoxi-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il]-acetonitrilo



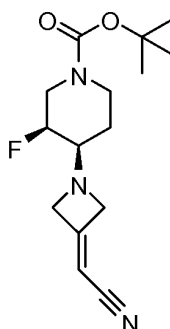
En un vial de 20 mL se añadieron {1-[*cis*-3-metoxipiperidin-4-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo (660 mg, 1.3 mmol) in DMF (10 mL), 2-(trifluorometil) pirimidina-4-ácido carboxílico (270 mg, 1.4 mmol), benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) fosfonio hexafluorofosfato (610 mg, 1.4 mmol) y trietilamina (0.48 mL, 3.4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche con combi-flash usando 5% metanol (MeOH)/50% EtOAc/hexanos para dar 400 mg del intermediario deseado como un sólido blanco. LC/MS encontrado: 697.2 (M+1)⁺.

El residuo anterior se disolvió en cloruro de metileno (2 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (2 mL). Después de mezclarse a temperatura ambiente durante una hora, la solución se concentró. El residuo se disolvió en metanol (5 mL) y se añadió etilendiamina (0,4 g, 7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La purificación mediante prep-LCMS (pH=10, método C) dio el compuesto del título como un polvo blanco. LCMS encontrado: 567.2 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 12.93 (s, 1H), 10.00 (dd, J=5.6 & 5.2 Hz, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.73 (dd, J=5.6 & 5.6 Hz, 1H), 8.40 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.40 (m, 4H), 4.25 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.25 (m, 1H).

Ejemplo 361. {1-(*cis*-3-Fluoro-1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo

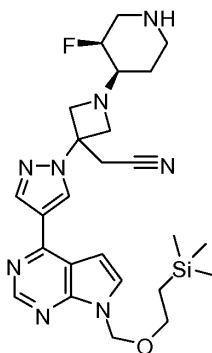


Etapla 1. tert-Butil cis-4-[3-(Cianometileno)azetidín-1-il]-3-fluoropiperidina-1-carboxilato



A una solución de tert-butyl 3-(cianometileno)azetidina-1-carboxilato (3,0 g, 15 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL) se añadió una solución 4.0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 mL, 40 mmol). Después de mezclarse a temperatura ambiente durante dos horas, la solución se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL). A esto se le añadió tert-butyl-3-fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato (3,392 g, 15,62 mmol) y trietilamin a(2,126 g, 30,89 mmol). Después de mezclarse a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió triacetoxiborohidruo de sodio (8,184 g, 38,61 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con NaHCO₃ y EtOAc. La capa orgánica se separó y lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y concentró bajo presión reducida. La purificación con combi-flash (20-100% EtOAc en hexanos) permitió 0,5 g (66% producción) del producto deseado. LC/MS encontrado: 240.1 (M-56)⁺.

Etapla 2. {1-[cis-3-Fluoropiperidin-4-il]-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo



A una solución de tert-butyl cis-4-[3-(cianometileno)azetidín-1-il]-3-fluoropiperidina-1-carboxilato (0,24 g, 0,81 mmol) y 4-(1H-pirazol-4-il)-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidina (0,31 g, 0,98 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0,15 g, 0,98 mmol) mediante jeringa. La solución resultante se mezcló a temperatura ambiente durante 6 horas y se concentró. La purificación con combi-flash usando 40-100% EtOAc/hexanos como eluyente dio 0,30 g (61% producción) del compuesto deseado como un sólido. LCMS encontrado: 511.1 (M+1)⁺.

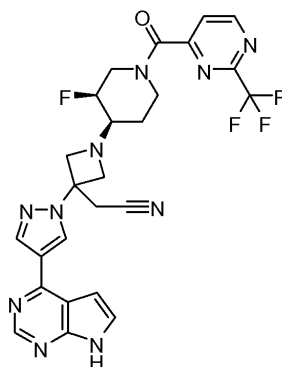
El sólido anterior se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml). Se le añadió una solución de HCl 4,0 M en dioxano (4 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró para dar el compuesto del título: LCMS: 511.1 (M+1)⁺.

Etapla 3. {1-{cis-3-Fluoro-1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo

En un vial de 20 mL se añadieron {1-[cis-3-fluoropiperidin-4-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo (200 mg, 0.4 mmol) en DMF (3 mL), 3-fluoro-2-(trifluorometil) ácido isonicotínico (99 mg, 0.47 mmol), benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (225 mg, 0.509 mmol) y trietilamina (0.14 mL, 1.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se purificó con prep-LCMS para dar 50 mg del compuesto deseado como un sólido blanco. LCMS encontrado: 702.2 (M+1)⁺.

El producto anterior se disolvió en cloruro de metileno (2 mL). A esto se añadió ácido trifluoroacético (2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se concentró. El residuo se absorbió en metanol (5 mL) y se añadió etilenodiamina (0.5 g, 8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La purificación mediante prep-LCMS (pH=10, método C) dio el compuesto del título como un polvo blanco. LCMS encontrado: 572.2 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 12.93 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.48 (d, J=4.8 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.40 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J=3.2 Hz, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.35 (m, 2H).

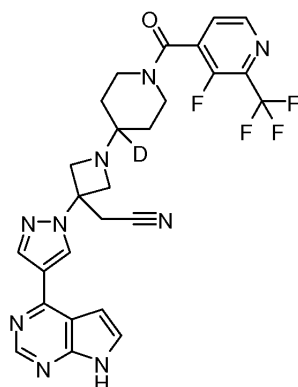
Ejemplo 362. {1-(cis-3-Fluoro-1-{[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo



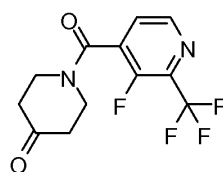
A una solución de {1-[cis-3-fluoropiperidin-4-il]-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo (200 mg, 0.4 mmol) y 2-(trifluorometil)pirimidina-4-carboxílico acid (83 mg, 0.43 mmol) en DMF (10 mL) se añadieron benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (5.20E2 mg, 1.17 mmol) y trietilamina (0.14 mL, 0.98 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se purificó con prep-LCMS para dar 100 mg (36% producción) del compuesto deseado como un sólido blanco.

El residuo anterior se disolvió en cloruro de metileno (2 mL). A esto se añadió ácido trifluoroacético (2 mL). Después de mezclarse a temperatura ambiente durante una hora, la solución se concentró. El residuo se disolvió en metanol (5 mL) y se añadió etilenodiamina (1 mL). Después de mezclarse a temperatura ambiente durante dos horas, la mezcla se purificó con prep-LCMS (pH=10, Método C) para dar 41 mg (51% producción) del compuesto del título como un polvo blanco. LCMS encontrado: 555.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 12.93 (s, 1H), 10.01 (dd, J=5.2 & 1.2 Hz, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.71 (dd, J=22.4 & 4.8 Hz, 1H), 8.40 (dd, J=3.4 & 2.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=3.6 & 1.2 Hz, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.40 (m, 2H).

Ejemplo 363. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]-4-deuteropiperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo



Etapa 1. 1-(3-Fluoro-2-(trifluorometil)isor



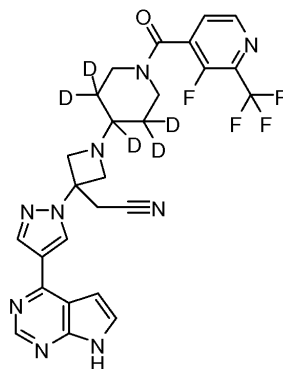
A una solución de piperidin-4-uno (1 g, 10 mmol) y 3-fluoro-2-(trifluorometil)ácido isonicotínico (2,32 g, 11,1 mmol) en DMF (20 mL) se añadieron benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (5,62 mg, 12,7 mmol) y trietilamina (4,43 mL, 31,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con salmuera, secó con sulfato de sodio, filtró y concentró. La purificación en gel de sílice con 50-100% EtOAc/hexanos dio 2,1 g (70% producción) del compuesto del título. LCMS encontrado: 291.2 (M+H)⁺.

Etapa 2. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]-4-deuteriopiperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo

A una solución de {3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo (50 mg, 0,1 mmol) y 1-(3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil)piperidin-4-uno (39 mg, 0,13 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL, 40 mmol) se añadió cianoborodeuterio de sodio (0,024 g, 0,37 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo resultante se absorbió en EtOAc. La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera, secó sobre Na₂SO₄ y concentró bajo presión reducida. La purificación con prep-LCMS permitió 25 mg (36% producción) del producto deseado como un sólido. LCMS encontrado: 685.1 (M+H)⁺.

El sólido anterior se disolvió en CH₂Cl₂ (2 mL). A esto se le añadió ácido trifluoroacético (2 mL). Después de mezclarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución se concentró. El residuo se absorbió en metanol (2 mL). Se añadió etilendiamina (0,1 g, 2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La purificación directa con prep-LCMS (Método C) dio el compuesto del título como un polvo blanco. LCMS encontrado: 555.1 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 12.93 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.48 (d, J=4.4 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.70 (dd, J=4.8 & 4.8 Hz, 1H), 8.40 (dd, J=3.2 & 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.38 (m, 4H), 4.21 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.02 (m, 2H).

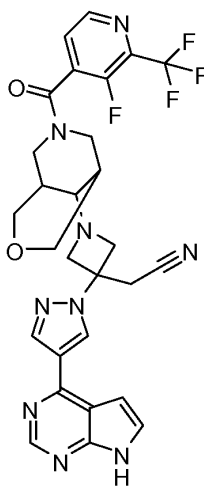
Ejemplo 364. {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]3,3,4,5,5-pentadeuteriopiperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo



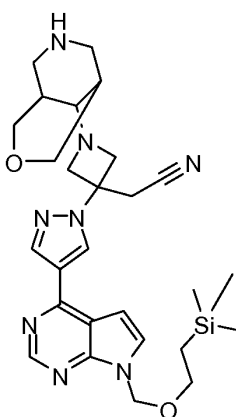
Una solución de 1-(3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil)piperidin-4-uno (0.66 g, 2.3 mmol) y trietilamina (0.45 g, 4.4 mmol) en metanol- d_4 se mezcló a temperatura ambiente durante la noche. A esto se añadieron {3-[4-(7-
 5 {2-(trimetilsilil) etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (1.1 g, 2.7 mmol) y cianoborodeuterio de sodio (0.45 g, 6.8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se concentró. El residuo se absorbió en EtOAc. La solución se lavó con NaHCO_3 acuoso y salmuera, secó sobre Na_2SO_4 y concentró bajo presión reducida. La purificación con prep-LCM permitió 80 mg (5% producción) del compuesto deseado. LC/MS encontrado: 589.1, $(M+1)^+$.

El product anterior se disolvió en CH_2Cl_2 (2 mL). A esto se añadió ácido trifluoroacético (2 mL): Después de mezclarse durante 1 hora, esta solución se concentró. El residuo se disolvió en metanol (3 mL). A esto se añadió etilenodiamina (0,5 g, 8 mmol). Después de mezclarse durante 2 horas, la mezcla se separó mediante prep-HPLC (Método C) para dar el compuesto del título. LCMS encontrado: 559.1 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 12.94 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.46 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.70 (dd, $J=4.4$ & 4.4 Hz, 1H), 8.40 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.39 (m, 4H), 4.20 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J=13.6$ Hz, 1H).

Ejemplo 365. {1-[7-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]non-9-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo



Etapas 1. {1-(3-Oxa-7-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}



A una mezcla de {3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (0,80 g, 1,95 mmol) y tert-butil 9-oxo-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonane-7-carboxilato (0,518 g, 2,148 mmol) en tetrahidrofurano (20,0 mL) se añadieron trietilamina (1,62 mL, 11,7 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,828 g, 3,91 mmol). Después de mezclarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la reacción se templó con 20 mL de agua y 100 mL de EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, secó sobre Na_2SO_4 , filtró y concentró bajo presión reducida. La purificación con combi-flash (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) dio 0,8% (65% producción) del intermediario deseado. LCMS encontrado: 653.3 $(M+1)^+$.

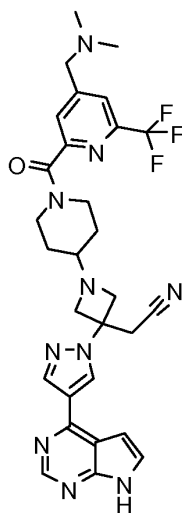
El producto anterior se disolvió en THF (5 mL) y se añadió una solución 4 M de HCl en dioxano (5 mL). Después de mezclarse durante 1 hora, la solución se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título. LCMS encontrado: 535.2 (M+1)⁺.

5 **Etapas 2.** {1-[7-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]non-9-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo

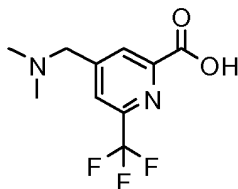
10 A una mezcla de 3-fluoro-2-(trifluorometil)ácido isonicotínico (50,0 mg, 0,239 mmol) y {1-(3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo (128 mg, 0,239 mmol) en DMF (2 mL) se añadieron trietilamina (0,100 mL, 0,717 mmol) y benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (127 mg, 0,287 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La purificación directa con prep-LCMS (pH=10) permitió 50 mg (30% producción) del producto deseado. LCMS encontrado: 696.3 (M+1)⁺.

15 El producto anterior se disolvió en cloruro de metileno (2 mL). A esto se añadió TFA (2 mL). Después de mezclarlo durante 1 hora, la solución se concentró. El residuo se absorbió en una solución de 20% etilenodiamina en MeOH (2 mL). Después de mezclarse durante 2 horas, la mezcla se separó con prep-HPLC (Método C) para dar el compuesto del título. LCMS encontrado: 596.1 (M+1)⁺. ¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.10 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.66 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J=6.3 Hz, 1H), 4.79 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J=10.1 Hz, 1H), 4.00-3.80 (m, 2H), 3.77-3.41 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.39-3.18 (m, 4H), 3.01 (m, 1H), 1.60 (m, 2H).

20 **Ejemplo 366.** {1-(1-[4-[(dimetilamino)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il]acetonitrilo



25 **Etapas A.** 4-[(dimetilamino)metil]-6-(trifluorometil)piridina-2-ácido carboxílico



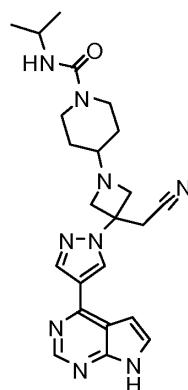
30 Una mezcla de 4-bromo-6-(trifluorometil)piridina-2-ácido carboxílico (200 mg, 0,7 mmol, Anichem), carbonato de sodio (724 mg, 2,22 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (42 mg, 0,089 mmol, Aldrich), potasio [(dimetilamino)metil](trifluoroborato(1-)) (147 mg, 0,889 mmol, Aldrich), acetato de paladio (10. mg, 0,044 mmol, Sigma-Aldrich) y THF:H₂O (10:1, 4,6 mL) se desgasificó burbujeando una corriente de nitrógeno a través de la solución durante 15 minutos. El vial de la reacción se selló y calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla cruda reaccionó por medio de HPLC (Waters XBridge C18, tamaño de partícula 5μm, 30 x 100 mm; 5 a 25% MeCN/H₂O que contenía 0,15% NH₄OH durante 5 minutos) y el producto se detectó mediante absorbancia UV y se recogió. Las fracciones que contenían el producto deseado se colocaron en un evaporador giratorio y se convirtió en azeótropo una vez con metanol para permitir el producto. Producción: 0,029% (20%); LC-MS: 249.1 (M+1)⁺.

35

Etapla B. {1-(1-{[4-[(dimetilamino)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo

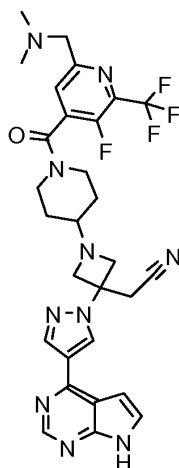
A una solución de 4-[(dimetilamino)metil]-6-(trifluorometil)piridina-2-ácido carboxílico (0,015 g, 0,060 mmol, de Etapa A) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se añadió N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato (0,028 g, 0,072 mmol, Aldrich) y N,N-diisopropiletilamina (0,042 mL, 0,24 mmol). La mezcla se preagitó durante 15 minutos, seguido de la adición de {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (0,030 g, 0,061 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, excepto que se elaboró para proporcionar la base libre). La reacción se mezcló durante la noche. Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,042 mL, 0,24 mmol), 4-[(dimetilamino)metil]-6-(trifluorometil)piridina-2-ácido carboxílico (0,014 g, 0,056 mmol) en DMF (1 mL), y se añadieron N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato (0,018 g, 0,048 mmol) y la reacción se mezcló durante 48 horas adicionales. La mezcla de la reacción se dividió después entre acetato de etilo y agua y las capas se separaron. Se añadió NaCl sólido para saturar la capa acuosa y esto se extrajo con dos partes adicionales de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, decantaron y concentraron. El producto crudo se desprotegió mezclando con una mezcla 1:1 de TFA:DCM durante 1,5 horas, seguido de evaporación y después mezclando el residuo resultante con etilenodiamina (0,2 mL) en metanol (4 mL). La mezcla se filtró y purificó mediante HPLC-MS preparativo (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O que contenía 0,15% NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y liofilizaron. Producción: 0,015 g (42%); LC-MS: 593,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,32 (ddd, 1H), 3,86-3,70 (m, 5H), 3,64 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,36-3,16 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,28 (s, 6H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,51-1,39 (m, 2H). ¹⁹F NMR (400 MHz, CD₃OD): δ -69,82 (s, 3F).

Ejemplo 367. 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}-N-isopropilpiperidinea-1-carboxamida

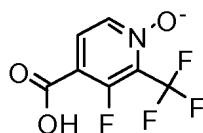


A una solución de {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (0,075 g, 0,15 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, excepto que se elaboró para proporcionar la base libre), en cloruro de metileno (2 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,026 mL, 0,15 mmol) seguido de 2-isocianatopropano (20 mL, 0,2 mmol, Aldrich). La reacción continuó durante 2 horas. El producto crudo se desprotegió mediante la adición de 1 mL de TFA a la solución, que se mezcló durante 1 hora y se evaporó. La desprotección se completó mezclando con etilenodiamina (0,2 mL) en metanol durante 30 minutos. El producto se purificó mediante HPLC-MS preparativo (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O que contenía 0,15% NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se congelaron y liofilizaron. Producción: 0,025 g (37%); LC-MS: 448,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10,21 (br s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,04-3,87 (m, 1H), 3,81-3,69 (m, 4H), 3,61 (d, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,00-2,86 (dq, 2H), 2,44-2,31 (m, 1H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,40-1,22 (m, 2H), 1,15 (d, 6H).

Ejemplo 368. {1-{1-[6-[(dimetilamino)metil]-3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo

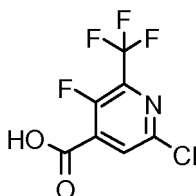


Etapa A. 3-fluoro-2-(trifluorometil)ácido isonicotínico 1-óxido



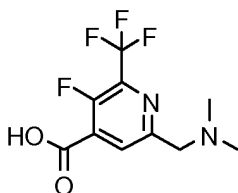
A una solución de 3-fluoro-2-(trifluorometil)ácido isonicotínico (2,00 g, 9,56 mmol, Oakwood) y compuesto de adición de peróxido de hidrógeno de urea (5,00 g, 53,2 mmol, Aldrich) en cloruro de metileno (50 mL) a 0 °C se añadió anhídrido trifluoroacético (7,51 mL; 53,2 mmol). El baño se retiró y la reacción se dejó templar a temperatura ambiente y se mezcló durante la noche. El precipitado se filtró. El filtrado se diluyó con una pequeña cantidad de agua y acetato de etilo, las capas se separaron y la acuosa se extrajo con dos partes más de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. El disolvente se retiró en vacío para permitir un sólido amarillo que se usó sin más purificación. LC-MS: 225.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.20 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H).

Etapa B. 6-cloro-3-fluoro-2-(trifluorometil) ácido isonicotínico



Una solución de 3-fluoro-2-(trifluorometil)ácido isonicotínico 1-óxido (1,0 g, 4,4 mmol de la Etapa A) en cloruro de fosforilo (4 mL, 40 mmol) se calentó a 110 °C durante 2 horas, después se dejó mezclar a temperatura ambiente durante la noche. El POCl₃ se evaporó, el residuo se trató con solución de bicarbonato de sodio, que se mezcló durante 1 hora. A esta mezcla se añadió tetrahidrofurano (20 mL) y monohidrato de hidróxido de litio (0,24 g, 5,7 mmol). Esto se mezcló durante 3 horas. El pH de la mezcla se ajustó después en el rango de pH 4-5 mediante la adición de c.HCl. El producto se extrajo con tres partes de acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. Producción: 0,54 g (50%); LC-MS: 244.1/245.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (d, 1H).

Etapa C. 6-[(dimetilamino)metil]-3-fluoro-2-(trifluorometil) ácido isonicotínico

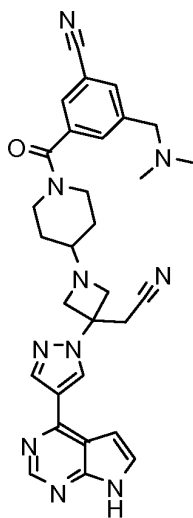


A un vial sellable se añadió 6-cloro-3-fluoro-2-(trifluorometil) ácido isonicotínico (0,200 g, 0,821 mmol, de Etapa B), acetato de paladio (0,13 g, 0,57 mmol, Aldrich), diciclohexil(2',4',6'-riisopropilbifenil-2-il)fosfina (0,55 g, 1,1 mmol, Aldrich), carbonato de cesio (0,803 g, 2,46 mmol) and potasio [(dimetilamino)metil](trifluoro)borato(1-) (0,163 g, 0,985 mmol, Aldrich) y THF:H₂O (10:1, 15 mL). La reacción se desgasificó alternando vacío y N₂ en tres ciclos. El vial se selló y calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el disolvente se retiró en vacío. El producto se purificó mediante HPLC-MS preparativo (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O que contenía 0,1% TFA). Las fracciones que contenían el producto se colocaron en un evaporador giratorio para permitir un residuo que comprende el producto y DMF. El porcentaje de peso de cda componentes se determinó mediante NMR y el producto se usó sin más purificación. Producción: 0.077 g (35%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.26 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.98 (s, 6H).

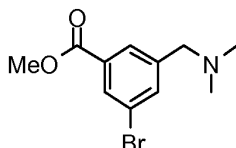
Etapa D. {1-{1-[6-[(dimetilamino)metil]-3-fluoro-2-(trifluoromehil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo

Una solución de 6-[(dimetilamino)metil]-3-fluoro-2-(trifluorometil) ácido isonicotínico (0,0776 g, 0,291 mmol, de la Etapa C) en N,N-dimetilformadida (1 mL) se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,3 mL, 2 mmol) y benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (0,15 g, 0,35 mmol). Esta mezcla se pre-agitó durante 1 hora, seguido de la adición de {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (0.158 g, 0.320 mmol, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa H, excepto que se elaboró para proporcionar la base libre). Después de 3 horas, se añadieron N,N-diisopropiletilamina adicional (0,507 mL, 2,91 mmol) y benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (0,26 g, 0,58 mmol) y la mezcla se agitó durante 48 horas. El producto protegido con SEM se purificó mediante HPLC-MS preparativo (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O que contenía 0,15% NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto deseado se congelaron y liofilizaron. Producción: 0.006 g (3%); LC-MS: 611.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.33-4.21 (m, 1H), 3.87-3.71 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.59-3.45 (m, 3H), 3.44-3.10 (m, 2H), 2.71-2.58 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.56-1.24 (m, 2H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): δ -67.26 (d, 3F), -132.8 (m, 1F).

Ejemplo 369. 3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-illpiperidin-1-il}carbonil]-5-[(dimetilamino)metil]benzonitrilo



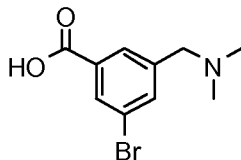
Etapa A. metil 3-bromo-5-[(dimetilamino)metil]benzoato



A una solución de metil 3-bromo-5-formilbenzoato (1,8 g, 7,4 mmol, preparada como se describe en WO 2003048111 a partir de dimetil 5-bromoisoftalato, Alfa Aesar) en cloruro de metileno (20 mL) se añadió una solución de 2,0 M dimetilamina en tetrahidrofurano (7,4 mL, 15 mmol). Esta mezcla se agitó durante 15 minutos, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (4,7 g, 22 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche. La solución saturada de bicarbonato de sodio se añadió y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos

orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua, una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron para permitir un aceite amarillo claro. Producción: 1,87 g (93%); LC-MS: 272.0, 274.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (dd, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.24 (s, 6H).

Etapla B. 3-bromo-5-[(dimetilamino)metil]ácido benzoico

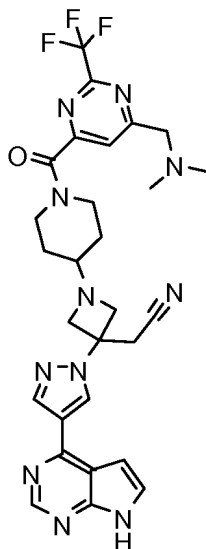


Metil 3-bromo-5-[(dimetilamino)metil]benzoato (0,30 g, 1,1 mmol, de la Etapa A) se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,555 g, 13,2 g) en agua (6 mL). Después de mezclar durante 3 horas, la mezcla se colocó en un evaporador giratorio para retirar THF y reducir el volumen del agua. La mezcla se diluyó con un volumen equivalente de acetonitrilo y filtró. El producto se purificó mediante HPLC-MS preparativo (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O que contenía 0,15% NH₄OH). El disolvente se retiró de las fracciones que contenían el producto deseado mediante evaporación giratoria para permitir un sólido blanco. Producción: 0,26 g (91%); LC-MS: 258.0, 260.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.86 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.14 (s, 6H).

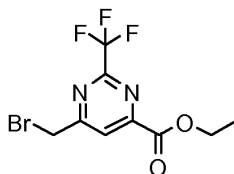
Etapla C. 3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-5-[(dimetilamino)metil]benzonitrilo

A una solución de 3-bromo-5-[(dimetilamino)metil]ácido benzoico (31.4 mg, 0.122 mmol, de la Etapa B) en tetrahidrofurano (1.0 mL) se añadió trietilamina (0,045 mL, 0,32 mmol) y N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato (43,2 mg, 0,114 mmol). La mezcla se pre-agitó durante 15 minutos, seguido de la adición de {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo (40. Mg, 0,081 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 1, Etapa H, excepto que se elaboró para proporcionar la base libre). Después de mezclar durante dos horas, la mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, 0,1N NaOH y NaCl sat., secó sobre sulfato de sodio y concentró. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,50 mL) y cianuro de cinc (57 mg, 0,49 mmol). La solución se desgasificó por medio de una corriente de nitrógeno a través de una mezcla durante 10 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (19 mg, 0,016 mmol) y la reacción se calentó a 120 °C en el microondas durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se absorbió mediante la división entre agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó dos veces con agua, una vez con salmuera, secó sobre sulfato de sodio y concentró. El residuo se mezcló en una mezcla 1:1 de DCM:TFA durante una hora, después se concentró. El residuo se disolvió en metanol (1 mL) y se añadió etilenodiamina (0,2 mL). Después de completar la desprotección, el producto se aisló mediante HPLC-MS preparativo (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O que contenía 0,15% NH₄OH). Producción: 11,7 mg (26%); LC-MS: 549.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.15 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 4.14-4.03 (m, 1H), 3.80-3.28 (m, 9H), 3.22-3.02 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.35-1.15 (m, 2H).

Example 370. {1-(1-{[6-[(dimetilamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo

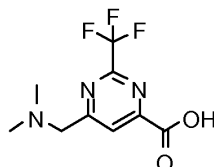


Etapa A. etil 6-(bromometil)-2-(trifluorometil)pirimidina-4-carboxilato



Una mezcla de etil 6-(bromometil)-2-(trifluorometil)pirimidina-4-carboxilato (1,1 g, 4,5 mmol, preparado como se describe en WO 2007/090748) N-bromosuccinimida (2,86 g, 16,1 mmol) y peróxido de benzoilo (0,21 g, 0,9 mmol) en tetracloruro de carbono (9 mL) se calentó en un matraz sellado a 100 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (DCM), filtró y el disolvente se retiró *in vacuo*. La purificación mediante HPLC-MS preparativo (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O que contenía 0,15% NH₄OH) permitió el producto, que en la retirada del disolvente, fue un aceite. Producción: 0,34 g (24%); LC-MS: 313,0, 315,0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,48 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,44 (q, 2H), 1,36 (t, 3H).

Etapa B. 6-[(dimetilamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidina-4-ácido carboxílico

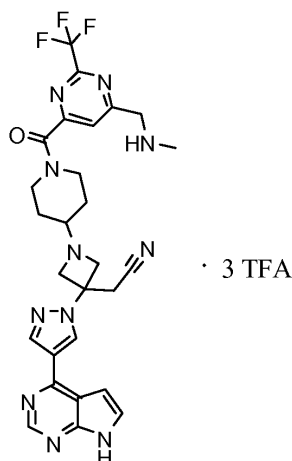


A una solución de 2,0 M dimetilamina en THF (5,27 mL, 10,5 mmol) se añadió una solución de etil 6-(bromometil)-2-(trifluorometil)pirimidina-4-carboxilato (0,33 g, 1,0 mmol, de la Etapa A) en cloruro de metileno (5,0 mL). La reacción se mezcló a temperatura ambiente durante 2 horas, después se concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL), se añadió agua (6 mL), seguido de monohidrato de hidróxido de litio (0,4 g, 10 mmol). La mezcla se agitó durante una hora, después se evaporó mediante rotación para retirar la mayor parte de THF. El pH se ajustó a 7 mediante la adición de HCl conc. Se añadió acetonitrilo (10 mL), la mezcla se filtró y después se purificó mediante HPLC-MS preparativo (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O que contenía 0,15% NH₄OH) para permitir el producto como un sólido amarillo claro. Producción: 0,153 g (58%); LC-MS: 250,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,02 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,27 (s, 6H).

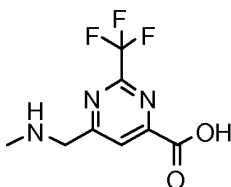
Step C. {1-(1-[6-[(dimetilamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo

6-[(Dimetilamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidina-4-ácido carboxílico (22,8 mg, 0,0913 mmol, de la Etapa B) se disolvió en tetrahidrofurano (0,67 mL), y se añadieron trietilamina (33,9 µL, 0,244 mmol) y N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato (32,4 mg, 0,0852 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos, seguido de la adición de {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxil]metil}-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (30,0 g, 0,0609 mmol, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa H, excepto que se elaboró para proporcionar la base libre). Después de dos horas, la mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, 0,1 N NaOH y NaCl sat., seco sobre sulfato de sodio y concentró. El residuo se mezcló en una mezcla 1:1 de DCM:TFA durante 1 hora, concentró y mezcló en metanol (1 mL) que contenía etilenodiamina (0,2 mL) hasta que se completó la desprotección. La purificación mediante HPLC-MS preparativo (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O que contenía 0,15% NH₄OH) permitió el producto deseado como un polvo blanco. Producción: 0,014 g (39%); LC-MS: 594,4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,14 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 4,07 (ddd, 1H), 3,77-3,72 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,63-3,48 (m, 5H), 3,31-3,22 (m, 1H), 3,16-3,07 (m, 1H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,25 (s, 6H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,71-1,59 (m, 1H), 1,37-1,18 (m, 2H). ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -69,45 (s, 3F).

Ejemplo 371. {1-(1-[6-[(metilamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo sal trifluoroacetato



Etapa A. 6-[(metilamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidina-4-ácido carboxílico

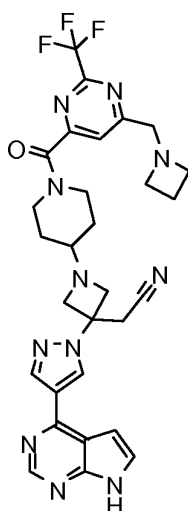


Una solución de metilamina (33% peso en Etanol, 1,12 mmol, Aldrich) se añadió en forma de porciones a una solución de etil 6-(bromoetil)-2-(trifluorometil)pirimidina-4-carboxilato (0,150 g, 0,321 mmol, Ejemplo 5, Etapa A) en cloruro de metileno (3,0 mL), hasta que se completó la reacción. El disolvente se retiró en vacuo. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (7,0 mL) y agua (2,0 mL) y se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,135 g, 3,21 mmol). Después de un tiempo de reacción de 5 minutos, la mezcla se trató con 1N HCl para ajustar el pH a 7, después se purificó usando HPLC-MS preparativo (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O que contenía 0,15% NH₄OH). LC-MS: 236.1 (M+H)⁺.

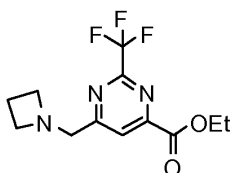
Etapa B. {1-(1-[[6-[(metilamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetónitrilo

N,N,N',N'-Tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uracilo hexafluorofosfato (32,4 mg, 0,0852 mmol) se añadió a una mezcla de 6-[(metilamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidina-4-ácido carboxílico (21,5 mg, 0,0913 mmol, de la Etapa), {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetónitrilo (30,0 mg, 0,609 mmol, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa H, excepto que se elaboró para proporcionar la base libre) y trietilamina (33,9 µL, 0,244 mmol) en acetónitrilo (0,30 mL) y THF (0,67 mL) y la reacción se mezcló durante la noche. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó sucesivamente con agua, 0,1N NaOH y NaCl sat., secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró, y posteriormente se mezcló con etilendiamina (0,2 mL) en metanol (1 mL) hasta que se completó la desprotección. La purificación primero mediante HPLC-MS preparativo (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O que contenía 0,15% NH₄OH), después de nuevo eluyendo con MeCN/H₂O que contenía 0,1% THF permitió el producto deseado como la sal de trifluoroacetato. Producción: 0,0015 g (3%); LC-MS: 580.4 (M+H)⁺.

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

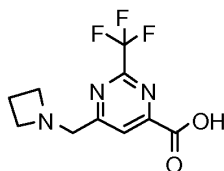


Etapla A. Etil 6-(azetidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)pirimidina-4-carboxilato



Se añadió azetidina (0,110 mL, 1,6 mmol) a una solución de 6-(borometil)-2-(trifluorometil)-pirimidina-4-carboxilato (0,78 g, 1,1 mmol, preparado como en el Ejemplo 376, Etapa A) en DCM (11 mL). Después de mezclar durante 20 minutos, se añadió azetidina adicional (0,10 mL, 1 mmol). Después de 10 minutos, los reactivos en exceso y el disolvente se retiraron *in vacuo*. La cromatografía de flash, eluyendo con un gradiente de 0-5% MeOH en DCM permitió el producto purificado. Producción: 0,29 g (87%); LC-MS: 290.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (s, 1H), 4.52 (q, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.39 (t, 4H), 2.19 (quin, 2H), 1.45 (t, 3H).

Etapla B. 6-(azetidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)pirimidina-4-ácido carboxílico sal de ácido hidrocórico



HCl

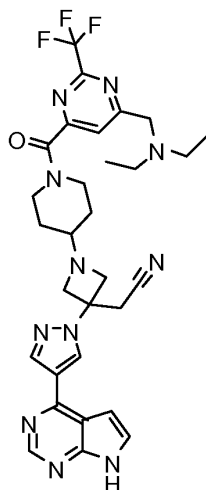
Etil 6-(azetidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)pirimidina-4-carboxilato (0,34 g, 1,2 mmol, de la Etapa A) se disolvió en THF (6,0 mL) y agua (1,5 mL) y se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,108 g, 2,57 mmol). Después de 15 minutos, THF se retiró *in vacuo* y la mezcla se trató con una solución de 1 N HCl (5,3 mL) y acetonitrilo (7,0 mL). La mezcla después se filtró y concentró para permitir un sólido amarillo, producción teórica asumida. LC-MS: 262.1 (M+H)⁺.

Etapla C. {1-(1-[[6-(azetidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo

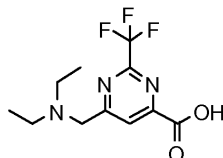
{1-Piperidin-4-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo (0,150 g, 0,30 mmol, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa H, except que se elaboró para proporcionar la base libre) se añadió a una mezcla de 6-(azetidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)pirimidina-4-ácido carboxílico (0,20 g, 0,46 mmol, como la sal de hidrocóruo de la Etapa B), trietilamina (0,255 mL, 1,83 mmol) y N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato (0,150 g, 0,396 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 mL) y DCM (3,0 mL) que se pre-mezcló durante 30 minutos. Después de mezclar durante 2 horas, la mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo y lavó sucesivamente con agua, 0,1 N NaOH y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró. El residuo se disolvió en una mezcla 1:1 de DCM:TFA, mezcló durante 1 hora, concentró de nuevo, después mezcló en metanol (3 mL) que

contenía etilenodiamina (0,2 mL). Después de completar la desprotección, el producto se purificó mediante HPLC-MS preparativo (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O que contenía 0,1% THF), después de nuevo eluyendo con MeCN/H₂O que contenía 0,15% NH₄OH para permitir el producto deseado. Producción: 0,043 g (23%); LC-MS: 606.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.15 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.75 (dd, 2H), 3.62-3.44 (m, 5H), 3.31-3.21 (m, 5H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.04 (quin, 2H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.37-1.18 (m, 2H). ¹⁹F NMR (400 MHz, CD₃OD): δ -72.38 (s, 3F).

Example 373. {1-(1-[[6-[(dietilamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}-acetonitrilo



Etapas A. 6-[(dietilamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidina-4-ácido caboxílico



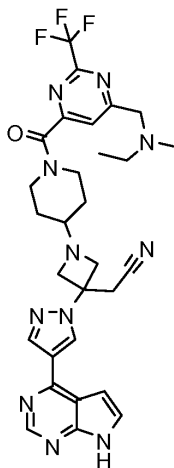
A una solución de etil 6-(bromometil)-2-(trifluorometil)pirimidina-4-carboxilato (0,15 g, 0,32 mmol, preparada como en el Ejemplo 5, Etapa A), en cloruro de metileno (3,0 mL) se añadió N-etilenodiamina (0,13 mL, 1,3 mmol). Después de 30 minutos, el disolvente se retiró in vacuo. El éster se hidrolizó mezclando con monohidrato de hidróxido de litio (0,12 g, 3,0 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (5 mL) y agua (2 mL). Después de 1 hora, se añadió 1N HCl en forma de gotas para neutralizar. La purificación mediante HPLC-MS preparativo (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O que contenía 0,15% NH₄OH) permitió el producto como un sólido amarillo claro. Producción: 0,050 g (60%); LC-MS: 278.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.97 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.52 (q, 4H), 0.99 (t, 6H).

Etapas B. {1-(1-[[6-[(dietilamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}-acetonitrilo

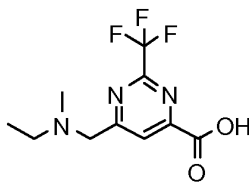
{1-Piperidin-4-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo (30,0 mg, 0,0609 mmol, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa H, excepto que se elaboró para proporcionar la base libre) se añadió a una mezcla de 6-[(dietilamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidina-4-ácido carboxílico (22,8 mg, 0,0822 mmol, de la Etapa A), trietilamina (33,9 mL, 0,244 mmol) y N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato (28,9 mg, 0,0761 mmol) en tetrahidrofurano (0,67 mL), que se pre-mezcló durante 30 minutos. Después de mezclar durante la noche, la mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, 0,1N NaOH y NaCl sat., secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró. El residuo se mezcló en una mezcla 1:1 de DCM:TFA durante 1 hora, y los disolventes se retiraron in vacuo. El residuo se mezcló después con etilenodiamina (0,2 mL) en metanol (1 mL) hasta que se completó la desprotección. La purificación mediante HPLC-MS preparativo (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O que contenía 0,15% NH₄OH) permitió el producto. Producción: 0,0156 g (41%); LC-MS: 622.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.14 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.06 (ddd, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.75 (d, 2H), 3.62-3.46 (m, 5H), 3.31-3.21 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.55 (q, 4H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.37-1.18 (m, 2H), 0.98 (t, 6H). ¹⁹F

NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -69.46 (s, 3F).

Ejemplo 374. {1-(1-[[6-[[etil(metil)amino]metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo



Etapa A. 6-[[etil(metil)amino]metil]-2-(trifluorometil)pirimidina-4-ácido carboxílico

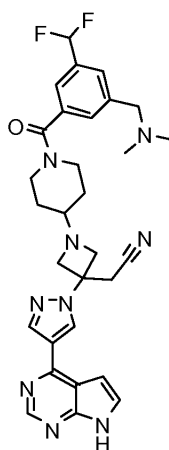


N-metiletanamina (96 µL, 1,1 mmol) se añadió a una solución de 6-(bromometil)-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato (0,13 g, 0,28 mmol, preparado como en el Ejemplo 5, Etapa A) en cloruro de metileno (2,6 mL). Después de mezclar durante 30 minutos, el disolvente se retiró *in vacuo*. El éster se hidrolizó mezclando con monohidrato de hidróxido de litio (0,12 g, 2,8 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) y agua (2 mL) durante 1 hora. Se añadió 1N HCL en forma de gotas para ajustar el pH a 7. La purificación mediante HPLC-MS preparativo (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O que contenía 0,15% NH₄OH) permitió el producto. Producción: 0,043 g (58%); LC-MS: 264.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.03 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.51 (q, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.05 (t, 3H).

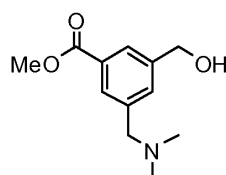
Etapa B. {1-(1-[[6-[[etil(metil)amino]metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo

Después de pre-magitar una mezcla de 6-[[etil(metil)amino]metil]-2-(trifluorometil)pirimidina-4-ácido carboxílico (40,1 mg, 0,152 mmol, de la Etapa A), trietilamina (56,6 mL, 0,406 mmol) y N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato (54,0 mg, 0,142 mmol) en tetrahidrofurano (1,1 mL) durante 30 minutos, se añadió {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo (50,0 mg, 0,101 mmol, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa H, excepto que se elaboró para proporcionar la base libre) y la reacción se mezcló durante la noche. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua, 0,1N NaOH y NaCl sat., secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró. El producto se desprotegió mezclando primer en una mezcla 1:1 de DCM:TFA durante 1 hora, seguido de evaporación y mezcla con etilenodiamina (0,2 mL) en metanol (1 mL) hasta que se completó la desprotección. La purificación mediante HPLC-MS preparativo (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/H₂O que contenía 0,15% NH₄OH) permitió el producto. Producción: 0,025 g (41%); LC-MS: 608.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.14 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 4H), 3.63-3.48 (m, 5H), 3.32-3.21 (m, 1H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.48 (q, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.37-1.18 (m, 2H), 1.03 (t, 3H). ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -69.45 (s, 3F).

Ejemplo 375. {1-(1-{3-(difluorometil)-5-[(dimetilamino)metil]benzoil}piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo

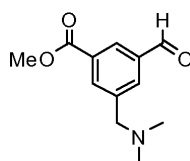


Etapa A. metil 3-[(dimetilamino)metil]-5-(hidroximetil)benzoato



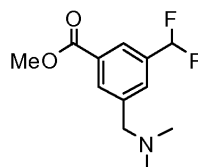
A una vial de reacción se le añadió metil 3-bromo-5-(hidroximetil)benzoato (1,2 g, 4,9 mmol, preparado como se describe en WO 2003048111 a partir de dimetil 5-bromoisoftalato Alfa Aesar), carbonato de cesio (4,79 g, 14,7 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (280 mg, 0,59 mmol, Aldrich), potasio [(dimetilamino)metil](trifluoroborato(1-)) (0,970 g, 5,88 mmol, Aldrich), acetato de paladio (66 mg, 0,29 mmol) y THF:H₂O (10:1, 30 mL). La mezcla de la reacción se desgasificó purgando con una corriente de nitrógeno durante 10 minutos. El vial se selló y calentó a 80 °C durante 17 horas. La mezcla de la reacción se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con agua. Las partes acuosas combinadas se saturaron después con NaCl, y el producto se extrajo con ocho porciones de DCM. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron para permitir el producto como un aceite incoloro. Producción: 0,37 g (34%); LC-MS: 224.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.24 (s, 6H).

Etapa B. metil 3-[(dimetilamino)metil]-5-formilbenzoato



Se añadió óxido de manganeso(IV) (0,72 g, 8,3 mmol) a metil 3-[(dimetilamino)metil]-5-(hidroximetil)benzoato (0,37 g, 1,6 mmol, de la Etapa A) en tolueno (15 mL). La mezcla se calentó a 105 °C durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El disolvente se eliminó del filtrado in vacuo para permitir el producto como un aceite incoloro. Producción: 0,30 g (82%); LC-MS: 222.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.07 (s, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.26 (s, 6H).

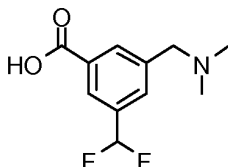
Etapa C. metil 3-(difluorometil)-5-[(dimetilamino)metil]benzoato



Metil 3-[(dimetilamino)metil]-5-formilbenzoato (99 mg, 0,45 mmol, de la Etapa B) se mezcló en DeoxoFluor® (495 µL, 2,69 mmol) que contenía etanol (5 µL, 0,09 mmol) durante 24 horas. La mezcla se templó mediante la

adición en forma de gotas en una solución saturada de NaHCO_3 con hielo frío. El producto se aisló mediante extracción usando DCM. El extracto orgánico se lavó dos veces con agua, una vez con salmuera, secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró para permitir el producto como un aceite amarillo claro que se usó sin más purificación. Producción: 0,046 g (30%); LC-MS: 244.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.09 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 6.68 (t, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 2.25 (s, 6H).

Etapla D. 3-(difluorometil)-5-[(dimetilamino)metil]ácido benzoico

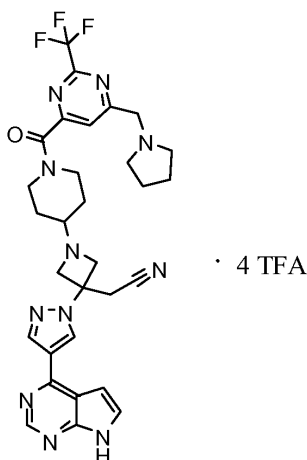


Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (65,2 mg, 1,55 mmol) en agua (0,7 mL) a una solución de 3-(difluorometil)-5-[(dimetilamino)metil]ácido benzoico (45 mg, 0,13 mmol, de la Etapa C) en tetrahidrofurano (2 mL). Después de mezclar durante 3,5 horas, la mezcla se trató con 1N HCl para ajustar el pH a 7, después el THF se retiró mediante evaporación giratoria. Se añadió acetonitrilo para hacer una mezcla 1:1 ACN: agua, la mezcla se filtró, y el filtrado se purificó mediante HPLC-MS preparativo (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/ H_2O que contenía 0,15% NH_4OH) para permitir el producto como un sólido blanco. Producción: 0,030 g (100%); LC-MS: 230.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.95 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.15 (s, 6H).

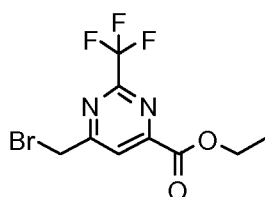
Etapla E. {1-[1-(3-(difluorometil)-5-[(dimetilamino)metil]benzoil)piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo

Una mezcla de 3-(difluorometil)-5-[(dimetilamino)metil]ácido benzoico (14,0 mg, 0,0609 mmol, de la Etapa D), Trietilamina (28,3 mL, 0,203 mmol) and N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato (21,2 mg, 0,0558 mmol) in tetrahidrofurano (0,56 mL) se mezcló durante 15 minutos. Se añadió {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (25,0 mg, 0,507 mmol, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa H, excepto que se elaboró para proporcionar la base libre) y la reacción se mezcló durante 2 horas. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La parte orgánica se lavó con agua, 0,1 N NaOH y NaCl sat., secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró. El residuo se mezcló en 1:1 DCM:TFA durante 1 hora, los disolventes se retiraron in vacuo, y el residuo resultante se mezcló en metanol (1 mL) que contenía etilendiamina (0,2 mL) hasta que se completó la desprotección. La purificación mediante HPLC-MS preparativo (C18 eluyendo con un gradiente de MeCN/ H_2O que contenía 0,15% NH_4OH) permitió el producto como un polvo blanco. Producción: 0,012 g (40%); LC-MS: 574.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.09 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.17-4.03 (m, 1H), 3.75 (d, 2H), 3.62-3.25 (m, 7H), 3.22-3.03 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 1.85-1.55 (m, 2H), 1.33-1.12 (m, 2H).

Ejemplo 376. {1-[1-[[6-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il] carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (sal trifluoroacetato: 4 TFA)

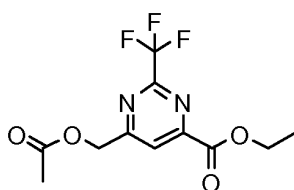


Etapa A. etil 6-(bromometil)-2-(trifluorometil)pirimidina-4-carboxilato



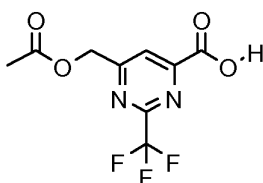
Una solución de etil 6-metil-2-(trifluorometil)pirimidina-4-carboxilato (2,00 g, 8,54 mmol, preparada como se describe en WO2007/090748) en ácido acético (12 mL) se trató con bromuro (1,36 g, 8,54 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C en un vial durante 30 minutos, en cuyo momento se decoloró. La mezcla que contenía material inicial sin reaccionar, el producto deseado, y producto sobre-brominado, se giró mediante evaporación y se convirtió en azeótropo una vez con tolueno. El porcentaje por peso del componente deseado se determinó mediante NMR y la mezcla se usó sin más purificación. Producción: 1,62 g (61%); LC-MS: 313.0, 315.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.54 (q, 2H), 1.46 (t, 3H).

Etapa B. etil 6-[(acetiloxi)metil]-2-(trifluorometil)pirimidina-4-carboxilato



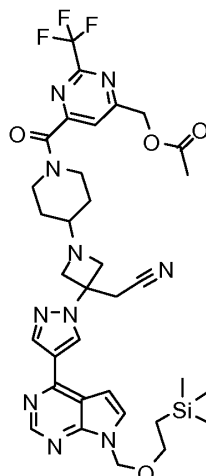
Se disolvió etil 6-(bromometil)-2-(trifluorometil)pirimidina-4-carboxilato (1,62 g, 5,17 mmol, de la Etapa A) en acetonitrilo (15 mL) y se añadió acetato de sodio (2,8 g, 34 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas, después se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. El acetonitrilo se retiró *in vacuo*. El residuo se dividió entre agua y acetato de etilo y la capa acuosa se extrajo con dos partes más de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua, después con salmuera, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. La cromatografía de flash, eluyendo con un gradiente de 0-60% acetato de etilo/hexano permitió el producto purificado. Producción: 0,95 g (63%); LC-MS: 293.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.53 (q, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.46 (t, 3H).

Etapa C. 6-[(acetiloxi)metil]-2-(trifluorometil)pirimidina-4-ácido carboxílico



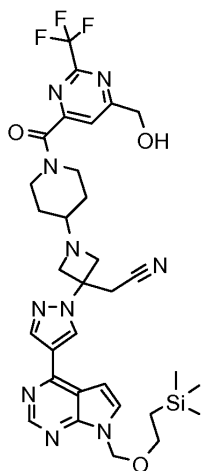
Una solución de etil 6-[(acetiloxi)metil]-2-(trifluorometil)pirimidina-4-carboxilato (0,95 g, 3,2 mmol, de la Etapa B) en tetrahidrofurano (8,7 mL) a 0 °C se trató con hidróxido de litio, monohidrato (140 mg, 3,2 mmol) en agua (1,3 mL). La reacción se mezcló durante 15 minutos, después se trató con 1N HCl para pH~4 mientras se mantenía en baño de hielo. Se retiró THF de la mezcla *in vacuo*. El producto se extrajo primero con acetato de etilo, después con varias partes de 10% isopropanol en CHCl₃, incluyendo el ajuste periódico de pH si fuera necesario. Los extractos se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron para permitir un aceite amarillo, que se usó sin más purificación. Producción: 0,86 g (100%); LC-MS: 265.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

Etapa D. [6-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]metil acetate



{1-Piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo (0,89 g, 1,8 mmol, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa H, excepto que se elabora para proporcionar la base libre) y 6-[(acetiloxi)metil]-2-(trifluorometil)pirimidina-4-ácido carboxílico (0,572 g, 2,16 mmol, de la Etapa C) se disolvieron en N,N-dimetilformadida (18 mL). Se añadieron trietilamina (1,2 mL, 9,0 mmol) y benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (958 mg, 2,16 mmol). La reacción se mezcló durante la noche. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La acuosa se extrajo con tres partes de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. La cromatografía de flash, eluyendo con un gradiente de 0-5% metanol en acetato de etilo, permitió el producto deseado. Producción: 0,85 g (64%); LC-MS: 739.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.26-4.16 (m, 1H), 3.87-3.72 (m, 3H), 3.64 (dd, 2H), 3.55 (dd, 2H), 3.48-3.35 (m, 3H), 3.29 (ddd, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.92-1.73 (m, 2H), 1.61-1.43 (m, 2H), 0.92 (dd, 2H), -0.06 (s, 9H).

Etapa E. {1-(1-{[6-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo

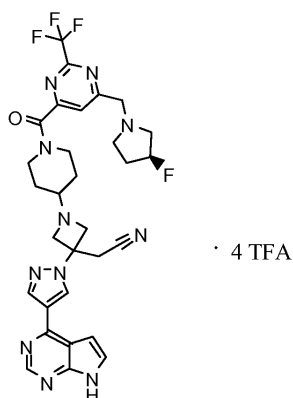


A una solución de [6-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]metil acetato (0,85 g, 1,15 mmol, de la Etapa D) en THF (16 mL) a temperatura ambiente se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (0,072 g, 1,7 mmol) en agua (4 mL). La reacción se mezcló durante 45 minutos, después se neutralizó con la adición de 1N HC y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio, decantaron y concentraron para permitir una espuma amarilla, que se usó sin más purificación. Producción: 0,72 g LC-MS: 697.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.86 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.28-4.17 (m, 1H), 3.89-3.71 (m, 3H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.55 (dd, 2H), 3.47-3.34 (m, 3H), 3.33-3.21 (m, 1H), 2.68-2.53 (m, 1H), 1.93-1.68 (m, 2H), 1.60-1.41 (m, 2H), 0.92 (dd, 2H), -0.06 (s, 9H).

Etapa F. {1-(1-[[6-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il]acetonitrilo (sal de trifluoroacetato: 4 TFA)

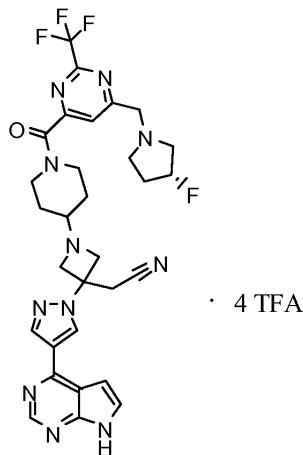
A una solución de {1-(1-[[6-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin-4-il)-3-[4-(7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il]acetonitrilo (0,030 g, 0,043 mmol, de la Etapa E) y trietilamina (0,015 mL, 0,11 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) a 0 °C se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,006 mL, 0,08 mmol). La reacción se dejó templar a temperatura ambiente inmediatamente después de la adición de cloruro de mesilo (MsCl). Cuando se confirmó que la la formación de mesilato se había completado, la solución de mesilato se añadió a una mezcla de pirrolidona (0,017 mL, 0,20 mmol, Aldrich) y unas pocas gotas de trietilamina en DCM (0,2 mL). La reacción de desplazamiento se calentó a 40 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió ácido trifluoroacético (1 mL). Después de mezclar durante 1 hora, los disolventes se retiraron in vacuo y se sustituyeron por metanol (1 mL) y etilenodiamina (0,2 mL). Después de mezclar durante 30 minutos, el producto se purificó mediante HPLC-MS preparativo (Waters SunFire C18, tamaño de partícula 5 µm, 30 x 100 mm, eluyendo con un gradiente de 5-23% MeCN en H₂O que contenía 0,1% TFA durante 12 minutos). Producción: 0,012 g (25%); LC-MS: 620.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.10 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.95 (d, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.77-4.66 (m, 3H), 4.02 (d, 1H), 3.95-3.15 (m, 8H), 3.12-2.99 (m, 1H), 2.31-2.03 (m, 6H), 1.77-1.51 (m, 2H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): δ -72.21 (s, 3F), -77.61 (s, 12F).

Example 377. {1-(1-[[6-[[[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il] carbonil]piperidin- 4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il]acetonitrilo (sal de trifluoroacetato: 4 TFA)



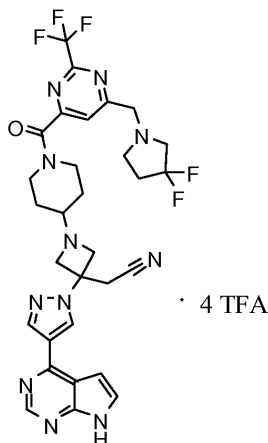
Preparado de la misma manera que en el Ejemplo 376, usando (3S)-fluoropirrolidina hidrocloreto (0,050 g, 0,40 mmol, Aldrich) y trietilamina de exceso en la Etapa F, y se calentó durante 24 horas a 40 °C. Producción: 0,012 g (26%); LC-MS: 638.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.05 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 5.50 (d, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.85 (d, 2H), 4.74-4.57 (m, 3H), 4.06-3.65 (m, 7H), 3.60-3.45 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 1H), 3.15-3.02 (m, 1H), 2.58-2.36 (m, 2H), 2.22 (d, 1H), 2.10 (d, 1H), 1.75-1.49 (m, 2H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): δ -72.24 (s, 3F), -77.59 (s, 12F), -175.45 (br, 1F).

Ejemplo 378. {1-(1-[[6-[[[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil]piperidin- 4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il]acetonitrilo (sal de trifluoroacetato: 4 TFA)



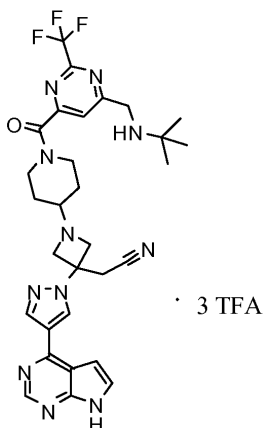
Preparado de la misma manera que en el Ejemplo 376, usando (3R)-3-fluoropirrolidina hidrocloreuro (0,025 g, 0,20 mmol, Oakwood). Producción: 0,012 g, (26%); LC-MS: 638.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.04 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 5.50 (d, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.84 (d, 2H), 4.74-4.54 (m, 3H), 4.07-3.62 (m, 7H), 3.59-3.44 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.15-3.03 (m, 1H), 2.58-2.37 (m, 2H), 2.21 (d, 1H), 2.09 (d, 1H), 1.75-1.49 (m, 2H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): δ -72.24 (s, 3F), -77.55 (s, 12F), -175.47 (br, 1F).

Ejemplo 379. {1-(1-{{6-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il}carbonil}piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (sal de trifluoroacetato: 4 TFA)



Preparado de la misma manera que en el Ejemplo 376, usando 3,3-difluoropirrolidina hidrocloreuro (0,050 g, 0,40 mmol, Matrix) y trietilamina de exceso en la Etapa F, y se calentó durante 24 horas a 40 °C. Producción: 0,012 g (25%); LC-MS: 656.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.07 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.95-4.87 (m, 2H), 4.76-4.62 (m, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.65-3.50 (m, 1H), 3.40-3.14 (m, 5H), 3.12-2.99 (m, 1H), 2.44 (tt, 2H), 2.10 (d, 1H), 1.62 (dddd, 2H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): δ -72.33 (s, 3F), -77.64 (s, 12F), -95.48 (tt, 2F).

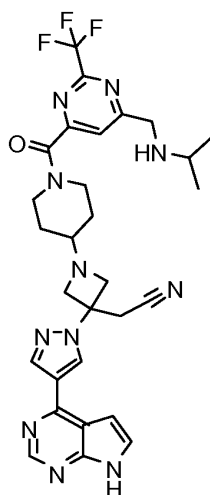
Ejemplo 380. {1-(1-{{6-[(tert-butilamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il} carbonil}piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (sal de trifluoroacetato: 3 TFA)



Preparado de la misma manera que en el Ejemplo 376, usando tert-butilamina (0,050 mL, 0,49 mmo, Aldrich) y trietilamina de exceso en la Etapa F, y se calentó durante 24 horas a 40 °C. Producción: 0,012 g (28%); LC-MS: 622.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.01 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.77 (d, 2H), 4.71-4.61 (m, 3H), 4.56 (d, 2H), 3.95 (br d, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.56-3.39 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.17-3.04 (m, 1H), 2.19 (br d, 1H), 2.07 (br d, 1H), 1.73-1.52 (m, 2H), 1.49 (s, 9H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): δ -72.02 (s, 3F), -77.47 (s, 9F).

Ejemplo 381. {1-(1-{{6-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il} carbonil}piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidín-3-il}acetonitrile

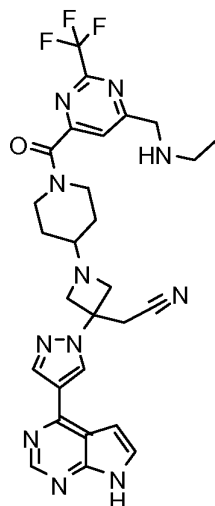
Ejemplo 382. {1-(1-[[6-[(isopropilamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il] carbonil}piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidin-3-il}acetonitrile



150

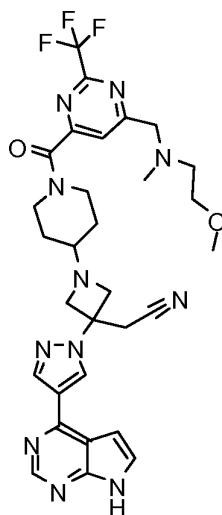
1.84-1.75 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.36-1.19 (m, 2H), 1.01 (d, 6H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ -69.46 (s, 3F).

Ejemplo 383. {1-(1-{[6-[(etilamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il] carbonil}piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il] azetidin-3-il}acetonitrilo



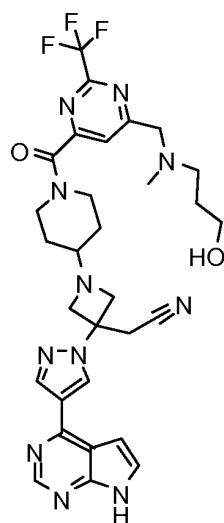
Preparado como en el método del Ejemplo 382, usando Etilenodiamina (0,10 mL, 1,8 mmol, Aldrich) y realizando la reacción de sustitución a temperatura ambiente durante 1 hora. Producción: 8,4 mg (47%); LC-MS: 594.2 (M+H) $^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.13 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.13-4.02 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.75 (dd, 2H), 3.62-3.46 (m, 5H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 3H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.37-1.18 (m, 2H), 1.04 (t, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ -69.45 (s, 3F).

Ejemplo 384. {1-(1-{[6-[(2-metoxietil)(metil)amino]metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo



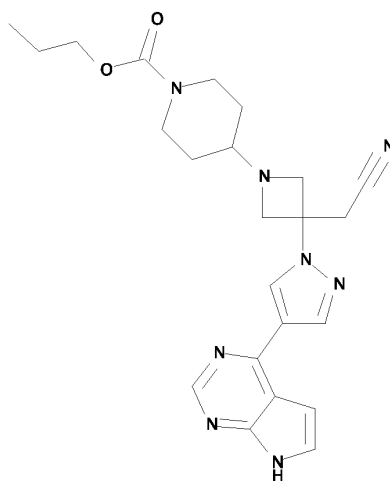
Preparado de la misma manera que en el Ejemplo 382, usando 2-metoxi-N-metiletaneamina (0,077 g, 0,86 mmol, Oakwood) y la sustitución se realizó en un vial sellado a 60 °C durante 7 horas. Producción: 0,07 g (26%); LC-MS: 638.3 (M+H) $^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD): δ 8.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.32-4.23 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.85-3.73 (m, 4H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.54 (t, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.27-3.17 (m, 1H), 2.71 (t, 2H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.52-1.38 (m, 2H). ^{19}F NMR (300 MHz, CD $_3$ OD): δ -72.34 (s, 3F).

Ejemplo 385. {1-(1-{[6-[(3-hidroxipropil)(metil)amino]metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo



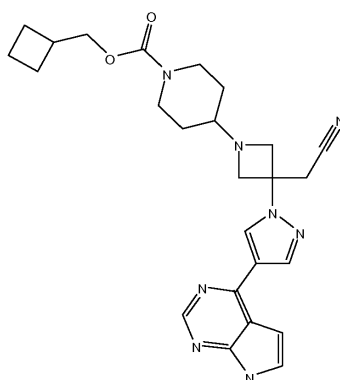
Preparado de la misma manera que en el Ejemplo 382, usando 3-(metilamino)propanol (0,038 g, 0,43 mmol, TCI America) y la sustitución se realizó a 40 °C durante 1 hora. Producción: 0,007 g (26%); LC-MS: 638.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.69 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.33-4.23 (m, 1H), 3.86-3.74 (m, 6H), 3.74-3.66 (m, 1H), 3.63 (t, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.38-3.18 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.59 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.75 (tt, 2H), 1.52-1.39 (m, 2H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): δ -71.88 (s, 3F).

Example 386. Propil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}piperidina-1-carboxilato



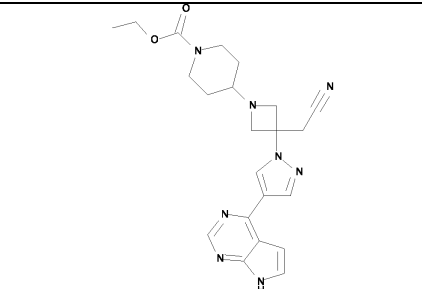
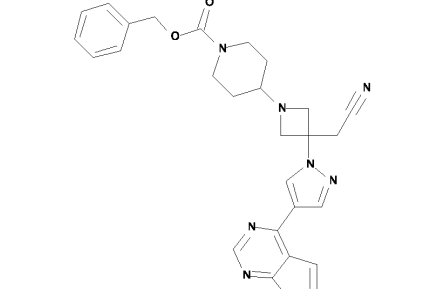
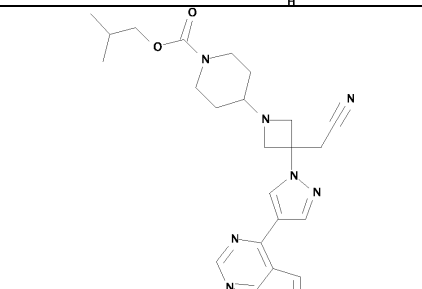
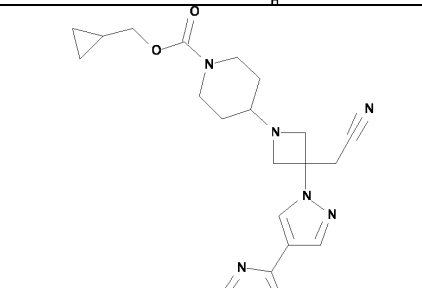
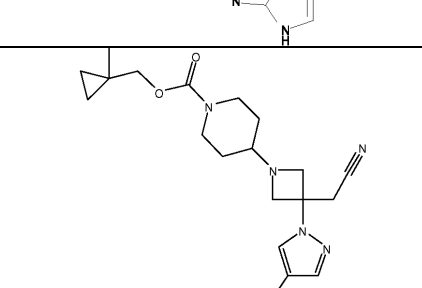
Una solución de {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil)ethoxi]metil}-7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo (0,010 g, 0,020 mmol) y clorurato de propilo (3,0 mL, 0,026 mmol) en cloruro de metileno (1 mL, 20 mmol) se mezcló durante 1,5 h. Se añadió TFA, 1 mL. Después de 1 hora, el disolvente se retiró mediante evaporación giratoria para dar un aceite. El aceite se disolvió en 1 mL MeOH y se añadieron 50 microL de etilendiamina. Después de 1 hora, la reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH 10) usando un Waters XBridge C18, tamaño de partícula 5 µm, 19x100mm; sistema de fase móvil: acuoso (0.1 % NH₄OH)/acetonitrilo; velocidad de flujo: 30 mL/min; gradiente de separación: 40-60% B en 5 min para dar 5.3 mg de sólido blanco (58%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.13 (1H, br); 8.83 (1H, s); 8.7 (1H, s); 8.42 (1H, s); 7.61 (1H, m); 7.05 (1H, m); 3.95 (2H, t); 3.75 (4H, m); 3.55 (4H, m); 3.0 (2H, br); 2.43 (1H, m); 1.65 (2H, m); 1.58 (2H, m); 1.15 (2H, m); 0.95 (3H, t). LCMS (M+1): 449.

Example 387. Ciclobutilmetil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidín-1-il}piperidina-1-carboxilato



A una solución de ciclobutilmetanol (11 μ L, 0,12 mmol) en cloruro de metileno (1 mL, 20 mmol) se añadió 2,02 M fosgeno en tolueno (0,045 mL, 0,091 mmol). Después de mezclar durante 2 horas, se añadieron {1-piperidin-4-il-3-[4-(7-{[2-(trimetilsilil) etoxi]metil}-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo (0,020 g, 0,040 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,040 mL, 0,23 mmol) y se mezcló durante la noche. El disolvente se retiró mediante evaporación giratoria para dar un aceite. El aceite después se disolvió en 1 mL metanol y se añadieron 100 microL de etilenodiamina. Después de 1 hora, la reacción se purificó mediante prep-HPLC (pH 10) usando un Waters XBridge C18, tamaño de partícula 5 μ m, 19x100mm; sistema de fase móvil: acuoso (0.1 % NH_4OH)/acetonitrilo; velocidad de flujo: 30 mL/min; gradiente de separación: 40-60% B en 5 min para dar 15 mg de sólido blanco. (78%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12.08 (1H, br); 8.75 (1H, s); 8.62 (1H, s); 8.35 (1H, s); 7.55 (1H, m); 7.0 (1H, m); 3.9 (2H, d); 3.65 (4H, m); 3.5 (4H, m); 2.9 (2H, br); 2.38 (1H, m); 1.91 (2H, m); 1.77 (2H, m); 1.61 (5H, m); 1.03 (2H, m). LCMS (M+1): 475.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante métodos análogos a los de los Ejemplos 386-387.

Ej.	Estructura	Nombre	MS (M+H)
388		etil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxilato	435
389		benzil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxilato	497
390		isobutil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxilato	463
391		ciclopropilmetil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxilato	461
392		(1-metilciclopropil)metil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxilato	475

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	MS (M+H)
393		2,4-difluorobenzil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxilato	533
394		3,4-difluorobenzil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxilato	533
395		3,5-difluorobenzil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxilato	533
396		ciclopentilmetil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxilato	547
397		ciclohexilmetil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxilato	561

Ej. N°	¹ H NMR
388	(DMSO): δ 8.8 (1H, s); 8.68 (1H, s); 8.4 (1H, s); 7.6 (1H, d); 7.02 (1H, d); 4.0 (2H, q); 3.75 (4H, m); 3.55 (4H, m); 2.95 (2H, m); 2.4 (1H, m); 1.62 (2H, m); 1.18 (3H, t); 1.1 (2H, m)
389	(DMSO): δ 12.08 (1H, br); 8.8 (1H, s); 8.68 (1H, s); 8.40 (1H, s); 7.6 (1H, d); 7.35 (5H, m); 7.02 (1H, d); 5.03 (2H, s); 3.75 (4H, m); 3.57 (4H, m); 3.0 (1H, m); 2.42 (2H, m); 1.6 (2H, m); 1.14 (2H, m)
394	(DMSO): δ 12.08 (1H, br); 8.78 (1H, s); 8.62 (1H, s); 8.37 (1H, s); 7.56 (1H, d); 7.39 (2H, m); 7.16 (1H, m); 7.0 (1H, d); 4.99 (2H, s); 3.7 (4H, m); 3.48 (4H, m); 2.98 (2H, br); 2.38 (1H, m); 1.6 (2H, m); 1.05 (2H, m)
395	(DMSO): δ 12.08 (1H, br); 8.78 (1H, s); 8.62 (1H, s); 8.38 (1H, s); 7.58 (1H, d); 7.13 (1H, m); 7.02 (2H, m); 7.0 (1H, d); 5.0 (2H, s); 3.7 (4H, m); 3.5 (4H, m); 2.98 (2H, br); 2.38 (1H, m); 1.6 (2H, m); 1.1 (2H, m)
396	(DMSO): δ 12.08 (1H, br); 8.77 (1H, s); 8.62 (1H, s); 8.37 (1H, s); 7.55 (1H, m); 7.0 (1H, m); 3.75 (2H, d); 3.65 (4H, m); 3.5 (4H, m); 2.95 (2H, br); 2.38 (1H, m); 2.05 (1H, m); 1.6 (4H, m); 1.46 (4H, m); 1.15 (2H, m); 1.03 (2H, m)
397	(DMSO): δ 12.08 (1H, br); 8.77 (1H, s); 8.62 (1H, s); 8.37 (1H, s); 7.55 (1H, m); 7.0 (1H, m); 3.75 (6H, m); 3.55 (4H, m); 2.95 (2H, br); 2.38 (1H, m); 1.67 (8H, m); 1.15 (5H, m); 0.95 (2H, m)

Ejemplo 398. Sales cristalinas de {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo

A. *Sal de glutarato*. Un matraz se cargó con {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo base libre (37,85 mg, 0,068 mmol, 1 eq.) y 2-propanol (0,6 mL). La mezcla de la reacción se agitó durante 15 minutos para dar una solución clara seguido de la adición de ácido glutárico (12,1 mg, 0,092 mmol, 1,34 eq., Aldrich, Cat G3407). La mezcla de la reacción se agitó durante aproximadamente 8 minutos para dar un lodo líquido grueso, y se agitó continuamente durante 5 horas. El sólido se recogió mediante filtración, lavó con heptano y secó para proporcionar sal de glutarato como un cristal blanquecino (39,9 mg, 85%, 1796-108):

La proporción estequiométrica de la base libre con el ácido glutárico se determinó mediante ¹H NMR como 1:1. La cristalinidad de la sal de glutarato se confirmó con XRPD. El termograma DSC mostró una endotermia de fusión, con una T_{aparición} inicial a 206,26 °C y T_{pico} a 207,63 °C. TGA mostró una pérdida de peso de 0,037% hasta aproximadamente 100 °C. La imagen SEM indicó que la sal de glutarato tenía una forma de cristal de tipo barra.

B. *Sal de citrato*. Un reactor se cargó con {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo base libre (30,97 mg, 0,056 mmol, 1 eq) y etanol (0,5 mL). A la solución clara se le añadió ácido cítrico (11,92 mg, 0,062 mmol, 1,1 equiv.). Después la mezcla de la reacción se agitó durante 60 minutos para dar un lodo líquido, el lodo líquido se calentó a aproximadamente 75 °C durante 80 minutos y se mezcló a temperatura ambiente durante 4 horas. El precipitado se recogió mediante filtración, lavó con heptano y secó bajo vacío durante la noche para proporcionar la sal de citrato (38,6 mg, 91,9%) como un sólido blanquecino.

La proporción estequiométrica de la base libre con el ácido cítrico se determinó mediante ¹H NMR como 1:1. La cristalinidad de la sal se confirmó con XRPD y se confirmó con DSC. TGA mostró una pérdida de peso de 0,57% hasta aproximadamente 100 °C. La imagen SEM indicó que la sal tenía una forma de cristal de tipo avión.

C. *Sal de benzoato*. A la solución {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo base libre (31,41 mg, 0,057 mmol, 1 eq) en 2-propanol (0,5 mL) se añadió ácido benzoico (16,54 mg, 0,135 mmol, 2,39 eq). La solución incolora se transformó en un lodo líquido después de mezclar durante 20 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se recogió mediante filtración, lavó con heptano (1,5 mL) y secó durante la noche bajo vacío para permitir la sal de benzoato (35 mg, 91,3%) como un sólido blanquecino.

La proporción estequiométrica de la base libre con el ácido benzoico se determinó mediante ¹H NMR como 1:1. La cristalinidad de la sal de benzoato se confirmó con XRPD. El termograma DSC mostró una endotermia de fusión. TGA mostró una pérdida de peso de 0,080% hasta aproximadamente 100 °C. La imagen SEM indicó que la sal de benzoato tenía una forma de cristal de tipo barra.

Usando procedimientos similares a los descritos anteriormente, las sales de maleato, salicilato, sacarina, camsilato y nicotinato de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo también resultaron ser buenas sales cristalinas.

Ejemplo 399. Composiciones farmacéuticas de sal de ácido adípico {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo

Se fabricaron cápsulas prototipo usando un proceso convencional de mezcla en seco. Las cápsulas prototipo iniciales se realizaron en una mezcla de 200 mg de peso, para cápsulas de 10 mg y 50 mg. Se seleccionó una formulación de celulosa microcristalina silicificada en base a los datos de fabricación, disolución y uniformidad de contenido obtenidos en los lotes de desarrollo. La sal de ácido adípico {1-{1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo ("sal de ácido adípico") podía formarse como en el Ejemplo 358. La composición de la formulación de cápsula prototipo de celulosa microcristalina silicificada está enumerada en las Tablas A y B más abajo.

Tabla A. Componentes y composición de Cápsula de 10 mg

Componente	Composición en mg/cápsula
Sal de ácido adípico	12,64*
Celulosa microcristalina silicificada**	187,36
Cápsula Tamaño 2 (blanca opaca)	--
Total	200,0
* El factor de conversión de sal es 0,7911	
** Compuesta por 98% celulosa microcristalina NF y 2% dióxido de silicio coloidal NF	

Tabla B. Componentes y composición de Cápsula de 50 mg

Componente	Composición en mg/cápsula
Sal de ácido adípico	63,20*
Celulosa microcristalina silicificada**	136,80
Cápsula Tamaño 2 (blanca opaca)	--
Total	200,0
* El factor de conversión de sal es 0,7911	
** Compuesta por 98% celulosa microcristalina NF y 2% dióxido de silicio coloidal NF	

Las fórmulas del lote para cápsulas de 10 mg y 50 mg se muestran en las Tablas C y D. Las cápsulas se hacen siguiendo las siguientes etapas:

1. La cantidad requerida de sal de ácido adípico y aproximadamente una cantidad igual de celulosa microcristalina silicificada (CMCS) se pre-mezclan.
2. La mezcla de la etapa 1 se pasa a través de una pantalla adecuada (por ejemplo, malla 40).
3. El resto de CMCS se criba a través de la misma pantalla usada en la etapa 2.
4. La CMCS cribada de la etapa 3 se mezcla con la mezcla de la etapa 2 en una mezcladora adecuada (por ejemplo, una mezcladora Turbula) durante aproximadamente 5 minutos.
5. La mezcla se llena en las cápsulas hasta el peso adecuado de relleno.

Tabla C. Fórmula de lote para mezcla de 225 mg para Cápsulas de 10 mg

Componente	g/lote
Sal de ácido adípico	15,80
Celulosa microcristalina silicificada	209,20
Cápsula Tamaño 2 (blanca opaca)	--
Total	225,0

Tabla D. Fórmula de lote para mezcla de 936 mg para Cápsulas de 50 mg

Componente	g/lote
Sal de ácido adípico	328,66
Celulosa microcristalina silicificada**	607,34
Cápsula Tamaño 2 (blanca opaca)	--
Total	963,0

Ejemplo A. Ensayo de quinasa JAK *in vitro*

Los compuestos aquí presentados se probaron para actividad inhibidora de dianas JAK de acuerdo con el siguiente ensayo *in vitro* descrito en Park et al., *Analytical Biochemistry* 1999, 269, 94-104. Los dominios catalíticos de JAK1 humano (a.a 837-1142), Jak2 (a.a 828-1132) y Jak3 (a.a. 781-1124) con una etiqueta His terminal N se expresaron usando baculovirus en células de insecto y se purificaron. La actividad catalítica de JAK1, JAK2 o JAK3 se evaluó midiendo la fosforilación de un péptido biotinilado. El péptido fosforilado se detectó mediante fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (FHRT). IC₅₀ de compuestos se midieron para cada quinasa en las reacciones de 40 microL que contienen la enzima, ATP y 500 nM péptido en 50 mM tampón Tris (pH 7,8) con 100 mM NaCl, 5 mM DTT y 0,1 mg/mL (0,01%) BSA. Para las mediciones de 1 mM IC₅₀, la concentración ATP en las reacciones fuer 1mM. Las reacciones se realizaron a temperatura ambiente durante 1 hora y después se pararon con 20 µL 45 EDTA, 300 nM SA-APC, 6 nM Eu-Py20 en tampón de ensayo (Perkin Elmer, Boston, MA). En enlace con el anticuerpo etiquetado Europium tuvo lugar durante 40 minutos y la señal FHRT se midió en un lector con placa Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA). Véase la Tabla 1 para los datos relacionados con los compuestos de la invención.

Tabla 1. Datos IC₅₀ para ensayo de enzima JAK (medido a 1 mM ATP)

Ejemplo	JAK1 IC ₅₀ (NM) ¹	JAK2 IC ₅₀ (NM) ²	Proporción IC ₅₀ JAK1/JAK2
1	+	++++	24,5
2	+	+++	12,3
3	+	++	11,0
4	++	+++	10,2
5	+	++	12,0
6	+	++	14,3
7	+	+	10,8
8	++	+++	11,0
9	+	++	3,2
10	++	++	4,4
11	++	++	7,2
12	+++	++++	5,2
13	+	++	5,3

(continuación)

	Ejemplo	JAK1 IC₅₀ (NM)¹	JAK2 IC₅₀ (NM)²	Proporción IC₅₀ JAK1/JAK2
5	14	++	++	3,2
	15	++	++	5,3
	16	++	++	2,5
10	17	+++	+++	2,6
	18	++	+++	8,8
	19	+	+	3,8
15	20	+	+	4,2
	21	++	++	3,2
	22	++	++	3,2
20	23	+	++	6,7
	24	+	+	6,6
	25	+	++	5,8
25	26	+	+	3,3
	27	++	+++	5,1
	28	+	+	8,5
	29	+	+	7,2
30	30	+	+	2,8
	31	+	+	1,9
	32	+	++	4,4
35	33	+	+	0,5
	34	++	++	6,0
	35	+	++	6,9
40	36	+	+	2,3
	37	+	+	2,1
	38	+	+	5,7
45	39	+	+	3,2
	40	+	+	4,8
	41	+	+	4,9
	42	+	+	6,7
50	43	+	++	5,0
	44	+	+	2,9
	45	+	++	3,1
55	46	+	++	6,3
	47	+	+	3,7
	48	+	++	6,5
60	49	+	+	6,5
	50	+	+	6,9
	51	+	+	6,3
65	52	++	+++	4,4

(continuación)

	Ejemplo	JAK1 IC₅₀ (NM)¹	JAK2 IC₅₀ (NM)²	Proporción IC₅₀ JAK1/JAK2
5	53	+	++	9,4
	54	++	+++	9,1
	55	+	++	7,5
10	56	+	+	8,8
	57	++++	++++	3,3
	58	+	++	5,0
15	59	+	+	4,6
	60	+	+	1,8
	61	++	++	4,2
20	62	++	+++	6,6
	63	+	++	6,1
	64	+	+	2,7
25	65	+	++	4,3
	66	++	+++	6,2
	67	+	+	4,7
	68	++	++	5,3
30	69	++	++	5,3
	70	+	+	3,8
	71	+++	+++	4,4
35	72	+	+	6,6
	73	+	+	4,2
	74	+	++	3,8
40	75	+	+	3,4
	76	+	+	5,5
	77	+	+	5,5
	78	+	++	5,4
45	79	+	+	3,9
	80	+	+	4,1
	81	+	+	4,2
50	82	+	+	5,3
	83	+	++	5,8
	84	+	++	6,5
55	85	++	++++	15,9
	86	+	+++	19,4
	87	+	+	0,3
60	88	++	+	0,9
	89	+	+	2,6
	90	+	+	1,5
65	91	+	+	1,7

(continuación)

	Ejemplo	JAK1 IC₅₀ (NM)¹	JAK2 IC₅₀ (NM)²	Proporción IC₅₀ JAK1/JAK2
5	92	+	+	2,8
	93	+	+	1,5
	94	++	++	1,0
10	95	+	+	2,7
	96	+	+	0,5
	97	++	++	2,2
15	98	++	+++	3,7
	99	++	++	5,6
	100	++	+++	6,6
20	101	++	++++	8,3
	102	++	++	4,2
	103	++	++	2,5
25	104	++	++	6,3
	105	++	++++	7,2
	106	++	++	4,2
	107	++	+++	4,1
30	108	++	++	1,4
	109	+++	++	1,1
	110	++	++	1,6
35	111	++	++	2,6
	112	++	+++	8,2
	113	+++	+++	4,2
40	114	++	++	1,5
	115	+	++	15,7
	116	+	++	10,6
45	117	+	++	10,0
	118	+	++	21,5
	119	+	++	14,0
50	120	+	+	2,1
	121	+	+	3,8
	122	++	++	2,5
55	123	+	+	3,8
	124	+	+	8,4
	125	+	++	8,1
	126	+	++	6,3
60	127	++	++	4,3
	128	+	++	3,5
	129	+	+	7,9
65	130	+	+	7,1

(continuación)

Ejemplo	JAK1 IC ₅₀ (NM) ¹	JAK2 IC ₅₀ (NM) ²	Proporción IC ₅₀ JAK1/JAK2
131	+	++	8,1
132	+	+	5,8
133	+	++	7,9
134	+	++	6,7
135	+	++	7,1
136	++	++++	5,6
137	+++	++++	6,0
138	+	+	13,9
139	+	+	4,4
140	++	++	5,4
141	+	+	6,2
142	+	+	7,4
143	++	++	3,5
144	++	++	3,9
145	++	++	3,6
146	++	++	5,8
147	+	+	6,1
148	+	+	5,7
149	+	++	5,0
150	+	+	7,0
151	++	+++	5,8
152	++	++	4,0
153	+++	++	1,2
154	+	++	22,0
155	++	+++	12,2
156	+	++	11,2
157	+	+++	14,8
158	+	++	12,0
159	+	++	15,0
160	+	++	12,1
161	+	++	12,1
162	+	++	13,6
163	+	++	12,0
164	+	++	13,3
165	++	+++	10,4
166	+	+	5,5
167	+	+	2,0
168	+	+	2,6

(continuación)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Ejemplo	JAK1 IC₅₀ (NM)¹	JAK2 IC₅₀ (NM)²	Proporción IC₅₀ JAK1/JAK2
169	+	++	5,5
170	+	++	6,9
171	+	++	7,5
172	++	++	4,2
173	++	++	5,7
174	+	+	7,1
175	+	+	3,6
176	+	+	5,1
177	+	+	8,5
178	+	+	6,5
179	++	+++	3,8
180	+	++	4,0
181	+	++	4,9
182	++	++	3,7
183	+	+	3,8
184	+	+	3,9
185	+	++	9,5
186	+	++	5,5
187	+	++	8,8
188	++	++	2,3
189	++	++	3,5
190	+++	+++	2,1
191	+++	++	1,4
192	++	++	3,0
193	+	+	0,5
194	+	+	2,2
195	+++	+++	3,2
196	++	+++	9,9
197	++	++	3,2
198	+	++	4,4
199	+	++	10,0
200	+	++	6,7
201	++	++	3,6
202	+	++	6,4
203	++	+++	8,6
204	+	++	4,0
205	++	++	4,4
206	+	+	1,6
207	+	+	2,5
208	+	++	4,8

(continuación)

	Ejemplo	JAK1 IC₅₀ (NM)¹	JAK2 IC₅₀ (NM)²	Proporción IC₅₀ JAK1/JAK2
5	209	+	++	19,0
	210	+	+	4,3
10	211	++	++	5,0
	212	++	+++	7,8
	213	+	++	9,7
15	214	++	++	2,5
	215	+	++	5,7
	216	++	++	4,0
20	217	++	++	5,8
	218	+++	+++	2,6
	219	++	++	2,4
25	220	++	+++	4,4
	221	++	++	1,3
	222	++	++	2,4
30	223	++	++	5,9
	224	+++	+++	2,4
	225	+	++	3,8
	226	++	++	1,9
35	227	+	+	7,9
	228	+	+	3,9
	229	++	+++	6,4
40	230	++	++++	9,3
	231	++	+++	5,1
	232	++	+	0,7
45	233	+++	+++	2,2
	234	+	++	4,2
	235	++	++	2,5
50	236	+	+	5,5
	237	++	++	2,3
	238	+	++	6,8
55	239	++	++	2,3
	240	+	++	8,7
	241	+	+	3,8
	242	+	++	8,3
60	243	+++	++++	6,4
	244	++	++	1,8
	245	++	++	1,5
65	246	+	++	7,5
	247	+	+	5,1

(continuación)

	Ejemplo	JAK1 IC₅₀ (NM)¹	JAK2 IC₅₀ (NM)²	Proporción IC₅₀ JAK1/JAK2
5	248	+++	++++	5,2
	249	++	++	2,1
	250	+	++	4,7
10	251	+	+	4,9
	252	++	++	2,3
	253	+	+	5,8
15	254	+	++	3,8
	255	++	++	3,2
	256	+	++	8,2
20	257	++	++	4,4
	258	+	+	5,0
	259	+	+	4,6
25	260	+	++	7,1
	261	++	++++	20,8
	262	++	+++	7,4
30	263	+	+++	12,2
	264	++	+++	9,5
	265	++	+++	6,6
	266	++	+++	6,6
35	267	++	+++	6,6
	268	++	++	3,1
	269	+	++	5,0
40	270	+	+	6,1
	271	+	++	7,8
	272	++	++	6,5
45	273	+	+	4,4
	274	+	++	9,0
	275	++	++	3,1
50	276	+	+	4,0
	277	+	++	9,8
	278	+	+	5,6
55	279	+	+	4,1
	280	+	+	7,5
	281	+	++	10,0
	282	++	++	3,4
60	283	+	+++	35,6
	284	+	++	5,8
	285	++	++	5,7
65	286	+	++	13,1
	287	++	+++	6,7

(continuación)

	Ejemplo	JAK1 IC₅₀ (NM)¹	JAK2 IC₅₀ (NM)²	Proporción IC₅₀ JAK1/JAK2
5	288	+	+	9,0
	289	+	++	14,0
10	290	+++	++++	3,9
	291	+	+++	20,3
	292	+	++	9,1
	293	+	++	3,4
15	294	++	++++	21,4
	295	++	++	5,1
	296	+	++	4,6
20	297	+	+	10,0
	298	+++	+++	2,8
	299	+++	++++	6,6
25	300	++	++++	11,7
	301	+++	+++	3,3
	302	+++	++++	6,5
30	303	+	+++	19,7
	304	+	++	10,3
	305	+	+++	16,0
35	306	++	++	3,5
	307	++	+++	8,8
	308	+	+++	10,4
	309	++	++	5,3
40	310	+	++	9,0
	311	++	++++	11,1
	312	++	+++	5,3
45	313	+	++	14,3
	314	+	++	11,0
	315	++	+++	16,2
50	316	+	++	9,5
	317	+	++	4,5
	318	++	++	4,7
55	319	+	++	4,0
	320	+	++	2,8
	321	+	++	3,0
60	322	+	+	4,7
	323	+	+	5,0
	324	+	++	5,6
	325	++	+++	4,3
65	326	++	++	1,7

(continuación)

	Ejemplo	JAK1 IC₅₀ (NM)¹	JAK2 IC₅₀ (NM)²	Proporción IC₅₀ JAK1/JAK2
5	327	++	+++	4,1
	328	+	++	12,9
10	329	++	+++	4,5
	330	+	++	6,7
	331	+	++	10,8
15	332	+	+++	19,3
	333	++	+++	8,8
	334	+++	++++	4,3
20	335	+	+	2,4
	336	+	+	2,9
	337	++	++	6,0
	338	++	+++	7,4
25	339	++	++	4,1
	340	+++	++	1,4
	341	++	+++	3,2
30	342	+	++	5,7
	343	++	+++	5,5
	344	+	+++	18,9
35	345	++	+++	11,9
	346	+	++	5,9
	347	++	++	2,7
40	348	+	++	3,2
	349	+++	+++	3,3
	350	++	++++	15,0
45	351	+	++	3,8
	352	+	++	18,8
	353	++	++	5,0
	354	++	++	2,1
50	355	+	+	3,1
	356	++	+++	5,8
	357	+	++	3,8
55	358	+	+++	49,2
	359	+	++++	59,2
	360	+	++++	56,4
60	361	+	+++	20,9
	362	+	+++	22,4
	363	+	+++	32,9
	364	+	+++	37,8
65	365	+	++	15,5

(continuación)

Ejemplo	JAK1 IC ₅₀ (NM) ¹	JAK2 IC ₅₀ (NM) ²	Proporción IC ₅₀ JAK1/JAK2
366	+	++	68,4
367	+	++	33,8
368	+	++	54,2
369	+	++++	43,8
370	+	+++	55
371	+	+++	65,3
372	+	++	67,3
373	+	++	36,8
374	+	++	50
375	+	++	12,7
376	+	++	69,2
377	+	++	35,7
378	+	++	32,7
379	+	+++	36,9
380	+	++	15,9
381	+	++	20
382	+	++	26,7
383	+	++	30,5
384	+	+++	29,6
385	+	+++	28,9
386	+	++	7,7
387	+	++	9,7
388	++	++	7,6
389	+	++	6,5
390	+	++	8,3
391	++	+++	10,6
392	++	++	5,6
393	+	++	7,1
394	++	+++	11,1
395	+	+++	24,4
396	+	++	7,1
397	+	++	21,7
¹ Para JAK1: 5 nm o menos (+); > 5 nM a 20 nM (++); > 20 nM a 30 nM (+++); y > 30 nM (++++) ² Para JAK2: 10 nm o menos (+); > 10 nM a 50 nM (++); > 50 nM a 100 nM (+++); y > 1000 nM (++++) 			

Ejemplo B: Ensayos celulares

Las líneas de células cancerígenas dependientes de citoquinas y por lo tanto de transducción de señal JAK/STAT, para su crecimiento, pueden colocarse en placas con 6000 células por pozo (formato de placa con 96 pozos) en RPMI 1640, 10% SFB y 1 nG/mL de citoquina apropiada. Los compuestos pueden añadirse a las células

en DMSO/medio (concentración final 0,2% DMSO) e incubarse durante 72 horas a 37 °C, 5% CO₂. El efecto del compuesto en la viabilidad celular se evalúa usando el ensayo de viabilidad celular luminiscentes CellTiter (Promega) seguido de cuantificación con TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA). Los efectos potenciales desviados de los compuestos se miden en paralelo usando una línea celular activada no-JAK con la misma lectura de ensayo.

5 Todos los experimentos se realizan típicamente por duplicado.

Las líneas celulares anteriores también pueden usarse para examinar los efectos de compuestos en la fosforilización de quinasas JAK o sustratos potenciales corriente abajo tales como proteínas STAT, Akt, Shp2 o Erk. Estos experimentos pueden realizarse usando una privación de citoquinas durante la noche, seguida de una breve pre-incubación con compuesto (2 horas o menos) y estimulación de citoquina de aproximadamente 1 hora o menos. Después, las proteínas se extraen de las células y se analizan mediante técnicas familiares para aquellos expertos en la técnica que incluyen Western blot o ELISA usando anticuerpos que pueden diferenciarse entre fosforilados y proteína total. Estos experimentos pueden utilizar células normales o cancerígenas para investigar la actividad de compuestos en biología de supervivencia de célula tumoral o en mediadores de enfermedad inflamatoria. Por ejemplo, con respecto a lo último, citoquinas tales como IL-6, IL-12, IL-23 o IFN pueden usarse para estimular la activación de JAK dando como resultado la fosforilación de proteínas STAT y potencialmente perfiles transcripcionales (evaluados por selección o tecnología qPCR) o producción y/o secreción de proteínas, tales como IL17. La habilidad de los compuestos para inhibir estos efectos mediados por citoquina pueden medirse usando técnicas comunes para aquellos expertos en la técnica.

Los compuestos del presente documento también pueden probarse en modelos celulares diseñados para evaluar su potencia y actividad contra JAKs mutantes, por ejemplo, la mutación JAK2V617F encontrada en trastornos mieloproliferativos. Estos experimentos a menudo utilizan células dependientes de citoquina de linaje hematológico (por ejemplo, BaF/3) en las que las quinasas JAK de tipo salvaje o mutante se expresan ectópicamente (James, C., et al., Nature 434:1144-1148; Staerk, J., et al., JBC 280:41893-41899). Las variables de interés incluyen los efectos de compuestos en la supervivencia celular, proliferación, y proteínas JAK, STAT, Akt o Erk fosforiladas.

Ciertos compuestos del presente documento pueden evaluarse para su actividad inhibiendo proliferación de célula T. Tal ensayo pueden considerarse una proliferación impulsada por una segunda citoquina (esto es, JAK) y también un ensayo simplista de supresión inmune o supresión de activación inmune. Lo siguiente es un breve resumen de cómo puede realizarse tal experimento. Se preparan células mononucleares de sangre periférica (CMSP) de sangre humana total usando un método de separación Ficoll Hypaque y pueden obtenerse células T (fracción 2000) de CMSP mediante elutriación. Las células T humanas recién aisladas pueden mantenerse en medio de cultivo (RPMI 1640 complementado con 10% suero fetal bovino, 100 U/ml penicilina, 100 µg/ml estreptomicina) a una densidad de 2×10^6 células/ml a 37 °C hasta 2 días. Para análisis de proliferación de célula estimulada por IL-2, las células T se tratan primero con Fitohemaglutinina (PHA) en una concentración final de 10 µg/mL durante 72 horas. Después de lavar una vez con PBS, se colocan 6000 células/pozo en placas con 96 pozos y se tratan con compuestos en diferentes concentraciones en el medio de cultivo en presencia de 100 U/ml IL-2 humano (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Israel). Las placas se incuban a 37 °C durante 72 horas y el índice de proliferación se evalúa usando reactivos luminiscentes CellTiter-Glo siguiendo el protocolo sugerido por el fabricante (Promega; Madison, WI).

Ejemplo C: Eficacia anti-tumoral *in vivo*

Los compuestos del presente documento pueden evaluarse en modelos de xenoinjertos tumorales en ratones inmunes comprometidos. Por ejemplo, una variante tumorigénica de la línea celular plasmacitoma INA-6 puede usarse para inocular ratones SCID subcutáneamente (Burger, R., et al., Hematol J. 2:42-53, 2001). Los animales que tienen tumor pueden después distribuirse al azar en grupos de tratamiento con fármaco o con vehículo y pueden administrarse diferentes dosis de compuestos mediante cualquiera de las rutas habituales que incluyen oral, i.p., o infusión continua usando bombas implantables. El crecimiento del tumor se sigue según avanza el tiempo usando calibradores. Además, las muestras de tumor pueden cosecharse en cualquier momento después del inicio del tratamiento para análisis como se ha descrito anteriormente (Ejemplo B) para evaluar los efectos del compuesto en actividad de JAK y rutas de señalización corriente abajo. Además, la selección de los compuestos puede evaluarse usando modelos de xenoinjertos tumorales que se activan por otras quinasas conocidas (por ejemplo, Bcr-Abl) tal como modelo de tumor K562.

Ejemplo D: Prueba de respuesta a hipersensibilidad retardada por contacto con piel murina

Los compuestos del presente documento pueden probarse para sus eficacias (de inhibir dianas JAK) en el modelo de prueba de hipersensibilidad retardada murina activada por célula T. La repuesta a hipersensibilidad retardada (HSR) por contacto con piel murina se considera un modelo válido de dermatitis clínica por contacto y otros trastornos inmunes mediados por linfocito T de la piel, tales como psoriasis (Immunol Today, 1998 Enero; 19(1):37-44). HSR murina comparte múltiples características con psoriasis, incluyen el infiltrado inmune, el aumento acompañantes en citoquinas inflamatorias e hiperproliferación de queratinocitos. Además, muchas clases de agentes

que son eficaces en el tratamiento de psoriasis en la clínica son también inhibidores efectivos de la respuesta HSR en ratones (Agents Actions, 1993 Enero; 38(1-2):116-21).

El día 0 y 1, los ratones Balb/c se sensibilizan con una aplicación tópica en su abdomen afeitada con el antígeno 2,4-dinitrilo-fluorobenceno (DNFB). El día 5, se mide el grosor de la oreja usando un micrómetro de ingeniero. Esta medición se registra y se usa como referencia. Las dos orejas del animal se desafían después mediante una aplicación tópica de DNFB en un total de 20 µL (10 µL en la aurícula interna y 10 µL en la aurícula externa) en una concentración de 0,2%. De veinticuatro a setenta y dos horas después del desafío, las orejas se vuelven a medir. El tratamiento con los compuestos de la prueba se da a lo largo de las fases de sensibilización y desafío (día 1 a día 7) o antes y a lo largo de la fase de desafío (normalmente desde la tarde del día 4 al día 7). El tratamiento de los compuestos de la prueba (en concentraciones diferentes) se administra sistémicamente o tópicamente (aplicación tópica del tratamiento a las orejas). Las eficacias de los compuestos de la prueba están indicadas por una reducción en la inflamación de las orejas en comparación con la situación sin el tratamiento. Los compuestos que provocan una reducción del 20% o más se consideraron eficaces. En algunos experimentos, los ratones fueron desafiados pero no sensibilizados (control negativo).

El efecto inhibitor (activación inhibitoria de las rutas JAK-STAT) de los compuestos de la prueba pueden confirmarse mediante análisis inmunohistoquímico. La activación de las rutas JAK-STAT da como resultado la formación y translocación de factores funcionales de transcripción. Además, el influjo de células inmunes y la mayor proliferación de queratinocitos deberían también proporcionar cambios únicos en el perfil de expresión en la oreja que pueden investigarse y cuantificarse. Las secciones de la oreja fijadas en formalina y unidas a parafina (cosechadas después de la fase de desafío en el modelo DTH) se someten a análisis inmunohistoquímico usando un anticuerpo que específicamente interactúa con STAT3 fosforilado (clon 58E12, Cell Signaling Technologies). Las orejas de los ratones se tratan con los compuestos de la prueba, vehículo, o dexametasona (un tratamiento clínicamente eficaz para psoriasis), os in ningún tratamiento, en el modelo DTH para comparaciones. Los compuestos de la prueba y la dexametasona pueden reducir el número de células que se infiltran. La administración sistemática y tópica de los compuestos de la prueba puede producir efectos inhibidores, esto es, reducción en el número de células que se infiltran e inhibición de los cambios transcripcionales.

Ejemplo E. Actividad antiinflamatoria *in vivo*

Los compuestos del presente documento pueden evaluarse en modelos roedores o no roedores para replicar una respuesta de inflamación sencilla o compleja. Por ejemplo, pueden usarse modelos roedores de artritis para evaluar el potencial terapéutico de compuestos dosificados preventivamente o terapéuticamente. Estos modelos incluyen, aunque no se limitan a, artritis inducida por colágeno de ratón o rata, artritis inducida por adyuvante de rata y artritis inducida por anticuerpo de colágeno. Las enfermedades autoinmunes incluyen, aunque no se limitan a, esclerosis múltiple, diabetes mellitus tipo I, uveoretinitis, tiroiditis, miastenia grave, nefropatías de inmunoglobulina, miocarditis, sensibilización de las vías respiratorias (asma), lupus o colitis pueden también usarse para evaluar el potencial terapéutico de compuestos de la presente invención. Estos modelos están bien establecidos en la comunidad de búsqueda y son familiares para aquellos expertos en la técnica (Current Protocol in Immunology, 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 animales para el tratamiento de ojo seco, uveítis y conjuntivitis

Los agentes pueden evaluarse en uno o más modelos pre-clínicos de ojo seco conocidos para aquellos expertos en la técnica que incluye, aunque no se limitan a, concavalina A de conejo (ConA), modelo de glándula lagrimal, el modelo de ratón con escopolamina (subcutánea o transdérmica), el modelo de glándula lagrimal de ratón Botulinum o cualquiera de un número de modelos auto-inmunes de roedor espontáneo que dan como resultado disfunción de la glándula lagrimal (por ejemplo, NOD-SCID, MRL/lpr o NZB/NZW) (Barabino et al., Experimental Eye Research 2004, 79, 613-621 y Schrader et al., Development Optomology, Karger 2008, 41-298-312, cada uno de los cuales se incorpora en la presente por referencia en su totalidad). Las variables de interés en estos modelos pueden incluir histopatología de las glándulas oculares y ojo (córnea, etc.) y posiblemente el test clásico de Schirmer o versiones modificadas del mismo (Barabino et al.) que miden la producción de lágrimas. La actividad puede evaluarse dosificando por medio de múltiples rutas de administración (por ejemplo, sistémica o tópica) que puede empezar antes o después de que exista una enfermedad medible.

Los agentes pueden evaluarse en uno o más modelos pre-clínicos de uveítis conocidos para aquellos expertos en la técnica. Estos incluyen, aunque no se limitan a, modelos de uveítis autoinmune experimental (UAE) y uveítis inducida por endotoxina (UIE). Los experimentos con UAE pueden realizarse en el conejo, rata o ratón y pueden implicar inmunización pasiva o activa. Por ejemplo, puede usarse cualquier número de antígenos de retina para sensibilizar animales para un inmunógeno relevante después del cual los animales pueden desafiarse ocularmente con el mismo antígeno. El modelo de UIE es más grave e implica administración local o sistémica de lipopolisacárido en dosis sub-letales. Las variables de interés para UIE y UAE pueden incluir examen fundoscópico e histopatología entre otros. Estos modelos están revisados por Smith et al. (Immunology and Cell Biology 1998, 76,

497-512 que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad). La actividad se evalúa dosificando por medio de múltiples rutas de administración (por ejemplo, sistémica o tópica) que pueden ser antes o después de que exista una enfermedad medible. Algunos modelos enumerados anteriormente pueden también desarrollar escleritis/epiescleritis, coroiditis, ciclitis o iritis y son por lo tanto útiles en la investigación de actividad potencial de compuestos para el tratamiento terapéutico de estas enfermedades.

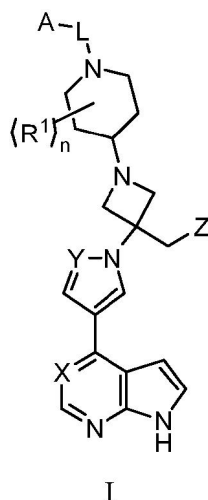
Los agentes también pueden evaluarse en uno o más modelos pre-clínicos de conjuntivitis conocidos por aquellos expertos en la técnica. Estos incluyen, aunque no se limitan a, modelos roedores utilizando cedeo de Guinea, rata o ratón. Los modelos de cerdo de Guinea incluyen aquellos que utilizan inmunización activa o pasiva y/o protocolos de desafío inmune con antígenos tales como ovalbúmina o ambrosía (revistado en Groneberg, D. A. et al, Allergy 2003, 58, 1101-1113 que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad). Los modelos de ratas y ratones son similares en el diseño general a los del cedeo de Guinea (también revisado por Groneberg). La actividad puede evaluarse dosificando por medio de múltiples rutas de administración (por ejemplo, sistémica o tópica) que puede empezar antes o después de que exista una enfermedad medible. Las variables de interés para tales estudios incluyen, por ejemplo, análisis histológico, inmunológico, bioquímico o molecular de tejidos oculares como la conjuntiva.

Ejemplo G: Protección in vivo de huesos

Los compuestos pueden evaluarse en varios modelos pre-clínicos de osteopenia, osteoporosis, o reabsorción ósea conocidos para aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden usarse roedores ovariectomizados para evaluar la habilidad de los compuestos para afectar a señales y marcadores de remodelación y/o densidad ósea (W.S.S. Jee y W. Yao, J. Musculoskel. Nueron. Interact., 2001, 1(3), 193-207 que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad). Alternativamente, la densidad y arquitectura ósea pueden evaluarse en roedores tratados con control o compuesto en modelos de osteopenia inducida por terapia (por ejemplo, glucocorticoide) (Yao, et al. Arthritis and Rheumatism, 2008, 58(6), 3485-3497; e id. 58(11), 1674-1686, ambas de las cuales se incorporan en la presente por referencia en su totalidad). Además, los efectos de compuestos en reabsorción y densidad ósea pueden evaluarse en los modelos de roedores de artritis señalados anteriormente (Ejemplo E). Las variables de interés para estos modelos pueden variar pero con frecuencia incluyen evaluaciones histológicas y radiológicas así como inmunohistología y marcadores bioquímicos apropiados de remodelación ósea.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un inhibidor de EGFR para su uso en el tratamiento del cáncer; en donde:

X es N o CR²;

Y es N o CR³;

Z es H, ciano, halo, C₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ haloalquilo;

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

A es C₁₋₆ alquilo, C₃₋₁₄ cicloalquilo, C₂₋₁₃ heterocicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo o C₁₋₁₄ heteroarilo; en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₁₄ cicloalquilo, C₂₋₁₃ heterocicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo y C₁₋₁₄ heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos R⁵ independientemente seleccionados,

Cada R¹ es, independientemente C₁₋₄ alquilo, hidroxilo, C₁₋₄ alcoxi, fluoro, hidroxil-C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alquilo; o dos grupos R¹ juntos forman un puente de 2 o 3 carbonos o un puente de fórmula -CH₂-O-CH₂;

R² es H, halo, hidroxilo, ciano, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalcoxi o C₁₋₄ alcoxi;

R³ es H, ciano, nitro, halo, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₃₋₇ cicloalquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, di-C₁₋₆-alquilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilo, carbamilo, C₁₋₆ alquilcarbamilo, di-C₁₋₆ alquilcarbamilo, caboxi, C₁₋₆ alquilocarbonilo o C₁₋₆ alcocicarbonilo;

cada R⁴ es independientemente H o C₁₋₄ alquilo; o dos grupos R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo con 3, 4, 5 o 6 miembros;

R^{4a} es H o C₁₋₄ alquilo;

cada R^{4b} es, independientemente, H o C₁₋₄ alquilo; o

dos grupos R^{4b}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forma un anillo cicloalquilo con 3, 4, 5 o 6 miembros;

cada R⁵ es, independientemente, halo, ciano, nitro, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, halosulfonilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroarilo, C₁₋₁₀ heteroaril-C₁₋₃ alquilo, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^d, S(O)₂R^b o S(O)₂NR^cR^d; en donde el C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroarilo, y C₁₋₁₀ heteroaril-C₁₋₃ alquilo están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R⁶ independientemente seleccionados;

cada R⁶ es, independientemente, halo, ciano, nitro, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, halosulfonilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroarilo, C₁₋₁₀ heteroaril-C₁₋₃ alquilo, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{e1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{d1} o S(O)₂NR^{c1}R^{d1}; en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroarilo y C₁₋₁₀ heteroaril-C₁₋₃ alquilo están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R^h independientemente seleccionados;

cada R^a, R^b, R^c y R^d es, independientemente, H, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₀

cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroarilo, o C₁₋₁₀ heteroaril-C₁₋₃ alquilo; en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroarilo, y C₁₋₁₀ heteroaril-C₁₋₃ alquilo están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R^g independientemente seleccionados;

o cualquier R^e y R^d junto con el átomo N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o un grupo heteroarilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, amino, C₁₋₆ alquiloamino, di-C₁₋₆ alquiloamino, tio, C₁₋₆ alquilotio, C₁₋₆ alquilosulfinilo, C₁₋₆ alquilosulfonilo, carbamilo, C₁₋₆ alquilocarbamilo, di-C₁₋₆ alquilocarbamilo, carboxi, C₁₋₆ alquilocarbonilo, y C₁₋₆ alcoxicarbonilo;

cada R^e es, independientemente, H, C₁₋₆ alquilo, CN, hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilosulfinilo, carboxi, C₁₋₆ alquilocarbonilo, aminosulfinilo, C₁₋₆ alquiloaminosulfinilo, di-C₁₋₆ alquiloaminosulfinilo, carbamilo, C₁₋₆ alquilocarbamilo, o di-C₁₋₆ alquilocarbamilo;

cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, y R^{d1} es, independientemente, H, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroarilo, o C₁₋₁₀ heteroaril-C₁₋₃ alquilo; en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquil-C₁₋₃ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroarilo, y C₁₋₁₀ heteroaril-C₁₋₃ alquilo están cada uno opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^g independientemente seleccionados;

o cualquier R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o un grupo heteroarilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, nitro, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, amino, C₁₋₆ alquiloamino, di-C₁₋₆ alquiloamino, tio, C₁₋₆ alquilotio, C₁₋₆ alquilosulfinilo, C₁₋₆ alquilosulfonilo, carbamilo, C₁₋₆ alquilocarbamilo, di-C₁₋₆ alquilocarbamilo, carboxi, C₁₋₆ alquilocarbonilo, C₁₋₆ alcoxicarbonilo, y C₁₋₆ alquilocarboniloamino;

cada R^{e1} es, independientemente, H, C₁₋₆ alquilo, CN, hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilosulfinilo, carboxi, C₁₋₆ alquilocarbonilo, aminosulfinilo, C₁₋₆ alquiloaminosulfinilo, di-C₁₋₆ alquiloaminosulfinilo, carbamilo, C₁₋₆ alquilocarbamilo, o di-C₁₋₆ alquilocarbamilo;

cada R^g, R^g, y R^h es, independientemente, halo, ciano, nitro, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, amino, C₁₋₆ alquiloamino, di-C₁₋₆ alquiloamino, tio, C₁₋₆ alquilotio, C₁₋₆ alquilosulfinilo, C₁₋₆ alquilosulfonilo, carbamilo, C₁₋₆ alquilocarbamilo, di-C₁₋₆ alquilocarbamilo, carboxi, C₁₋₆ alquilocarbonilo, C₁₋₆ alcoxicarbonilo, o C₁₋₆ alquilocarboniloamino; y n es 0, 1, 2, 3 o 4.

2. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inhibidor de EGFR para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Z es ciano; y

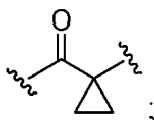
- a) X es N; o
- b) X es CR²; o
- c) X es C(H), C(F) o C(CN); o
- d) X es CH.

3. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inhibidor de EGFR para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde Z es ciano; y

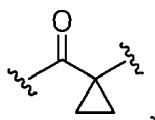
- a) Y es N; o
- b) Y es CR³; o
- c) Y es CH.

4. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inhibidor de EGFR para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde:

- a) L es C(=O)NH, C(=O), S(=O)₂, CH₂, C(=O)CH₂, o



- o
- b) L es C(=O)NH, C(=O), S(=O)₂, CH₂, C(=O)CH₂,



o C(=O)O.

5. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inhibidor de EGFR para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde:

- a) n es 0, 1 o 2; o
- b) n es 0.

6. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inhibidor de EGFR para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde:

- a) R¹ es alquilo C₁₋₄; o
- b) R¹ es metilo; o
- c) dos grupos R¹ forman un puente de 2 carbonos.

7. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inhibidor de EGFR para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde:

- a) A es C₆₋₁₄ arilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos R⁵ independientemente seleccionados; o
- b) A es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁵ independientemente seleccionados; o
- c) A es C₃₋₉ cicloalquilo monocíclico o C₃₋₉ cicloalquilo bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos R⁵ independientemente seleccionados; o
- d) A es C₂₋₁₀ heterocicloalquilo monocíclico o C₂₋₁₀ heterocicloalquilo bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos R⁵ independientemente seleccionados; o
- e) A es C₁₋₁₀ heteroarilo monocíclico o C₁₋₁₀ heteroarilo bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos R⁵ independientemente seleccionados; o
- f) A es C₁₋₆ alquilo; o
- g) A es C₁₋₆ alquilo, fenilo, un anillo de naftilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo monocíclico o bicíclico, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico, o C₁₋₁₀ heteroarilo monocíclico o bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁵ independientemente seleccionados; o
- h) A es fenilo, un anillo de naftilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo monocíclico, C₃₋₁₀ cicloalquilo bicíclico, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo monocíclico, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo bicíclico, C₁₋₁₀ heteroarilo monocíclico o C₁₋₁₀ heteroarilo bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁵ independientemente seleccionados; o
- i) A es metilo, etilo, isopropilo, fenilo, un anillo de naftaleno, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de tiofeno, un anillo de pirazina, un anillo de oxazol, un anillo de isoxazol, un anillo de imidazol, un anillo de tiazol, un anillo de furano, un anillo de pirazol, un anillo de quinolina, un anillo de benzotiofeno, un anillo de benzotiazol, un anillo de benzoimidazol, un anillo de benzofurano, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, un anillo de indeno, un anillo de tetrahidronaftaleno, un anillo de dihidro-1,4-benzodioxoxina o un anillo de piperidina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁵ independientemente seleccionados, según lo permita la valencia; o
- j) A es fenilo o un anillo de piridina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R⁵ independientemente seleccionados; o
- k) A es piridin-4-ilo; que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R⁵ independientemente seleccionados.

8. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inhibidor de EGFR para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde:

- a) cada R⁵ es, independientemente, halo, ciano, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀, C₁₋₁₀ heteroarilo, OR^a, SR^a, C(O)OR^a, NR^cR^d, o NR^cC(O)R^b; en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo y C₁₋₁₀ heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁶ independientemente seleccionados;
- b) cada R⁵ es, independientemente, cloro, fluoro, bromo, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, fenoxi, dimetilamino, t-butilcarbonilamino, metoxicarbonilo, metiltio, fenilo, un anillo de piridina, un anillo de tiazol, un anillo de quinolina, un anillo de isoquinolina, un anillo de imidazo[1,2-a]pirimidina, un anillo de benzoxazol o un anillo de oxadiazol; en donde dicho fenilo, anillo de piridina, anillo de tiazol, anillo de quinolina, anillo de isoquinolina, anillo de imidazo[1,2-a]pirimidina, anillo de benzoxazol y anillo de oxadiazol están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁶ independientemente

seleccionados; o

c) cada R^5 es, independientemente, halo, ciano, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{6-10} , C_{1-10} heteroarilo, OR^a , SR^a , $C(O)OR^a$, NR^cR^d , o $NR^cC(O)R^b$; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{6-10} arilo y C_{1-10} heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^6 independientemente seleccionados;

cada R^a , R^c y R^d es, independientemente, H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo o C_{6-10} arilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo y C_{6-10} arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^9 independientemente seleccionados;

cada R^6 es, independientemente, halo, ciano, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, OR^{a1} , $NR^{c1}R^{d1}$, o $OC(O)R^{b1}$; y cada R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} y R^{d1} es, independientemente, H o C_{1-6} alquilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de C_{1-4} alcoxi e hidroxilo; o cualquier R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halo.

d) cada R^5 es, independientemente, halo o C_{1-6} haloalquilo; o

e) cada R^5 es, independientemente fluoro o trifluorometilo.

9. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inhibidor de EGFR para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

a)

X es N o CR^2 ;

Y es N o CR^3 ;

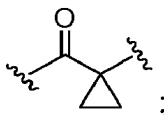
cada R^1 es, independientemente, C_{1-4} alquilo; o dos grupos R^1 forman un puente de 2 carbonos.

R^2 es H, halo o ciano;

R^3 es H;

Z es ciano;

L es $C(=O)NH$, $C(=O)$, $S(=O)_2$, CH_2 , $C(=O)CH_2$, o



A es alquilo C_{1-6} , fenilo, un anillo de naftilo, C_{3-10} cicloalquilo monocíclico, C_{3-10} cicloalquilo bicíclico, C_{2-10} heterocicloalquilo monocíclico, C_{2-10} heterocicloalquilo bicíclico, C_{1-10} heteroarilo monocíclico, o C_{1-10} heteroarilo bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^5 independientemente seleccionados;

cada R^5 es, independientemente, halo, ciano, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-3} alquilo, C_{2-10} heterocicloalquilo, C_{2-10} heterocicloalquil- C_{1-3} alquilo, C_{6-10} arilo, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquilo, C_{1-10} heteroarilo, C_{1-10} heteroaril- C_{1-3} alquilo, OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, o $S(O)_2NR^cR^d$; en donde el C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-3} alquilo, C_{2-10} heterocicloalquilo, C_{2-10} heterocicloalquil- C_{1-3} alquilo, C_{6-10} arilo, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquilo, C_{1-10} heteroarilo y C_{1-10} heteroaril- C_{1-3} alquilo está cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^6 independientemente seleccionados; y n es 0, 1 o 2.

b)

X es N o CR^2 ;

Y es N o CR^3 ;

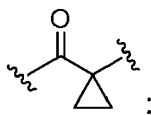
cada R^1 es, independientemente, C_{1-4} alquilo; o dos grupos R^1 forman un puente de 2 carbonos.

R^2 es H, halo o ciano;

R^3 es H;

Z es ciano;

L es $C(=O)NH$, $C(=O)$, $S(=O)_2$, CH_2 , $C(=O)CH_2$, o



A es alquilo C₁₋₆, fenilo, un anillo de naftilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo monocíclico, C₃₋₁₀ cicloalquilo bicíclico, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo monocíclico, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo bicíclico, C₁₋₁₀ heteroarilo monocíclico, o C₁₋₁₀ heteroarilo bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁵ independientemente seleccionados;

cada R⁵ es, independientemente, halo, ciano, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroarilo, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)₂R^b, o S(O)₂NR^cR^d; en donde el C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₃ alquilo, y C₁₋₁₀ heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁶ independientemente seleccionados; y n es 0, 1 o 2.

c) X es N o CR²;

Y es N o CR³;

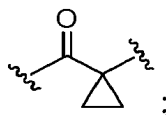
cada R¹ es, independientemente, C₁₋₄ alquilo; o dos grupos R¹ forman un puente de 2 carbonos.

R² es H, halo o ciano;

R³ es H;

Z es ciano;

L es C(=O)NH, C(=O), S(=O)₂, CH₂, C(=O)CH₂, o



A es fenilo, un anillo de naftilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo monocíclico, C₃₋₁₀ cicloalquilo bicíclico, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo monocíclico, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo bicíclico, C₁₋₁₀ heteroarilo monocíclico, o C₁₋₁₀ heteroarilo bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁵ independientemente seleccionados;

cada R⁵ es, independientemente, halo, ciano, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₁₀ heteroarilo, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)₂R^b, o S(O)₂NR^cR^d; en donde el C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₃ alquilo y C₁₋₁₀ heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁶ independientemente seleccionados; y n es 0, 1 o 2.

d)

X es N o CR²;

Y es N o CR³;

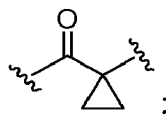
cada R¹ es, independientemente, C₁₋₄ alquilo; o dos grupos R¹ forman un puente de 2 carbonos.

R² es H, halo o ciano;

R³ es H;

Z es ciano;

L es C(=O)NH, C(=O), S(=O)₂, CH₂, C(=O)CH₂, o



A es C₁₋₆ alquilo, fenilo, un anillo de naftilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo monocíclico, C₃₋₁₀ cicloalquilo bicíclico, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo monocíclico, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo bicíclico, C₁₋₁₀ heteroarilo monocíclico, o C₁₋₁₀ heteroarilo bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁵ independientemente seleccionados;

cada R⁵ es, independientemente, halo, ciano, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₁₋₁₀ heteroarilo, OR^a, SR^a, C(O)OR^a, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b; en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo y C₁₋₁₀ heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁶ independientemente seleccionados; y n es 0, 1 o 2.

e)

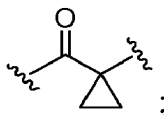
X es N o CR²;Y es N o CR³;

5 cada R¹ es, independientemente, C₁₋₄ alquilo; o
dos grupos R¹ forman un puente de 2 carbonos.

R² es H, halo o ciano;R³ es H;

Z es ciano;

10 L es C(=O)NH, C(=O), S(=O)₂, CH₂, C(=O)CH₂, o



15

A es fenilo, un anillo de naftilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo monocíclico, C₃₋₁₀ cicloalquilo bicíclico, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo monocíclico, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo bicíclico, C₁₋₁₀ heteroarilo monocíclico, o C₁₋₁₀ heteroarilo bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁵ independientemente seleccionados;

20 cada R⁵ es, independientemente, halo, ciano, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₁₋₁₀ heteroarilo, OR^a, SR^a, C(O)OR^a, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b; en donde dichos C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo y C₁₋₁₀ heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁶ independientemente seleccionados; y n es 0, 1 o 2.

25 f)

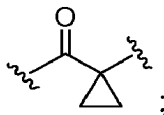
X es N o CR²;Y es N o CR³;

30 cada R¹ es, independientemente, metilo; o
dos grupos R¹ forman un puente de 2 carbonos.

R² es H, halo o ciano;R³ es H;

Z es ciano;

35 L es C(=O)NH, C(=O), S(=O)₂, CH₂, C(=O)CH₂, o



40

A es metilo, etilo, isopropilo, fenilo, un anillo de naftaleno, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de tiofeno, un anillo de pirazina, un anillo de oxazol, un anillo de isoxazol, un anillo de imidazol, un anillo de tiazol, un anillo de furano, un anillo de pirazol, un anillo de quinolina, un anillo de benzotiofeno, un anillo de benzotiazol, un anillo de benzoimidazol, un anillo de benzofurano, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, un anillo de indeno, un anillo de tetrahidronaftaleno, un anillo de dihidro-1,4-benzodioxoxina, o un anillo de piperidina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos R⁵ independientemente seleccionados, según lo permita la valencia;

45 cada R⁵ es, independientemente, cloro, fluoro, bromo, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, fenoxi, dimetilamino, t-butilcarbonilamino, metoxicarbonilo, metiltio, fenilo, un anillo de piridina, un anillo de tiazol, un anillo de quinolina, un anillo de isoquinolina, un anillo de imidazo[1,2-a]pirimidina, un anillo de benzoxazol o un anillo de oxadiazol; en donde dicho fenilo, anillo de piridina, anillo de tiazol, anillo de quinolina, anillo de isoquinolina, anillo de imidazo[1,2-a]pirimidina, anillo de benzoxazol y anillo de oxadiazol están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 independientemente seleccionados grupos R⁶; y n es 0, 1 o 2.

55

g)

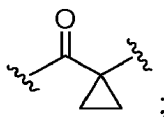
X es N o CR²;Y es N o CR³;

60 cada R¹ es, independientemente, metilo; o
dos grupos R¹ forman un puente de 2 carbonos.

R² es H, halo o ciano;R³ es H;

Z es ciano;

65 L es C(=O)NH, C(=O), S(=O)₂, CH₂, C(=O)CH₂, o



A es fenilo, un anillo de naftaleno, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de tiofeno, un anillo de pirazina, un anillo de oxazol, un anillo de isoxazol, un anillo de imidazol, un anillo de tiazol, un anillo de furano, un anillo de pirazol, un anillo de quinolina, un anillo de benzotiofeno, un anillo de benzotiazol, un anillo de benzoimidazol, un anillo de benzofurano, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, un anillo de indeno, un anillo de tetrahidronaftaleno, un anillo de dihidro-1,4-benzodioxoxina o un anillo de piperidina; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos R^5 independientemente seleccionados; cada R^5 es, independientemente, cloro, fluoro, bromo, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, fenoxi, dimetilamino, t-butilcarbonilamino, metoxicarbonilo, metiltio, fenilo, un anillo de piridina, un anillo de tiazol, un anillo de quinolina, un anillo de isoquinolina, un anillo de imidazo[1,2-a]pirimidina, un anillo de benzoxazol o un anillo de oxadiazol; en donde dicho fenilo, anillo de piridina, anillo de tiazol, anillo de quinolina, anillo de isoquinolina, anillo de imidazo[1,2-a]pirimidina, anillo de benzoxazol y anillo de oxadiazol están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^6 independientemente seleccionados; y n es 0, 1 o 2.

h)

X es N o CR^2 ;
Y es N o CR^3 ;
cada R^1 es, independientemente, C_{1-4} alquilo; o dos grupos R^1 forman un puente de 2 carbonos.
 R^2 es H, halo o ciano;
 R^3 es H;
Z es ciano;
L es $S(=O)_2$;
A es C_{1-6} alquilo; y
n es 0, 1 o 2.

i)

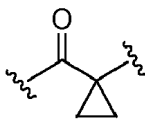
X es N o CH;
Y es N;
Z es ciano;
L es $C(=O)$ o $C(=O)NH$;
A es fenilo o un anillo de piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^5 independientemente seleccionados;
cada R^5 es, independientemente, halo o C_{1-6} haloalquilo; y
n es 0

j)

X es N o CH;
Y es N;
Z es ciano;
L es $C(=O)$ o $C(=O)NH$;
A es fenilo o piridin-4-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^5 independientemente seleccionados;
cada R^5 es, independientemente, fluoro o trifluorometilo; y
n es 0

k)

X es N o CR^2 ;
Y es N o CR^3 ;
cada R^1 es, independientemente, C_{1-4} alquilo, hidroxilo, C_{1-4} alcoxi o fluoro;
dos grupos R^1 juntos forman un puente de 2 o 3 carbonos o un puente de fórmula $-CH_2-O-CH_2-$;
 R^2 es H, halo o ciano;
 R^3 es H;
Z es ciano;
L es $C(=O)NH$, $C(=O)$, $S(=O)_2$, CH_2 , $C(=O)CH_2$, $C(=O)OCH_2$;



C(=O)O, o

A es alquilo C₁₋₆, fenilo, un anillo de naftilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo monocíclico, C₃₋₁₀ cicloalquilo bicíclico, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo monocíclico, C₂₋₁₀ heterocicloalquilo bicíclico, C₁₋₁₀ heteroarilo monocíclico, o C₁₋₁₀ heteroarilo bicíclico; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁵ independientemente seleccionados;

cada R⁵ es, independientemente, halo, ciano, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₁₋₁₀ heteroarilo, OR^a, SR^a, C(O)OR^a, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b; en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo y C₁₋₁₀ heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁶ independientemente seleccionados; n es 0, 1 o 2;

cada R^a, R^b, R^c y R^d es, independientemente, H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo o C₆₋₁₀ arilo; en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo y C₆₋₁₀ arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁹ independientemente seleccionados;

cada R⁶ es, independientemente, halo, ciano, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, OR^{a1}, NR^{c1}R^{d1}, o OC(O)R^{b1}; y cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} es, independientemente, H o C₁₋₆ alquilo; en donde dicho C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de C₁₋₄ alcoxi e hidroxilo;

o cualquier R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halo.

10. El compuesto, o la sal farmacéuticametne aceptable del mismo, y el inhibidor de EGFR para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

a) el compuesto de Fórmula (I) se selecciona de:

{1-[1-(3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 {1-[1-(3-fluoro-4-quinolin-6-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 {1-[1-(3,5-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 {3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(3,4,5-trifluorobenzoil)piperidin-4-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 {1-[1-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 {1-[1-(3-fluoro-4-hidroxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 {1-[1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 {1-[1-(ciclohexilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 {1-(1-benzoilpiperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 2-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]benzonitrilo;
 3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]benzonitrilo;
 4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]benzonitrilo;
 {1-[1-[(6-cloropiridin-2-il)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 {1-[1-(pirazin-2-icarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 {3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(3-tienilcarbonil)piperidin-4-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 {1-[1-(1,3-oxazol-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 {1-[1-{2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-il}carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-5-fluorobenzonitrilo;
 {1-[1-(3-clorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;

{1-[1-(3-bromobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 (3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(3-(trifluorometoxi)benzoil)piperidin-4-il]azetidin-3-il)acetonitrilo;
 (3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(3-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-il]azetidin-3-il)acetonitrilo;
 {1-[1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 { 1-[1-(3,5-diclorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 {1-[1-(3-fluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 { 1-[1-(4-fluoro-3-metoxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 { 1-[1-(2-fluoro-5-metoxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 { 1-[1-(3-cloro-5-fluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 { 1-[1-(3-bromo-5-fluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 {1-[1-(2,5-dicloro-3-tienil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 {1-[1-(3-metoxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 {3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2,4,5-trifluoro-3-metoxibenzoil)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 { 1-[1-(3,5-dimetoxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 { 1-[1-(3-cloro-4-fluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 { 1-[1-(3,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 { 1-[1-(3-fluoro-5-metoxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 {1-[1-(2-cloro-6-metoxiisonicotinoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(5-fluoro-2-metoxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 { 1-[1-(2-fluoro-6-metoxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 { 1-[1-(4-fluoro-2-metoxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(2,3-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 { 1-[1-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(2,5-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 {1-[1-(2,6-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 {1-[1-(2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 {3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2,3,4-trifluorobenzoil)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2,3,6-trifluorobenzoil)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2,4,5-trifluorobenzoil)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pinmidm-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2,4,6-trifluorobenzoil)piperidin-4-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(3,5-dibromo-4-metoxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
 3-[4-(3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il)piperidin-1-il)carbonil]-6-(dimetilamino)-2-fluorobenzonitrilo;
 {1-[1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
 {1-[1-(4-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-

- 1-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 {3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2,3,4,5-tetrafluorobenzoil)piperidina-4-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 5-[4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}piperidina-1-il]carbonil]-2-metoxibenzonitrilo;
 5 {3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(2,3,5,6-tetrafluorobenzoil)piperidina-4-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 (3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-{1-[2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidina-4-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 10 {1-[1-(4-fluoro-3-idrossibenzoil)piperidina-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 5-[4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}piperidina-1-il]carbonil]-2-(dimetilamino)benzonitrilo;
 {1-[1-[4-(dimetilamino)-2,3,5,6-tetrafluorobenzoil]piperidina-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 15 {1-[1-(3,5-difluoroisonicotinoil)piperidina-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 1-{1-[3-fluoro-4-(metiltio)benzoil]piperidina-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 20 {1-[1-(4-cloro-3-fluorobenzoil)piperidina-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 {1-[1-(3-fluoro-4-metilbenzoil)piperidina-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 {1-[1-(2,5-dimetil-3-furoil)piperidina-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 25 4-[4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}piperidina-1-il]carbonil]-2-fluorobenzonitrilo;
 {1-[1-(2-fluorobenzoil)piperidina-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 {1-[1-(4-fluorobenzoil)piperidina-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 {1-[1-(2-tienilcarbonil)piperidina-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 {1-[1-[3-metoksi-5-(trifluorometil)-2-tienilcarbonil]piperidina-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 30 {1-[1-[3-idrossi-5-(trifluorometil)-2-tienilcarbonil]piperidina-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 {1-[1-[4-(metoksi-3-tienil)carbonil]piperidina-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 35 {1-[1-[5-(metil-3-tienil)carbonil]piperidina-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 {1-[1-[5-(cloro-4-metoksi-3-tienil)carbonil]piperidina-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 40 {1-[1-[2-bromo-3-tienil)carbonil]piperidina-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 {1-[1-[3-cloro-2-tienil)carbonil]piperidina-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 45 {1-[1-[5-(cloro-2-tienil)carbonil]piperidina-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 {1-[1-[3-metil-2-tienil)carbonil]piperidina-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 50 {1-[1-[4-metil-2-tienil)carbonil]piperidina-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 {1-[1-[5-(metil-2-tienil)carbonil]piperidina-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 {1-[1-[3-metoksi-2-tienil)carbonil]piperidina-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 55 {1-[1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]piperidina-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 4-[4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-il}piperidina-1-il]carbonil]-3,5-difluorobenzonitrilo;
 60 {1-[1-(3-cloro-4-idrossibenzoil)piperidina-4-il]-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 {3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-[2-(trifluorometil)pirimidina-4-il]carbonil]piperidina-4-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;
 {3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-[6-(trifluorometil)pirazina-2-il]carbonil]piperidina-4-il]azetidina-3-il]acetonitrilo;

- {1-[1-(1-naftoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 {3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(quinolin-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 {3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(quinolin-6-ilcarbonil)piperidin-4-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 {1-[1-(1-benzotien-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 {1-[1-[(3-cloro-6-fluoro-1-benzotien-2-il)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 {1-[1-[(3-cloro-4-fluoro-1-benzotien-2-il)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 {3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-[(4-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il)carbonil]piperidin-4-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 {3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-[(6-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il)carbonil]piperidin-4-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 {3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-[(7-(trifluorometil)-1-benzotien-2-il)carbonil]piperidin-4-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 {1-[1-(1-benzotien-3-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 {3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 {3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[1-[(4-(trifluorometil)ciclohexil)carbonil]piperidin-4-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 {1-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 {1-[1-[(4,4-difluorociclohexil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 {1-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 {1-[1-(cicloheptilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 {1-[1-[(3-metoxiciclohexil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 {1-[1-[(4-fenilciclohexil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 {1-[1-[(4-(4-clorofenil)ciclohexil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 6-[4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]piperidin-1-il}nicotinonitrilo;
 {1-[1-[(1-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 2-[4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]piperidin-1-il]-6-metilnicotinonitrilo;
 {1-[1-(fenilacetil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 {1-[1-[(1-fenilciclopropil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 {1-[1-[(1-(4-clorofenil)ciclopropil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 {1-[1-[(2,6-diclorofenil)acetil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 {1-[1-(mesitilacetil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 {1-[1-(bifenil-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 {1-[1-(3-fluoro-4-isoquinolin-6-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 {1-[1-(2,6-difluoro-4-piridin-3-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 {1-[1-(3-fluoro-4-piridin-4-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;
 4'-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2'-fluorobifenil-4-carbonitrilo;
 4'-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2',3-difluorobifenil-4-carbonitrilo;
 {1-[1-(2-fluoro-4-piridin-3-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonnitrilo;

- {1-[1-[4-fluoro-3-(1,3-tiazol-2-il)benzoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
- {1-[1-[3-fluoro-4-(1,3-tiazol-2-il)benzoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- 5 { 1-[1-(3-fluoro-4-piridin-3-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- 4'-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2'-fluorobifenil-2-carbonitrilo;
- 10 4'-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2'-fluorobifenil-3-carbonitrilo;
- 4'-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]bifenil-4-carbonitrilo;
- (3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-{1-[(2,3',4'-trifluorobifenil-4-il)carbonil]piperidin-4-il}azetidin-3-il)acetonitrilo;
- 15 4'-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il} piperidin-1-il)carbonil]-2',5-difluorobifenil-3-carbonitrilo;
- {1-[1-(3-fluoro-4-quinolin-5-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- 20 {l-[l-(3-fluoro-4-isoquinolin-5-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
- {1-[1-(3-fluoro-4-isoquinolin-8-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- {1-[1-(3-fluoro-4-quinolin-8-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- 25 {1-[1-(3-fluoro-4-isoquinolin-7-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- {1-[1-(3-fluoro-4-quinolin-7-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- 30 {1-[1-(3-fluoro-4-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilbenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
- {1-[1-[4-(1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- {1-[1-[4-(1,3-benzoxazol-2-il)-3-fluorobenzoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- 35 3-[(3-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-5-fluorobenzonitrilo;
- {1-[8-(3,4-difluorobenzoil)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- 40 4-[(3-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-2-fluorobenzonitrilo;
- {1-[8-(4-cloro-3-fluorobenzoil)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- {1-[8-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- 45 {3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(8-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]carbonil}-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)azetidin-3-il}acetonitrilo;
- (3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-{8-[2-(trifluorometil)isonicotinoil]-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il}azetidin-3-il)acetonitrilo;
- 50 {1-[8-(ciclopentilcarbonil)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- {3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-[8-(tetraidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- {1-[8-(ciclohexilcarbonil)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- 55 {1-[8-[(4,4-difluorociclohexil)carbonil]-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- {1-[1-(3-fluorobenzoil)-2-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- 60 {1-[1-(3-fluorobenzoil)-2-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- {1-[1-[(4,4-difluorociclohexil)carbonil]-2-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetonitrilo;
- {1-[1-(3-fluorobenzoil)-4-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo;
- 65 {1-[1-(ciclohexilcarbonil)-4-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-

[illegible]

- 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2,5-dimetoxifenil)piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidina-1-carboxamida;
 5 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2,6-dimetilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;
 10 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-1,3-tiazol-2-ilpiperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)piperidina-1-carboxamida;
 15 N-1,3-benzotiazol-2-il-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)piperidina-1-carboxamida;
 20 N-[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)piperidina-1-carboxamida;
 25 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;
 30 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2-fluoro-6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(3-fluoropiridin-2-il)piperidina-1-carboxamida;
 35 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(3,5-difluoropiridin-2-il)piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2-metoxipiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidina-1-carboxamida;
 40 metil 2-[[4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il]carbonil]amino]benzoato;
 metil 2-[[4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il]carbonil]amino]-5-fluorobenzoato;
 45 metil 4-[[4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il]carbonil]amino]-3-fluorobenzoato;
 3-[[4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il]metil]-6-(dimetilamino)-2-fluorobenzonitrilo;
 {1-[1-(3,5-diclorobencil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonnitrilo;
 50 {1-[1-[2-cloro-5-(trifluorometil)bencil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonnitrilo;
 {1-[1-[2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonnitrilo;
 55 {1-[1-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonnitrilo;
 {1-[1-[(2-cloroquinolin-3-il)metil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonnitrilo;
 60 {1-[1-(3,5-difluorobencil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonnitrilo;
 {1-[1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonnitrilo;
 {1-[1-(2,4-difluorobencil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonnitrilo;
 65 {1-[1-(2-fluoro-6-metoxibencil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonnitrilo;

il}acetoneitrilo;
 { 1-[1-(2,3-diclorobencil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 il}acetoneitrilo;
 5 5-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)metil]-2-
 fluorobenzonitrilo;
 {1-{1-[4-(1,2,3-oxadiazol-4-il)bencil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 il}acetoneitrilo;
 2-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-
 il)metil]benzonitrilo;
 10 3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-
 il)metil]benzonitrilo;
 6-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)metil]-2-
 metoxinicotinonitrilo;
 {1-{1-[(2,6-dibromopiridin-4-il)metil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 15 il}acetoneitrilo;
 {1-{1-[(2-bromopiridin-4-il)metil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 il}acetoneitrilo;
 {1-[1-(2-cloro-6-fluorobencil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 20 il}acetoneitrilo;
 {1-[1-(3-cloro-2,6-difluorobencil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 il}acetoneitrilo;
 4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)metil]-2-
 fluorobenzonitrilo;
 {1-{1-[(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-
 25 il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 {1-{1-[(3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-il)metil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-
 il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 {1-[1-(1-benzofuran-2-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 30 il}acetoneitrilo;
 {1-[1-(3-fenoxibencil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 {1-[1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-
 il]azetidin-3-il} acetoneitrilo;
 N-{4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il} piperidin-1-
 35 il)metil]piridin-2-il}-2,2-dimetilpropanamida;
 {1-{1-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-
 il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 {1-{1-[(3,5-dicloropiridin-4-il)metil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 il}acetoneitrilo;
 {1-{1-[(2-cloro-6-metoxiquinolin-3-il)metil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-
 40 il]azetidin-3-il} acetoneitrilo;
 {1-[1-(2-cloro-3,4-dimetoxibencil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 il}acetoneitrilo;
 3-[(3-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-
 il)metil]-6-(dimetilamino)-2-fluorobenzonitrilo;
 45 {1-[8-(2-cloro-3,6-difluorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-
 il]azetidin-3-il} acetoneitrilo;
 3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2-metilpiperidin-1-il)metil]-
 6-(dimetilamino)-2-fluorobenzonitrilo;
 3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-2-metilpiperidin-1-il)metil]-
 50 6-(dimetilamino)-2-fluorobenzonitrilo;
 {1-[1-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 il}acetoneitrilo;
 {1-[1-(2-cloro-6-fluorobencil)-2-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-
 il}acetoneitrilo;
 55 {1-{1-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-
 3-il}acetoneitrilo;
 2-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-
 il)sulfonil]benzonitrilo;
 3-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-
 60 il)sulfonil]benzonitrilo;
 4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-
 il)sulfonil]benzonitrilo;
 5-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)sulfonil]-2-
 (dimetilamino)benzonitrilo;
 65 {1-{1-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-

3-il}acetoneitrilo;
 {1-[1-(ciclohexilsulfonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrilo;
 {1-[1-(ciclopentilsulfonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrilo;
 {1-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrilo;
 {1-[1-(etilsulfonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il} acetoneitrilo;
 { 1-[1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrilo;
 { 1-[1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrilo;
 {1-[1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il} acetoneitrilo;
 {1-[1-[(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il} acetoneitrilo;
 {1-[1-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)sulfonil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il} acetoneitrilo;
 {1-[1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il} acetoneitrilo;
 3-[4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-1-il}piperidin-1-il]carbonil]benzonitrilo;
 3-[4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-1-il}piperidin-1-il]carbonil]-5-fluorobenzonitrilo;
 4-[4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-1-il}piperidin-1-il]carbonil]-3-fluorobenzonitrilo;
 4-[4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-1-il}piperidin-1-il]carbonil]-3,5-difluorobenzonitrilo;
 {1-[1-[5-fluoro-2-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrilo;
 {1-[1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrilo;
 (3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]-1-[1-[3-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il]azetidina-3-il}acetoneitrilo;
 {1-[1-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)benzoil]piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il} acetoneitrilo;
 {3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]-1-[1-(2,3,6-trifluorobenzoil)piperidin-4-il]azetidina-3-il}acetoneitrilo;
 {3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]-1-[1-(2-tienilcarbonil)piperidin-4-il]azetidina-3-il}acetoneitrilo;
 {1-[1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrilo;
 {1-[1-[2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrilo;
 {1-[1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrilo;
 {1-[1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrilo;
 {1-[1-(2,3-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrilo;
 {1-[1-(3,4-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrilo;
 {1-[1-(2,5-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrilo;
 {1-[1-(2,6-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il}acetoneitrilo;
 {3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]-1-[1-(2,3,4-trifluorobenzoil)piperidin-4-il]azetidina-3-il}acetoneitrilo;
 {1-[1-[2-fluoro-3-(trifluorometoxi)benzoil]piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il} acetoneitrilo;
 {1-[1-[4-idroxi-3-(trifluorometil)benzoil]piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-3-il} acetoneitrilo;
 4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-1-il}-N-(2-metoxipiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidina-1-il}-N-[2-metil-6-

(trifluorometil)piridin-3-il]piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2,4-difluorofenil)piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2-cianofenil)piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2-metoxifenil)piperidina-1-carboxamida;
 N-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}-N-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[3-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrol-1-il]azetidin-1-il}-N-(3-fluoropiridin-2-il)piperidina-1-carboxamida;
 N-(4-cloro-2-cianofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxamida;
 {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 4-{[4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il]carbonil]-3-fluorobenzonitrilo;
 {1-[1-(3-fluoro-4-hidroxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 {1-[1-(2-fluoro-4-hidroxibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 {1-{1-[5-cloro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 [3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)azetidin-3-il]acetoniitrilo;
 [3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{[6-(trifluorometil)pirazin-2-il]carbonil}piperidin-4-il)azetidin-3-il]acetoniitrilo;
 [3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]carbonil}piperidin-4-il)azetidin-3-il]acetoniitrilo;
 {1-{1-[4,4-difluorociclohexil]carbonil}piperidin-4-il}-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoniitrilo;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2,4-difluorofenil)piperidina-1-carboxamida;
 N-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2-metoxipiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[3-(trifluorometil)piridin-4-il]piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-(2-fluorofenil)piperidina-1-carboxamida;
 N-(2-clorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-ciano-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida;
 N-(4-ciano-2-fluorofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxamida;
 N-(2-cloro-4-cianofenil)-4-{3-(cianometil)-3-[4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidina-1-carboxamida;
 (3-[4-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}azetidin-3-il)acetoniitrilo;
 5-{[4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il]carbonil]isofaloniitrilo;
 3-{[4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il]carbonil]-5-fluorobenzonitrilo;
 4-{[4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il]carbonil]-3-fluorobenzonitrilo;

- 5-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2-fluorobenzonitrilo;
 {1-[1-[(5-fluoropiridin-2-il)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 5 {1-[1-(3-fluoroisonicotinoil)piperidin-4-il]-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 {1-[1-(3,5-difluoroisonicotinoil)piperidin-4-il]-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 10 {1-[1-(3-fluoro-4-idroxiibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 {1-[1-(2-fluoro-4-idroxiibenzoil)piperidin-4-il]-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 2-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]tereftalonitrilo;
 15 4-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]-2-fluorobenzonitrilo;
 {1-[1-[5-cloro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il]-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 {1-[1-[(4,4-difluorociclohexil)carbonil]piperidin-4-il]-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 20 4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidina-1-carboxamida;
 25 4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[4-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidina-1-carboxamida;
 4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-N-[3-(trifluorometil)piridin-4-il]piperidina-1-carboxamida;
 4-[1-(3-(cianometil)-1-[1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il]azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo;
 30 4-{1-[1-[1-(3-ciano-5-fluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-(cianometil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo;
 4-{1-[1-[1-(4-ciano-3-fluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-(cianometil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo;
 35 4-(1-[3-(cianometil)-1-[1-(2,5-dibromobenzoil)piperidin-4-il]azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo;
 4-(1-[3-(cianometil)-1-[1-(3,5-dibromobenzoil)piperidin-4-il]azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo;
 2-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]tereftalonitrilo;
 40 5-[(4-{3-(cianometil)-3-[4-(5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}piperidin-1-il)carbonil]isofalonitrilo;
 4-{1-[1-[1-(4-ciano-2-fluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-(cianometil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo;
 45 4-{1-[1-[1-(4-ciano-2,6-difluorobenzoil)piperidin-4-il]-3-(cianometil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo;
 4-{1-[1-[1-[5-cloro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il]-3-(cianometil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo;
 {1-[1-[5-Cloro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrilo;
 50 {1-[1-[5-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il} acetoneitrilo;
 [3-[4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}piperidin-4-il)azetidin-3-il]acetoneitrilo;
 55 [3-[3-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrolo-1-il]-1-(1-{[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)azetidin-3-il]acetoneitrilo;
 [3-[3-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrolo-1-il]-1-(1-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}piperidin-4-il)azetidin-3-il]acetoneitrilo;
 [3-[3-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrolo-1-il]-1-(1-{[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]carbonil}piperidin-4-il)azetidin-3-il]acetoneitrilo;
 60 {1-[1-(Metilsulfonil)piperidin-4-il]-3-[3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirrolo-1-il]azetidin-3-il}acetoneitrilo;
 [3-[4-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]carbonil}piperidin-4-il)azetidin-3-il]acetoneitrilo;
 [3-[4-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-1-(1-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}piperidin-4-il)azetidin-3-il]acetoneitrilo;

- 1-[1-(Metilsulfonyl)piperidin-4-il]-3-[4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il} acetonitrilo;
 3-[4-(5-Fluoro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]-1-([6-(trifluorometil)pirazin-2-il]carbonil)piperidin-
 4-il]azetid-3-il} acetonitrilo;
 3-[4-(5-Fluoro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]-1-([2-(trifluorometil)pirimidin-4-
 5 il]carbonil)piperidin-4-il]azetid-3-il} acetonitrilo;
 3-[4-(5-Fluoro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]-1-([5-(trifluorometil)pirazin-2-il]carbonil)piperidin-
 4-il]azetid-3-il} acetonitrilo;
 3-[4-(5-Fluoro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il]-1H-pirazol-1-il]-1-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]azetid-3-
 10 il} acetonitrilo;
 4-[1-(3-(Cianometil)-1-[1-[5-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinil]piperidin-4-il]azetid-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-
 pirrol-2,3-b)piridina-5-carbonitrilo; and
 4-[1-(3-(Cianometil)-1-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]azetid-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b)piridina-5-
 carbonitrilo;
- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriormente mencionados; o
 b) el compuesto se selecciona de:
- cis-{1-([3-Metoxi-1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-
 20 pirazol-1-il]azetid-3-il} acetonitrilo;
 {1-(cis-3-Metoxi-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-
 pirazol-1-il]azetid-3-il} acetonitrilo;
 {1-(cis-3-Fluoro-1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-
 pirazol-1-il]azetid-3-il} acetonitrilo;
 25 {1-(cis-3-Fluoro-1-[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-
 pirazol-1-il]azetid-3-il} acetonitrilo;
 {1-[1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinil]-4-deuteropiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-
 pirazol-1-il]azetid-3-il} acetonitrilo;
 {1-[1-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinil]-3,3,4,5,5-pentadeuteropiperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-
 30 d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il} acetonitrilo;
 {1-[7-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinil]-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]non-9-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-
 4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il} acetonitrilo;
 {1-(1-[4-[(dimetilamino)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-
 4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il} acetonitrilo;
 35 4-[3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il]-N-isopropilpiperidina-1-
 carboxamida;
 {1-[1-[6-[(dimetilamino)metil]-3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinil]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-
 d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il} acetonitrilo;
 3-[4-[3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il]piperidin-1-il]carbonil]-5-
 [(dimetilamino)metil]benzonitrilo;
 40 {1-(1-[6-[(dimetilamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-
 d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il} acetonitrilo;
 {1-(1-[6-[(metilamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-
 4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il} acetonitrilo;
 45 {1-(1-[6-(azetid-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-
 4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il} acetonitrilo;
 {1-(1-[6-[(dietilamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-
 4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il} acetonitrilo;
 50 {1-(1-[6-[(etil(metil)amino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-
 d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il} acetonitrilo;
 {1-(1-[3-(difluorometil)-5-[(dimetilamino)metil]benzoi]piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-
 pirazol-1-il]azetid-3-il} acetonitrilo;
 {1-(1-[6-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-
 4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il} acetonitrilo;
 55 {1-(1-[6-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-
 pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il} acetonitrilo;
 {1-(1-[6-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-
 pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il} acetonitrilo;
 {1-(1-[6-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il]metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-
 60 pirrol-2,3-d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il} acetonitrilo;
 {1-(1-[6-[(tert-butilamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-
 d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il} acetonitrilo;
 {1-(1-[6-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d)pirimidin-4-
 65 il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il} acetonitrilo;
 {1-(1-[6-[(isopropilamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil)piperidin-4-il]-3-[4-(7H-pirrol-2,3-
 d)pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il} acetonitrilo;

- {1-(1-{[6-[(etilamino)metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il} acetonitrilo;
 {1-(1-{[6-[(2-metoxietil)(metil)amino]metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il} acetonitrilo;
 5 {1-(1-{[6-[(3-hidroxipropil)(metil)amino]metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]carbonil}piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il} acetonitrilo;
 propil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}piperidina-1-carboxilato;
 ciclobutilmetil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}piperidina-1-carboxilato;
 10 etil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}piperidina-1-carboxilato;
 bencil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}piperidina-1-carboxilato;
 isobutil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}piperidina-1-carboxilato;
 15 ciclopropilmetil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}piperidina-1-carboxilato;
 (1-metilciclopropil)metil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}piperidina-1-carboxilato;
 2,4-difluorobencil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}piperidina-1-carboxilato;
 20 3,4-difluorobencil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}piperidina-1-carboxilato;
 3,5-difluorobencil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}piperidina-1-carboxilato;
 25 ciclopentilmetil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}piperidina-1-carboxilato; and
 ciclohexilmetil 4-{3-(cianometil)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-1-il}piperidina-1-carboxilato;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriormente mencionados.
- 30 11. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inhibidor de EGFR para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (I) es {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 12. El compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inhibidor de EGFR para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (I) es sal de ácido adípico de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il)-3-[4-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetid-3-il}acetonitrilo.
- 40 13. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inhibidor de EGFR para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde:
- 45 (a) el cáncer es un tumor sólido; o
 (b) el cáncer es cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de tiroides, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman o cáncer de páncreas; o
 (c) el cáncer es cáncer de pulmón.
14. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inhibidor de EGFR para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el inhibidor de EGFR es erlotinib.
- 50 15. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inhibidor de EGFR para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde:
- 55 (a) el inhibidor de EGFR se administra a un paciente simultáneamente con el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
 (b) el inhibidor de EGFR se administra a un paciente secuencialmente con el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

FIG. 1

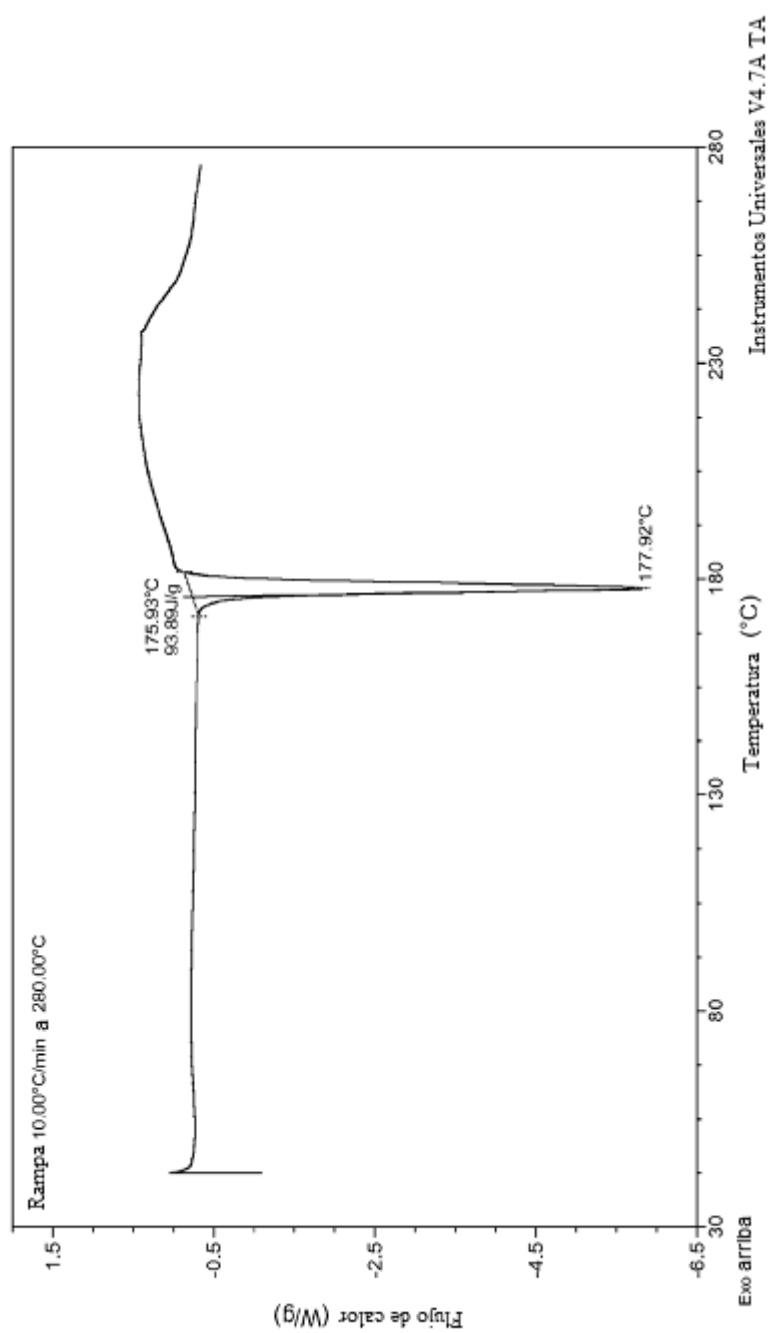


FIG. 2

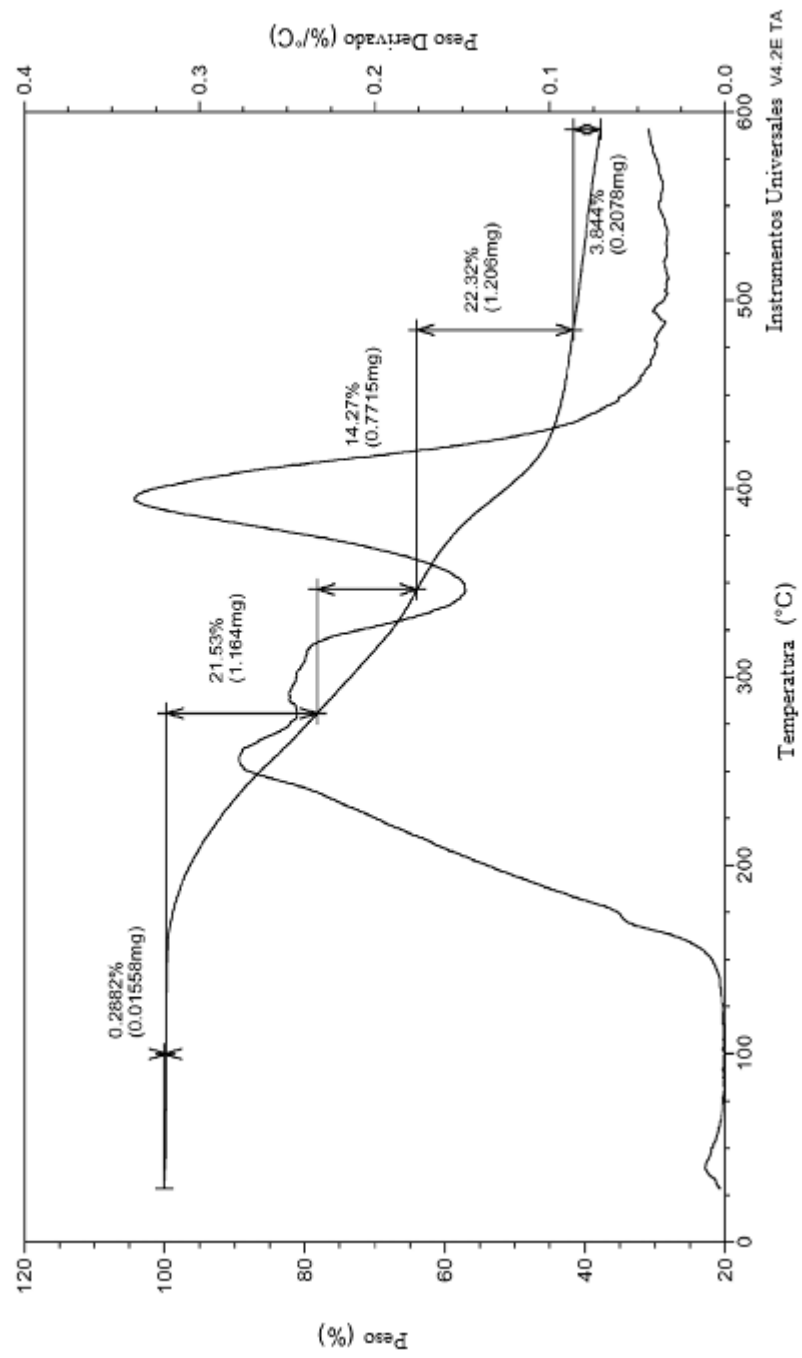


FIG. 3

