



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110108** (13) **C2**  
(51) МПК (2015.01)

**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**A61K 31/4155** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61K 31/4468** (2006.01)  
**A61P 29/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2012 11696</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>09.03.2011</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.11.2015</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>61/312,588, 61/415,602</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>10.03.2010, 19.11.2010</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US, US</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>25.01.2013, Бюл.№ 2</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.11.2015, Бюл.№ 22</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/US2011/027665, 09.03.2011</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Хуан Тайшен (US), Сюе Чу-Бяо (US), Ван Аньлай (US), Кун Лін (US), Є Хай Фень (US), Яо Веньцин (US), Роджерс Джеймс Д. (US), Шепард Стейсі (US), Ван Хайшен (US), Шао Лісінь (US), Лі Хой-Інь (US), Лі Цюнь (US)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ІНСАЙТ КОРПОРЕЙШН, INCYTE CORPORATION 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, United States of America (US)</b></p> <p>(74) Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: <b>US 2009233903 (A1), 17.09.2009 WO 2007117494 (A1), 18.10.2007 WO 2007070514 (A1), 21.06.2007 WO 2010039939 (A1), 08.04.2010</b></p>
---	--

**(54) АЗЕТИДИНОВІ ПОХІДНІ ПІПЕРИДИН-4-ІЛУ ЯК ІНГІБІТОРИ JAK1**

**(57) Реферат:**

У даному винаході представлені азетидинові похідні піперидин-4-ілу, а також їх композиції і способи їх застосування, які модулюють активність Янус-кінази 1 (JAK1) і є корисними для лікування захворювань, пов'язаних з активністю JAK1, включаючи, наприклад, запальні порушення, аутоімунні порушення, рак і інші захворювання.

**UA 110108 C2**



## ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

У цьому винаході представлені азетидинові похідні піперидин-4-ілу, а також їх композиції і способи їхнього застосування, які модулюють активність Янус-кінази 1 (JAK1) і є корисними для лікування захворювань, пов'язаних з активністю JAK1, включаючи, наприклад, запальні порушення, аутоімунні порушення, рак і інші захворювання.

## РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Протеїнкінази (PK) регулюють різноманітні важливі біологічні процеси, включаючи, крім іншого, ріст, виживання і диференціювання клітин, формування органів і морфогенез, неоваскуляризацію, відновлення і регенерацію тканин. Протеїнкінази також відіграють спеціалізовані ролі в носії захворювань людини, включаючи рак. Цінокіни, поліпептиди з низькою молекулярною вагою, або глікопротеїни, регулюють багато шляхів, що беруть участь у запальній реакції хазяїна на сепсис. Цітокіни впливають на диференціювання, проліферацію і активацію клітин, і можуть модулювати прозапальні і протизапальні реакції для забезпечення відповідної реакції носія на патогени. Сигналінг широкого ряду цитокінів включає сімейство Янус-кіназ (JAK) протеїн-тирозинкіназ і сигнальні трансдуктори і активатори транскрипції (STAT). Відомо чотири JAK ссавці: JAK1 (Янус-кіназа-1), JAK2, JAK3 (також відома як Янус-кіназа, лейкоцит; JAKL; і L-JAK), і TYK2 (протеїн-тирозинкіназа 2).

Цитокін-стимульовані імунні і запальні реакції сприяють патогенезу захворювань: патологій, таких як тяжкий комбінований імунodefіцит (ТКІД), що виникає через придушення імунної системи, тоді як гіперактивна або невідповідна імунна/запальна реакція сприяє патології аутоімунних захворювань (наприклад, астми, системного червоного вовчаку, тиреоїдиту, міокардиту) і хвороб, таких як склеродермія і остеоартрит (Ortmann, R. A., T. Cheng, et al. (2000) *Arthritis Res* 2(1): 16-32).

Недолік експресії JAK пов'язаний з багатьма хворобливими станами. Наприклад, миші Jak1-/- низькорослі від народження, відмовляються від годівлі і гинуть внутрішньоутробно (Rodig, S. J., M. A. Meraz, et al. (1998) *Cell* 93(3): 373-83). Ембріони мишей Jak2-/- є анемічними і гинуть приблизно на 12,5 день після запліднення через відсутність дефенітивного еритропоезу.

Шлях JAK/STAT і, зокрема, всі чотири JAK, приблизно, відіграють роль у патогенезі астматичної реакції, хронічної обструктивної хвороби легенів, бронхіті і інших споріднених запальних захворюваннях нижніх дихальних шляхів. Багато цитокінів, що передають сигнал через JAK, пов'язані із запальними захворюваннями/станами верхніх дихальних шляхів, таких як ті, що уражають ніс і пазухи (наприклад, риніт і синусит), які є класичними алергійними реакціями або не є ними. Шлях JAK/STAT також бере участь у запальних захворюваннях/станах очей і хронічних алергійних реакціях.

Активация JAK/STAT при раку може виникати шляхом стимуляції цитокінів (наприклад, IL-6 або GM-CSF) або шляхом зниження в ендегенних супресорах сигналінгу JAK, таких як SOCS (супресор сигналінгу цитокінів) або PIAS (білковий інгібітор активованого STAT) (Boudny, V., and Kovarik, J., *Neoplasia* 49:349-355, 2002). Активация сигналінгу STAT, а також інших спадних шляхів JAK (наприклад, Akt) пов'язана з поганим прогнозом у багатьох типах раку (Bowman, T., et al. *Oncogene* 19:2474-2488, 2000). Підвищені рівні циркулюючих цитокінів, які передають сигнал через JAK/STAT, відіграють причинну роль у кахексії і/або хронічній утомі. Тому інгібування JAK може бути корисним для онкологічних пацієнтів із причин, які виходять за межі потенційної протипухлинної активності.

JAK2 тирозинкіназа може бути корисною для пацієнтів з мієлопроліферативними порушеннями, наприклад, справжньою поліцитемією (PV), есенційною тромбоцитемією (ET), мієлоїдною метаплазією з мієлофіброзом (MMM) (Levin, et al., *Cancer Cell*, vol. 7, 2005: 387-397). Інгібування кінази JAK2V617F знижує проліферацію гематопоетичних клітин, що дозволяє припустити, що JAK2 є потенційною мішенню для фармакологічного інгібування в пацієнтів з PV, ET і MMM.

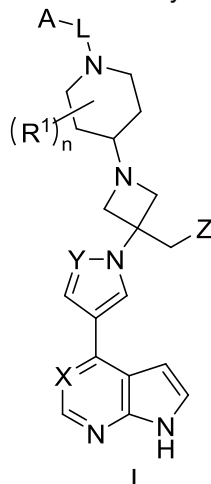
Інгібування JAK може принести користь пацієнтам, які страждають на шкірні імунні порушення, такі як псоріаз і шкірна сенсibiliзація. Збереження псоріазу, приблизно, залежить від ряду запальних цитокінів, крім різних хемокінів і факторів росту (JCI, 113:1664-1675), багато з яких передають сигнал через JAK (*Adv Pharmacol.* 2000;47:113-74).

Так, нові або вдосконалені агенти, які інгібують такі кінази, як JAK, постійно вимагають розробки нових і більш ефективних лікарських засобів, призначених для посилення або придушення імунних і запальних шляхів (таких як імуносупресорні агенти для трансплантатів органів), а також агенти для запобігання і лікування аутоімунних захворювань, захворювань, що включають гіперактивну запальну реакцію (наприклад, екзему), алергій, раку (наприклад, раку простати, лейкозу, множинної мієломи) і деяких імунних реакцій (наприклад, шкірного висипання або контактного дерматиту, або діареї), викликаних іншими терапевтичними засобами. Сполуки

даного винаходу, а також їх композиції і способи, описані в цьому документі, спрямовані на задоволення цих потреб і інших цілей.

#### СУТЬ ВИНАХОДУ

У цьому винаході, крім іншого, представлені сполуки Формули (I):



або їх фармацевтично прийнятні солі; де змінні є такими, як визначено в цьому документі.

У цьому винаході додатково представлені композиції, що включають сполуку Формули I, або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

У цьому винаході додатково представлені способи модулювання активності JAK1, що включають взаємодію JAK1 зі сполукою Формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У цьому винаході додатково представлені способи лікування захворювань або порушень, пов'язаних з аномальною експресією або активністю кінази в організмі пацієнта шляхом введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, або її фармацевтично прийнятної солі.

У цьому винаході додатково представлені способи лікування аутоімунних захворювань, раку, мієлопроліферативних порушень, запальних захворювань, хвороби резорбції кісток, відторгнення трансплантата органа в пацієнтів, які потребують такого лікування, що включають введення вказаному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

У цьому винаході також представлені сполуки Формули I, або їх фармацевтично прийнятні солі, як описано в цьому документі, для застосування при лікуванні аутоімунних захворювань, раку, мієлопроліферативних порушень, запальних захворювань, хвороби резорбції кісток або відторгнення трансплантата органа.

У цьому винаході додатково представлені сполуки Формули I, описані в цьому документі, або їх фармацевтично прийнятні солі, для застосування при модулюванні JAK1.

У цьому винаході представлено також застосування сполук Формули I, описаних у цьому документі, або їх фармацевтично прийнятних солей, для готування лікарських засобів з метою застосування їх у способах модулювання JAK1.

Подробиці одного або більше варіантів втілення даного винаходу представлені далі в прикладених кресленнях і описах. Інші особливості, об'єкти і переваги даного винаходу є зрозумілими з опису і креслень, а також і формули винаходу.

#### КОРОТКИЙ ОПИС ФІГУР

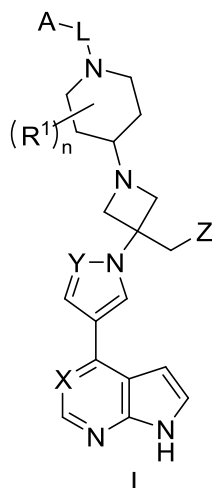
ФІГ. 1 представляє термограму DSC для продукту Прикладу 358.

ФІГ. 2 представляє термограму TGA для продукту Прикладу 358.

ФІГ. 3 представляє діаграму XRPD для продукту Прикладу 358.

#### ДОКЛАДНИЙ ОПИС

У цьому винаході, крім іншого, представлена сполука Формули (I):



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

X є N або CR<sup>2</sup>;

5 Y є N або CR<sup>3</sup>;

Z є H, ціано, галогеном, C<sub>1-3</sub> алкілом або C<sub>1-3</sub> галоалкілом;

L є C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, C(=O), C(=O)N(R<sup>4a</sup>), C(=O)C(R<sup>4b</sup>)<sub>2</sub>, S(=O)<sub>2</sub>, C(=O)O, C(=O)OC(R<sup>4b</sup>)<sub>2</sub> або C(=O)N(R<sup>4a</sup>)C(R<sup>4b</sup>)<sub>2</sub>;

10 A є C<sub>1-6</sub> алкілом, C<sub>3-14</sub> циклоалкілом, C<sub>2-13</sub> гетероциклоалкілом, C<sub>6-14</sub> арилом або C<sub>1-14</sub> гетероарилом; де кожний вказаний C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>3-14</sub> циклоалкіл, C<sub>2-13</sub> гетероциклоалкіл, C<sub>6-14</sub> арил і C<sub>1-14</sub> гетероарил необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4, 5, або 6 незалежно вибраними R<sup>5</sup> групами;

кожний R<sup>1</sup> незалежно є C<sub>1-4</sub> алкілом, гідроксиллом, C<sub>1-4</sub> алкокси, фтором, гідроксил-C<sub>1-4</sub> алкілом або C<sub>1-4</sub> алкокси-C<sub>1-4</sub> алкілом; або

дві групи R<sup>1</sup> разом утворюють 2- або 3-вуглецевий місток або місток формули -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-;

15 R<sup>2</sup> є H, галогеном, гідроксиллом, ціано, C<sub>1-4</sub> алкілом, C<sub>1-4</sub> галоалкілом або C<sub>1-4</sub> алкокси;

R<sup>3</sup> є H, ціано, нітро, галогеном, гідроксиллом, C<sub>1-6</sub> алкілом, C<sub>2-6</sub> алкенілом, C<sub>2-6</sub> алкінілом, C<sub>3-7</sub> циклоалкілом, C<sub>1-6</sub> галоалкілом, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галоалкокси, аміно, C<sub>1-6</sub> алкіламіно, ді-C<sub>1-6</sub> алкіламіно, C<sub>1-6</sub> алкілсульфонілом, карбамілом, C<sub>1-6</sub> алкілкарбамілом, ді-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамілом, карбокси, C<sub>1-6</sub> алкілкарбонілом або C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонілом;

20 кожний R<sup>4</sup> незалежно є H або C<sub>1-4</sub> алкілом; або

дві групи R<sup>4</sup>, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднанні, утворюють 3-, 4-, 5- або 6-членне циклоалкілове кільце;

R<sup>4a</sup> є H або C<sub>1-4</sub> алкілом;

кожний R<sup>4b</sup> незалежно є H або C<sub>1-4</sub> алкілом; або

25 дві групи R<sup>4b</sup>, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднанні, утворюють 3-, 4-, 5- або 6-членне циклоалкілове кільце;

кожний R<sup>5</sup> незалежно є галогеном, ціано, нітро, C<sub>1-6</sub> алкілом, C<sub>2-6</sub> алкенілом, C<sub>2-6</sub> алкінілом, C<sub>1-6</sub> галоалкілом, галосульфанилом, C<sub>3-10</sub> циклоалкілом, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл-C<sub>1-3</sub> алкілом, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкілом, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкіл-C<sub>1-3</sub> алкілом, C<sub>6-10</sub> арилом, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкілом, C<sub>1-10</sub> гетероарилом, C<sub>1-10</sub> гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкілом, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, °C(O)R<sup>b</sup>, °C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> або S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; де кожний C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл, C<sub>2-6</sub> алкініл, C<sub>1-6</sub> галоалкіл, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл-C<sub>1-3</sub> алкіл, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкіл, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкіл-C<sub>1-3</sub> алкіл, C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкіл, C<sub>1-10</sub> гетероарил і C<sub>1-10</sub> гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними R<sup>6</sup> групами;

30 кожний R<sup>6</sup> незалежно є галогеном, ціано, нітро, C<sub>1-6</sub> алкілом, C<sub>2-6</sub> алкенілом, C<sub>2-6</sub> алкінілом, C<sub>1-6</sub> галоалкілом, галосульфанилом, C<sub>3-10</sub> циклоалкілом, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл-C<sub>1-3</sub> алкілом, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкілом, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкіл-C<sub>1-3</sub> алкілом, C<sub>6-10</sub> арилом, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкілом, C<sub>1-10</sub> гетероарилом, C<sub>1-10</sub> гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкілом, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, °C(O)R<sup>b1</sup>, °C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> або S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>; де кожний C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл, C<sub>2-6</sub> алкініл, C<sub>1-6</sub> галоалкіл, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл-C<sub>1-3</sub> алкіл, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкіл, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкіл-C<sub>1-3</sub> алкіл, C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкіл, C<sub>1-10</sub> гетероарил і C<sub>1-10</sub> гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними R<sup>h</sup> групами;

- кожний  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  і  $R^d$  незалежно є Н,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{2-6}$  алкенілом,  $C_{2-6}$  алкінілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом,  $C_{3-10}$  циклоалкілом,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-3}$  алкілом,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкілом,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$  алкілом,  $C_{6-10}$  арилом,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкілом,  $C_{1-10}$  гетероарилом або  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-3}$  алкілом; де вказаний  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл,  $C_{1-6}$  галоалкіл, галосульфаніл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{1-10}$  гетероарил і  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-3}$  алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^9$  групами;
- або будь-які  $R^c$  і  $R^d$  разом з атомом N, до якого вони приєднанні, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілову групу або гетероарилову групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, гідроксилу,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галоалкокси, аміно,  $C_{1-6}$  алкіламіно, ді- $C_{1-6}$  алкіламіно, тіо,  $C_{1-6}$  алкілтіо,  $C_{1-6}$  алкілсульфінілу,  $C_{1-6}$  алкілсульфонілу, карбамілу,  $C_{1-6}$  алкілкарбамілу, ді- $C_{1-6}$  алкілкарбамілу, карбокси,  $C_{1-6}$  алкілкарбонілу і  $C_{1-6}$  алкоксикарбонілу;
- кожний  $R^e$  незалежно є Н,  $C_{1-6}$  алкілом, CN, гідроксилем,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  алкілсульфонілом, карбокси,  $C_{1-6}$  алкілкарбонілом, аміноссульфонілом,  $C_{1-6}$  алкіламіноссульфонілом, ді- $C_{1-6}$  алкіламіноссульфонілом, карбамілом,  $C_{1-6}$  алкілкарбамілом або ді- $C_{1-6}$  алкілкарбамілом;
- кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно є Н,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{2-6}$  алкенілом,  $C_{2-6}$  алкінілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом,  $C_{3-10}$  циклоалкілом,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-3}$  алкілом,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкілом,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$  алкілом,  $C_{6-10}$  арилом,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкілом,  $C_{1-10}$  гетероарилом або  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-3}$  алкілом; де вказаний  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл,  $C_{1-6}$  галоалкіл, галосульфаніл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{1-10}$  гетероарил і  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-3}$  алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^9$  групами;
- або будь-які  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  разом з атомом N, до якого вони приєднанні, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілову групу або гетероарилову групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, гідроксилу,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галоалкокси, аміно,  $C_{1-6}$  алкіламіно, ді- $C_{1-6}$  алкіламіно, тіо,  $C_{1-6}$  алкілтіо,  $C_{1-6}$  алкілсульфінілу,  $C_{1-6}$  алкілсульфонілу, карбамілу,  $C_{1-6}$  алкілкарбамілу, ді- $C_{1-6}$  алкілкарбамілу, карбокси,  $C_{1-6}$  алкілкарбонілу,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонілу і  $C_{1-6}$  алкілкарбоніламіно;
- кожний  $R^{e1}$  незалежно є Н,  $C_{1-6}$  алкілом, CN, гідроксилем,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  алкілсульфонілом, карбокси,  $C_{1-6}$  алкілкарбонілом, аміноссульфонілом,  $C_{1-6}$  алкіламіноссульфонілом, ді- $C_{1-6}$  алкіламіноссульфонілом, карбамілом,  $C_{1-6}$  алкілкарбамілом або ді- $C_{1-6}$  алкілкарбамілом;
- кожний  $R^g$ ,  $R^h$  і  $R^h$  незалежно є галогеном, ціано, нітро, гідроксилем,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{2-6}$  алкенілом,  $C_{2-6}$  алкінілом,  $C_{3-7}$  циклоалкілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галоалкокси, аміно,  $C_{1-6}$  алкіламіно, ді- $C_{1-6}$  алкіламіно, тіо,  $C_{1-6}$  алкілтіо,  $C_{1-6}$  алкілсульфінілом,  $C_{1-6}$  алкілсульфонілом, карбамілом,  $C_{1-6}$  алкілкарбамілом, ді- $C_{1-6}$  алкілкарбамілом, карбокси,  $C_{1-6}$  алкілкарбонілом,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонілом або  $C_{1-6}$  алкілкарбоніламіно; і
- $n$  дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.
- В деяких варіантах втілення винаходу:
- $X \in N$  або  $CR^2$ ;
- $Y \in N$  або  $CR^3$ ;
- $Z \in N$ , ціано, галогеном,  $C_{1-3}$  алкілом або  $C_{1-3}$  галоалкілом;
- $L \in C(R^4)_2$ ,  $C(=O)$ ,  $C(=O)N(R^{4a})$ ,  $C(=O)C(R^{4b})_2$  або  $S(=O)_2$ ;
- $A \in C_{1-6}$  алкілом,  $C_{3-14}$  циклоалкілом,  $C_{2-13}$  гетероциклоалкілом,  $C_{6-14}$  арилом або  $C_{1-14}$  гетероарилом; де кожний вказаний  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{3-14}$  циклоалкіл,  $C_{2-13}$  гетероциклоалкіл,  $C_{6-14}$  арил і  $C_{1-14}$  гетероарил необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4, 5, або 6 незалежно вибраними  $R^5$  групами;
- кожний  $R^1$  незалежно є  $C_{1-4}$  алкілом; або
- дві групи  $R^1$  разом утворюють 2- або 3-вуглецевий місток;
- $R^2 \in N$ , галогеном, гідроксилем, ціано,  $C_{1-4}$  алкілом,  $C_{1-4}$  галоалкілом або  $C_{1-4}$  алкокси;
- $R^3 \in N$ , ціано, нітро, галогеном, гідроксилем,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{2-6}$  алкенілом,  $C_{2-6}$  алкінілом,  $C_{3-7}$  циклоалкілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галоалкокси, аміно,  $C_{1-6}$  алкіламіно, ді- $C_{1-6}$  алкіламіно,  $C_{1-6}$  алкілсульфонілом, карбамілом,  $C_{1-6}$  алкілкарбамілом, ді- $C_{1-6}$  алкілкарбамілом, карбокси,  $C_{1-6}$  алкілкарбонілом або  $C_{1-6}$  алкоксикарбонілом;
- кожний  $R^4$  незалежно є Н або  $C_{1-4}$  алкілом; або
- дві групи  $R^4$ , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднанні, утворюють 3-, 4-, 5- або 6-членне циклоалкілове кільце;
- $R^{4a} \in N$  або  $C_{1-4}$  алкілом;

кожний  $R^{4b}$  незалежно є H або  $C_{1-4}$  алкілом; або  
 дві групи  $R^{4b}$ , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднанні, утворюють 3-, 4-, 5- або 6-членне циклоалкілове кільце;

кожний  $R^5$  незалежно є галогеном, ціано, нітро,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{2-6}$  алкенілом,  $C_{2-6}$  алкінілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом, галосульфанилом,  $C_{3-10}$  циклоалкілом,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-3}$  алкілом,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкілом,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$  алкілом,  $C_{6-10}$  арилом,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкілом,  $C_{1-10}$  гетероарилом,  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-3}$  алкілом,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^{c,d}$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $^{\circ}C(O)R^b$ ,  $^{\circ}C(O)NR^{c,d}$ ,  $NR^{c,d}$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $NR^cC(O)NR^{c,d}$ ,  $C(=NR^e)R^b$ ,  $C(=NR^e)NR^{c,d}$ ,  $NR^cC(=NR^e)NR^{c,d}$ ,  $NR^cS(O)R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2NR^{c,d}$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^{c,d}$ ,  $S(O)_2R^b$  або  $S(O)_2NR^{c,d}$ ; де кожний  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл,  $C_{1-6}$  галоалкіл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{1-10}$  гетероарил і  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-3}$  алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^6$  групами;

кожний  $R^6$  незалежно є галогеном, ціано, нітро,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{2-6}$  алкенілом,  $C_{2-6}$  алкінілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом, галосульфанилом,  $C_{3-10}$  циклоалкілом,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-3}$  алкілом,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкілом,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$  алкілом,  $C_{6-10}$  арилом,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкілом,  $C_{1-10}$  гетероарилом,  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-3}$  алкілом,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(O)R^{b1}$ ,  $C(O)NR^{c1,d1}$ ,  $C(O)OR^{a1}$ ,  $^{\circ}C(O)R^{b1}$ ,  $^{\circ}C(O)NR^{c1,d1}$ ,  $C(=NR^{e1})NR^{c1,d1}$ ,  $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1,d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ ,  $NR^{c1}C(O)NR^{c1,d1}$ ,  $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1,d1}$ ,  $S(O)R^{b1}$ ,  $S(O)NR^{c1,d1}$ ,  $S(O)_2R^{b1}$  або  $S(O)_2NR^{c1,d1}$ ; де кожний  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл,  $C_{1-6}$  галоалкіл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{1-10}$  гетероарил і  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-3}$  алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^h$  групами;

кожний  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  і  $R^d$  незалежно є H,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{2-6}$  алкенілом,  $C_{2-6}$  алкінілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом,  $C_{3-10}$  циклоалкілом,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-3}$  алкілом,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкілом,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$  алкілом,  $C_{6-10}$  арилом,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкілом,  $C_{1-10}$  гетероарилом або  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-3}$  алкілом; де вказаний  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл,  $C_{1-6}$  галоалкіл, галосульфанил,  $C_{3-10}$  циклоалкіл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{1-10}$  гетероарил і  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-3}$  алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^g$  групами;

або будь-які  $R^c$  і  $R^d$  разом з атомом N, до якого вони приєднанні, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілову групу або гетероарилову групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, гідроксилу,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галоалкокси, аміно,  $C_{1-6}$  алкіламіно, ді- $C_{1-6}$  алкіламіно, тіо,  $C_{1-6}$  алкілтіо,  $C_{1-6}$  алкілсульфінілу,  $C_{1-6}$  алкілсульфонілу, карбамілу,  $C_{1-6}$  алкілкарбамілу, ді- $C_{1-6}$  алкілкарбамілу, карбокси,  $C_{1-6}$  алкілкарбонілу і  $C_{1-6}$  алкоксикарбонілу;

кожний  $R^e$  незалежно є H,  $C_{1-6}$  алкілом, CN, гідроксиллом,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  алкілсульфонілом, карбокси,  $C_{1-6}$  алкілкарбонілом, аміносурьфонілом,  $C_{1-6}$  алкіламіносурьфонілом, ді- $C_{1-6}$  алкіламіносурьфонілом, карбамілом,  $C_{1-6}$  алкілкарбамілом або ді- $C_{1-6}$  алкілкарбамілом;

кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно є H,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{2-6}$  алкенілом,  $C_{2-6}$  алкінілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом,  $C_{3-10}$  циклоалкілом,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-3}$  алкілом,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкілом,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$  алкілом,  $C_{6-10}$  арилом,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкілом,  $C_{1-10}$  гетероарилом або  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-3}$  алкілом; де вказаний  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл,  $C_{1-6}$  галоалкіл, галосульфанил,  $C_{3-10}$  циклоалкіл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{1-10}$  гетероарил і  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-3}$  алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^g$  групами;

або будь-які  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  разом з атомом N, до якого вони приєднанні, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілову групу або гетероарилову групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, гідроксилу,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галоалкокси, аміно,  $C_{1-6}$  алкіламіно, ді- $C_{1-6}$  алкіламіно, тіо,  $C_{1-6}$  алкілтіо,  $C_{1-6}$  алкілсульфінілу,  $C_{1-6}$  алкілсульфонілу, карбамілу,  $C_{1-6}$  алкілкарбамілу, ді- $C_{1-6}$  алкілкарбамілу, карбокси,  $C_{1-6}$  алкілкарбонілу,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонілу і  $C_{1-6}$  алкілкарбоніламіно;

кожний  $R^{e1}$  незалежно є H,  $C_{1-6}$  алкілом, CN, гідроксиллом,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  алкілсульфонілом, карбокси,  $C_{1-6}$  алкілкарбонілом, аміносурьфонілом,  $C_{1-6}$  алкіламіносурьфонілом, ді- $C_{1-6}$  алкіламіносурьфонілом, карбамілом,  $C_{1-6}$  алкілкарбамілом або ді- $C_{1-6}$  алкілкарбамілом;

кожний  $R^g$ ,  $R^g$  і  $R^h$  незалежно є галогеном, ціано, нітро, гідроксиллом,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{2-6}$  алкенілом,  $C_{2-6}$  алкінілом,  $C_{3-7}$  циклоалкілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галоалкокси,

аміно, C<sub>1-6</sub> алкіламіно, ді-C<sub>1-6</sub> алкіламіно, тіо, C<sub>1-6</sub> алкілтіо, C<sub>1-6</sub> алкілсульфінілом, C<sub>1-6</sub> алкілсульфонілом, карбамілом, C<sub>1-6</sub> алкілкарбамілом, ді-C<sub>1-6</sub> алкілкарбамілом, карбокси, C<sub>1-6</sub> алкілкарбонілом, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонілом або C<sub>1-6</sub> алкілкарбоніламіно; і

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

5 У деяких варіантах втілення винаходу X є N.

У деяких варіантах втілення винаходу X є CR<sup>2</sup>.

У деяких варіантах втілення винаходу X є C(H), C(F) або C(CN).

У деяких варіантах втілення винаходу X є CH.

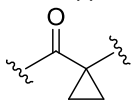
У деяких варіантах втілення винаходу Y є N.

10 У деяких варіантах втілення винаходу Y є CR<sup>3</sup>.

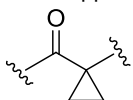
У деяких варіантах втілення винаходу Y є CH.

У деяких варіантах втілення винаходу Z є ціано.

У деяких варіантах втілення винаходу L є C(=O)NH, C(=O), S(=O)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, C(=O)CH<sub>2</sub> або



15 У деяких варіантах втілення винаходу L є C(=O)NH, C(=O), S(=O)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, C(=O)CH<sub>2</sub>,



, C(=O)O або C(=O)OCH<sub>2</sub>.

У деяких варіантах втілення винаходу L є C(=O).

У деяких варіантах втілення винаходу L є C(=O)O.

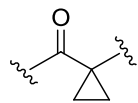
У деяких варіантах втілення винаходу L є C(=O)OCH<sub>2</sub>.

20 У деяких варіантах втілення винаходу L є C(=O)NH.

У деяких варіантах втілення винаходу L є S(=O)<sub>2</sub>.

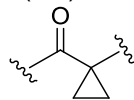
У деяких варіантах втілення винаходу L є C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>.

У деяких варіантах втілення винаходу L є CH<sub>2</sub>.



У деяких варіантах втілення винаходу L є C(=O)CH<sub>2</sub> або

25 У деяких варіантах втілення винаходу L є C(=O)CH<sub>2</sub>.



У деяких варіантах втілення винаходу L є

У деяких варіантах втілення винаходу n дорівнює 0, 1 або 2.

У деяких варіантах втілення винаходу n дорівнює 0.

У деяких варіантах втілення винаходу n дорівнює 1.

30 У деяких варіантах втілення винаходу n дорівнює 2.

У деяких варіантах втілення винаходу R<sup>1</sup> є C<sub>1-4</sub> алкілом.

У деяких варіантах втілення винаходу R<sup>1</sup> є метилом.

У деяких варіантах втілення винаходу дві групи R<sup>1</sup> утворюють 2-вуглецевий місток.

35 У деяких варіантах втілення винаходу A є C<sub>6-14</sub> арилом, що необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4, 5 або 6 незалежно вибраними R<sup>5</sup> групами.

У деяких варіантах втілення винаходу A є фенілом, що необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними R<sup>5</sup> групами.

У деяких варіантах втілення винаходу A є моноциклічним C<sub>3-9</sub> циклоалкілом або біциклічним C<sub>3-9</sub> циклоалкілом, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4, 5 або 6 незалежно вибраними R<sup>5</sup> групами.

40 У деяких варіантах втілення винаходу A є моноциклічним C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкілом або біциклічним C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкілом, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4, 5 або 6 незалежно вибраними R<sup>5</sup> групами.

45 У деяких варіантах втілення винаходу A є моноциклічним C<sub>1-10</sub> гетероарилом або біциклічним C<sub>1-10</sub> гетероарилом, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4, 5 або 6 незалежно вибраними R<sup>5</sup> групами.

У деяких варіантах втілення винаходу A є C<sub>1-6</sub> алкілом, що необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4, 5 або 6 незалежно вибраними R<sup>5</sup> групами.

У деяких варіантах втілення винаходу A є C<sub>1-6</sub> алкілом.

50 У деяких варіантах втілення винаходу A є C<sub>1-6</sub> алкілом, фенілом, нафтиловим кільцем,



моноциклічним або біциклічним  $C_{3-10}$  циклоалкілом, моноциклічним або біциклічним  $C_{2-10}$  гетероциклоалкілом, або моноциклічним або біциклічним  $C_{1-10}$  гетероарилом; кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^5$  групами.

У деяких варіантах втілення винаходу А є фенілом, нафтиловим кільцем, моноциклічним  $C_{3-10}$  циклоалкілом, біциклічним  $C_{3-10}$  циклоалкілом, моноциклічним  $C_{2-10}$  гетероциклоалкілом, біциклічним  $C_{2-10}$  гетероциклоалкілом, моноциклічним  $C_{1-10}$  гетероарилом або біциклічним  $C_{1-10}$  гетероарилом; кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^5$  групами.

У деяких варіантах втілення винаходу А метилом, етилом, ізопропілом, фенілом, нафталіновим кільцем, піридиновим кільцем, піримідиновим кільцем, тіофеновим кільцем, піразиним кільцем, оксазоловим кільцем, ізоксазоловим кільцем, імідазоловим кільцем, тіазоловим кільцем, фурановим кільцем, піразоловим кільцем, хіноліновим кільцем, бензотіофеновим кільцем, бензотіазоловим кільцем, бензоімідазоловим кільцем, бензофурановим кільцем, циклопропілом, циклопентилом, циклогексиллом, циклогептилом, інденовим кільцем, тетрагідронафталіновим кільцем, дигідро-1,4-бензодіоксоксиновим кільцем або піперидиновим кільцем; кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними групами  $R^5$ , у межах допуску валентності.

У деяких варіантах втілення винаходу А є фенілом, нафталіновим кільцем, піридиновим кільцем, піримідиновим кільцем, тіофеновим кільцем, піразиним кільцем, оксазоловим кільцем, ізоксазоловим кільцем, імідазоловим кільцем, тіазоловим кільцем, фурановим кільцем, піразоловим кільцем, хіноліновим кільцем, бензотіофеновим кільцем, бензотіазоловим кільцем, бензоімідазоловим кільцем, бензофурановим кільцем, циклопропілом, циклопентилом, циклогексиллом, циклогептилом, інденовим кільцем, тетрагідронафталіновим кільцем, дигідро-1,4-бензодіоксоксиновим кільцем або піперидиновим кільцем; кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^5$  групами, у межах допуску валентності.

У деяких варіантах втілення винаходу А є фенілом або піридиновим кільцем; кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними  $R^5$  групами.

У деяких варіантах втілення винаходу А є піридин-4-ілом; який необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними  $R^5$  групами.

У деяких варіантах втілення винаходу А є піридиновим кільцем; яке необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними  $R^5$  групами.

У деяких варіантах втілення винаходу кожний  $R^5$  незалежно є галогеном, ціано,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{2-6}$  алкенілом,  $C_{2-6}$  алкінілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом,  $C_{3-10}$  циклоалкілом,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-3}$  алкілом,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкілом,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$  алкілом,  $C_{6-10}$  арилом,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкілом,  $C_{1-10}$  гетероарилом,  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-3}$  алкілом,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $^{\circ}C(O)R^b$ ,  $^{\circ}C(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$  або  $S(O)_2NR^cR^d$ ; де кожний  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл,  $C_{1-6}$  галоалкіл, галосульфаніл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{1-10}$  гетероарил і  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-3}$  алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^6$  групами;

У деяких варіантах втілення винаходу кожний  $R^5$  незалежно є галогеном, ціано,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом,  $C_{3-10}$  циклоалкілом,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкілом,  $C_{6-10}$  арилом,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкілом,  $C_{1-10}$  гетероарилом,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $^{\circ}C(O)R^b$ ,  $^{\circ}C(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$  або  $S(O)_2NR^cR^d$ ; де кожний  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл,  $C_{1-6}$  галоалкіл, галосульфаніл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{1-10}$  гетероарил і  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-3}$  алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^6$  групами;

У деяких варіантах втілення винаходу кожний  $R^5$  незалежно є галогеном, ціано,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом,  $C_{6-10}$  арилом,  $C_{1-10}$  гетероарилом,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $NR^cR^d$  або  $NR^cC(O)R^b$ ; де кожний вказаний  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{1-6}$  галоалкіл,  $C_{6-10}$  арил і  $C_{1-10}$  гетероарил необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^6$  групами.

У деяких варіантах втілення винаходу кожний  $R^5$  незалежно є галогеном, ціано,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом,  $C_{6-10}$  арилом,  $C_{1-10}$  гетероарилом,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $NR^cR^d$  або  $NR^cC(O)R^b$ ; де кожний вказаний  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{1-6}$  галоалкіл,  $C_{6-10}$  арил і  $C_{1-10}$  гетероарил необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^6$  групами; і

кожний  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  і  $R^d$  незалежно є Н,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом або  $C_{6-10}$  арилом; де вказаний  $C_{1-6}$  алкіл і  $C_{6-10}$  арил незалежно заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^9$  групами.

У деяких варіантах втілення винаходу кожний  $R^5$  незалежно є галогеном, ціано,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом, гідроксиллом,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галоалкокси,  $C_{6-12}$  арилокси, аміно,  $C_{1-6}$  алкіламіно, ді- $C_{1-6}$  алкіламіно,  $C_{1-6}$  алкілкарбоніламіно,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонілом,  $C_{1-6}$  алкілтію,  $C_{6-12}$  арилом або  $C_{1-9}$  гетероарилом; де кожний вказаний  $C_{6-12}$  арил або  $C_{1-9}$  гетероарил незалежно

5 заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^6$  групами.

У деяких варіантах втілення винаходу кожний  $R^5$  незалежно є хлором, фтором, бромом, ціано, метилом, етилом, трифторметилом, гідроксиллом, метокси, трифторметокси, дифторметокси, фенокси, диметиламіно, трет-бутилкарбоніламіно, метоксикарбонілом, метилтію, фенілом, піридиновим кільцем, тiazоловим кільцем, хіноліновим кільцем,

10 ізохіноліновим кільцем, імідазо[1,2-а]піримідиновим кільцем, бензоксазоловим кільцем або оксадіазоловим кільцем; де кожний вказаний феніл, піридинове кільце, тiazолове кільце, хінолінове кільце, ізохінолінове кільце, імідазо[1,2-а]піримідинове кільце, бензоксазолове кільце і оксадіазолове кільце незалежно заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^6$  групами.

У деяких варіантах втілення винаходу кожний  $R^5$  незалежно є галогеном або  $C_{1-6}$

15 галоалкілом.

У деяких варіантах втілення винаходу кожний  $R^5$  незалежно є фтором або трифторметилом.

У деяких варіантах втілення винаходу кожний  $R^6$  незалежно є галогеном, ціано, нітро, гідроксиллом,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{2-6}$  алкенілом,  $C_{2-6}$  алкінілом,  $C_{3-7}$  циклоалкілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галоалкокси, аміно,  $C_{1-6}$  алкіламіно, ді- $C_{1-6}$  алкіламіно, тіо,  $C_{1-6}$  алкілтію,  $C_{1-6}$

20 алкілсульфінілом,  $C_{1-6}$  алкілсульфонілом, карбамілом,  $C_{1-6}$  алкілкарбамілом, ді- $C_{1-6}$  алкілкарбамілом, карбокси,  $C_{1-6}$  алкілкарбонілом,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонілом або  $C_{1-6}$  алкілкарбоніламіно.

У деяких варіантах втілення винаходу кожний  $R^6$  незалежно є галогеном, ціано,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом,  $OR^{a1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$  або  $OC(O)R^{b1}$ ; і

25 кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно є Н або  $C_{1-6}$  алкілом; де вказаний  $C_{1-6}$  алкіл необов'язково заміщений замісником, незалежно вибраним з  $C_{1-4}$  алкокси і гідроксилу;

або будь-які з  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$ , разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілову групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену.

У деяких варіантах втілення винаходу кожний  $R^5$  незалежно галогеном, ціано,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом,  $C_{6-10}$  арилом,  $C_{1-10}$  гетероарилом,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $NR^cR^d$  або  $NR^cC(O)R^b$ ; де кожний вказаний  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{1-6}$  галоалкіл,  $C_{6-10}$  арил і  $C_{1-10}$  гетероарил необов'язково заміщений

30 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^6$  групами; кожний  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  і  $R^d$  незалежно є Н,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом або  $C_{6-10}$  арилом; де вказаний  $C_{1-6}$  алкіл в  $C_{6-10}$  арил незалежно заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^9$  групами;

кожний  $R^6$  незалежно є галогеном, ціано,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом,  $OR^{a1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$  або  $OC(O)R^{b1}$ ; і

кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно є Н або  $C_{1-6}$  алкілом; де вказаний  $C_{1-6}$  алкіл необов'язково заміщений замісником, незалежно вибраним з  $C_{1-4}$  алкокси і гідроксилу;

40 або будь-які з  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$ , разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілову групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену.

У деяких варіантах втілення винаходу кожний  $R^6$  незалежно є галогеном, ціано або  $C_{1-6}$

45 алкілом.

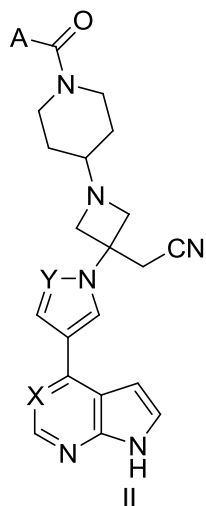
У деяких варіантах втілення винаходу кожний  $R^6$  незалежно є хлором, фтором, ціано або метилом.

У деяких варіантах втілення винаходу, де  $R^2$  є Н, галогеном або ціано.

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^2$  є Н, F або ціано.

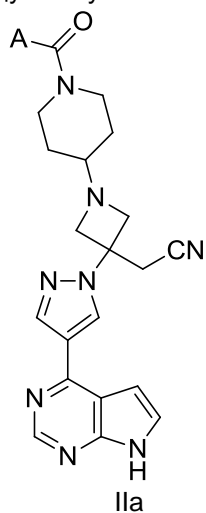
У деяких варіантах втілення винаходу  $R^3$  є Н.

У деяких варіантах втілення винаходу сполука є сполукою Формули (II):



або її фармацевтично прийнятною сіллю.

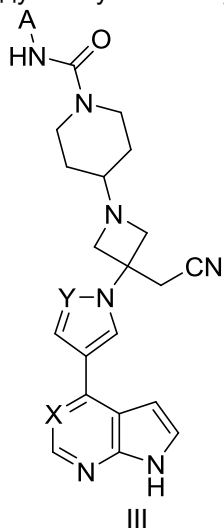
У деяких варіантах втілення винаходу сполука є сполукою Формули (IIa):



5

або її фармацевтично прийнятною сіллю.

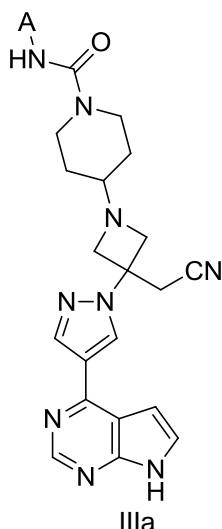
У деяких варіантах втілення винаходу сполука є сполукою Формули (III):



10

або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У деяких варіантах сполука є сполукою Формули (IIIa):



або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У деяких варіантах втілення винаходу:

X є N або CR<sup>2</sup>;

Y є N або CR<sup>3</sup>;

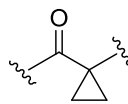
кожний R<sup>1</sup> незалежно є C<sub>1-4</sub> алкілом; або

дві групи R<sup>1</sup> утворюють 2-вуглецевий місток.

R<sup>2</sup> є H, галогеном або ціано;

R<sup>3</sup> є H;

Z є ціано;



L є C(=O)NH, C(=O), S(=O)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, C(=O)CH<sub>2</sub> або

A є C<sub>1-6</sub> алкілом, фенолом, нафтиловим кільцем, моноциклічним C<sub>3-10</sub> циклоалкілом, біциклічним C<sub>3-10</sub> циклоалкілом, моноциклічним C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкілом, біциклічним C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкілом, моноциклічним C<sub>1-10</sub> гетероарилом або біциклічним C<sub>1-10</sub> гетероарилом; кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними R<sup>5</sup> групами;

кожний R<sup>5</sup> незалежно є галогеном, ціано, C<sub>1-6</sub> алкілом, C<sub>2-6</sub> алкенілом, C<sub>2-6</sub> алкінілом, C<sub>1-6</sub> галоалкілом, C<sub>3-10</sub> циклоалкілом, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл-C<sub>1-3</sub> алкілом, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкілом, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкіл-C<sub>1-3</sub> алкілом, C<sub>6-10</sub> арилом, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкілом, C<sub>1-10</sub> гетероарилом, C<sub>1-10</sub> гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкілом, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> або S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; де кожний C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл, C<sub>2-6</sub> алкініл, C<sub>1-6</sub> галоалкіл, галосульфаніл, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл-C<sub>1-3</sub> алкіл, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкіл, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкіл-C<sub>1-3</sub> алкіл, C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкіл, C<sub>1-10</sub> гетероарил і C<sub>1-10</sub> гетероарил-C<sub>1-3</sub> алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними R<sup>6</sup> групами; і

n дорівнює 0, 1 або 2.

У деяких варіантах втілення винаходу:

X є N або CR<sup>2</sup>;

Y є N або CR<sup>3</sup>;

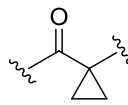
кожний R<sup>1</sup> незалежно є C<sub>1-4</sub> алкілом; або

дві групи R<sup>1</sup> утворюють 2-вуглецевий місток.

R<sup>2</sup> є H, галогеном або ціано;

R<sup>3</sup> є H;

Z є ціано;



L є C(=O)NH, C(=O), S(=O)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, C(=O)CH<sub>2</sub> або

A є C<sub>1-6</sub> алкілом, фенолом, нафтиловим кільцем, моноциклічним C<sub>3-10</sub> циклоалкілом, біциклічним C<sub>3-10</sub> циклоалкілом, моноциклічним C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкілом, біциклічним C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкілом, моноциклічним C<sub>1-10</sub> гетероарилом або біциклічним C<sub>1-10</sub> гетероарилом; кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними R<sup>5</sup> групами;

кожний R<sup>5</sup> незалежно є галогеном, ціано, C<sub>1-6</sub> алкілом, C<sub>1-6</sub> галоалкілом, C<sub>3-10</sub> циклоалкілом,

$C_{2-10}$  гетероциклоалкілом,  $C_{6-10}$  арилом,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкілом,  $C_{1-10}$  гетероарилом,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $^oC(O)R^b$ ,  $^oC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$  або  $S(O)_2NR^cR^d$ ; де кожний  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл,  $C_{1-6}$  галоалкіл, галосульфаніл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{1-10}$  гетероарил і  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-3}$  алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^6$  групами; і

$n$  дорівнює 0, 1 або 2.

У деяких варіантах втілення винаходу:

$X \in N$  або  $CR^2$ ;

$Y \in N$  або  $CR^3$ ;

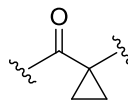
кожний  $R^1$  незалежно є  $C_{1-4}$  алкілом; або

дві групи  $R^1$  утворюють 2-вуглецевий місток.

$R^2 \in H$ , галогеном або ціано;

$R^3 \in H$ ;

$Z \in$  ціано;



$L \in C(=O)NH$ ,  $C(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $CH_2$ ,  $C(=O)CH_2$  або

$A$  є фенолом, нафтиловим кільцем, моноциклічним  $C_{3-10}$  циклоалкілом, біциклічним  $C_{3-10}$  циклоалкілом, моноциклічним  $C_{2-10}$  гетероциклоалкілом, біциклічним  $C_{2-10}$  гетероциклоалкілом, моноциклічним  $C_{1-10}$  гетероарилом або біциклічним  $C_{1-10}$  гетероарилом; кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^5$  групами;

кожний  $R^5$  незалежно є галогеном, ціано,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом,  $C_{3-10}$  циклоалкілом,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкілом,  $C_{6-10}$  арилом,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкілом,  $C_{1-10}$  гетероарилом,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $^oC(O)R^b$ ,  $^oC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$  або  $S(O)_2NR^cR^d$ ; де кожний  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкеніл,  $C_{2-6}$  алкініл,  $C_{1-6}$  галоалкіл, галосульфаніл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-3}$  алкіл,  $C_{1-10}$  гетероарил і  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-3}$  алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^6$  групами; і

$n$  дорівнює 0, 1 або 2.

У деяких варіантах втілення винаходу:

$X \in N$  або  $CR^2$ ;

$Y \in N$  або  $CR^3$ ;

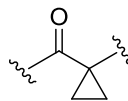
кожний  $R^1$  незалежно є  $C_{1-4}$  алкілом; або

дві групи  $R^1$  утворюють 2-вуглецевий місток.

$R^2 \in H$ , галогеном або ціано;

$R^3 \in H$ ;

$Z \in$  ціано;



$L \in C(=O)NH$ ,  $C(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $CH_2$ ,  $C(=O)CH_2$  або

$A$  є  $C_{1-6}$  алкілом, фенолом, нафтиловим кільцем, моноциклічним  $C_{3-10}$  циклоалкілом, біциклічним  $C_{3-10}$  циклоалкілом, моноциклічним  $C_{2-10}$  гетероциклоалкілом, біциклічним  $C_{2-10}$  гетероциклоалкілом, моноциклічним  $C_{1-10}$  гетероарилом або біциклічним  $C_{1-10}$  гетероарилом; кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^5$  групами;

кожний  $R^5$  незалежно є галогеном, ціано,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом,  $C_{6-10}$  арилом,  $C_{1-10}$  гетероарилом,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ; де кожний вказаний  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{1-6}$  галоалкіл,  $C_{6-10}$  арил і  $C_{1-10}$  гетероарил необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^6$  групами;

$i$

$n$  дорівнює 0, 1 або 2.

У деяких варіантах втілення винаходу:

$X \in N$  або  $CR^2$ ;

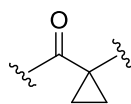
$Y \in N$  або  $CR^3$ ;

кожний  $R^1$  незалежно є  $C_{1-4}$  алкілом; або

дві групи  $R^1$  утворюють 2-вуглецевий місток.

$R^2 \in H$ , галогеном або ціано;

$R^3 \in H$ ;  
 $Z \in \text{ціано}$ ;



$L \in C(=O)NH, C(=O), S(=O)_2, CH_2, C(=O)CH_2$  або

А є фенілом, нафтиловим кільцем, моноциклічним  $C_{3-10}$  циклоалкілом, біциклічним  $C_{3-10}$  циклоалкілом, моноциклічним  $C_{2-10}$  гетероциклоалкілом, біциклічним  $C_{2-10}$  гетероциклоалкілом, моноциклічним  $C_{1-10}$  гетероарилом або біциклічним  $C_{1-10}$  гетероарилом; кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^5$  групами;

кожний  $R^5$  незалежно є галогеном, ціано,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом,  $C_{6-10}$  арилом,  $C_{1-10}$  гетероарилом,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ; де кожний вказаний  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{1-6}$  галоалкіл,  $C_{6-10}$  арил і  $C_{1-10}$  гетероарил необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^6$  групами;

$i$   
 $n$  дорівнює 0, 1 або 2.

У деяких варіантах втілення винаходу:

15  $X \in N$  або  $CR^2$ ;

$Y \in N$  або  $CR^3$ ;

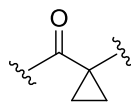
кожний  $R^1$  незалежно є метилом; або

дві групи  $R^1$  утворюють 2-вуглецевий місток.

$R^2 \in H$ , галогеном або ціано;

20  $R^3 \in H$ ;

$Z \in \text{ціано}$ ;



$L \in C(=O)NH, C(=O), S(=O)_2, CH_2, C(=O)CH_2$  або

А є метилом, етилом, ізопропілом, фенілом, нафталіновим кільцем, піридиновим кільцем, піримідиновим кільцем, тіофеновим кільцем, піразиновим кільцем, оксазоловим кільцем, ізоксазоловим кільцем, імідазоловим кільцем, тіазоловим кільцем, фурановим кільцем, піразоловим кільцем, хіноліновим кільцем, бензотіофеновим кільцем, бензотіазоловим кільцем, бензоімідазоловим кільцем, бензофурановим кільцем, циклопропілом, циклопентилом, циклогексиллом, циклогептилом, інденовим кільцем, тетрагідронафталіновим кільцем, дигідро-1,4-бензодіоксисиним кільцем або піперидиновим кільцем; кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4, 5 або 6 незалежно вибраними  $R^5$  групами, у межах допуску валентності;

кожний  $R^5$  незалежно є хлором, фтором, бромом, ціано, метилом, етилом, трифторметилом, гідроксиллом, метокси, трифторметокси, дифторметокси, фенокси, диметиламіно, трет-бутилкарбоніламіно, метоксикарбонілом, метилтіо, фенілом, піридиновим кільцем, тіазоловим кільцем, хіноліновим кільцем, ізохіноліновим кільцем, імідазо[1,2-а]піримідиновим кільцем, бензоксазоловим кільцем або оксадіазоловим кільцем; де кожний вказаний феніл, піридинове кільце, тіазолове кільце, хінолінове кільце, ізохінолінове кільце, імідазо[1,2-а]піримідинове кільце, бензоксазолове кільце і оксадіазолове кільце незалежно заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^6$  групами; і

$n$  дорівнює 0, 1 або 2.

40 У деяких варіантах втілення винаходу:

$X \in N$  або  $CR^2$ ;

$Y \in N$  або  $CR^3$ ;

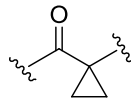
кожний  $R^1$  незалежно є метилом; або

дві групи  $R^1$  утворюють 2-вуглецевий місток.

45  $R^2 \in H$ , галогеном або ціано;

$R^3 \in H$ ;

$Z \in \text{ціано}$ ;



$L \in C(=O)NH, C(=O), S(=O)_2, CH_2, C(=O)CH_2$  або

50 А є фенілом, нафталіновим кільцем, піридиновим кільцем, піримідиновим кільцем, тіофеновим кільцем, піразиновим кільцем, оксазоловим кільцем, ізоксазоловим кільцем, імідазоловим кільцем, тіазоловим кільцем, фурановим кільцем, піразоловим кільцем, хіноліновим кільцем, бензотіофеновим кільцем, бензотіазоловим кільцем, бензоімідазоловим кільцем, бензофурановим кільцем, циклопропілом, циклопентилом, циклогексиллом,

циклогептилом, інденовим кільцем, тетрагідронафталіновим кільцем, дигідро-1,4-бензодіоксисиним кільцем або піперидиновим кільцем; кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4, 5 або 6 незалежно вибраними  $R^5$  групами;

5 кожний  $R^5$  незалежно є хлором, фтором, бромом, ціано, метилом, етилом, трифторметилом, гідроксилом, метокси, трифторметокси, дифторметокси, фенокси, диметиламіно, трет-бутилкарбоніламіно, метоксикарбонілом, метилтіо, фенолом, піридиновим кільцем, тіазоловим кільцем, хіноліновим кільцем, ізохіноліновим кільцем, імідазо[1,2-а]піримідиновим кільцем, бензоксазоловим кільцем або оксадіазоловим кільцем; де кожний вказаний фенол, піридинове кільце, тіазолове кільце, хінолінове кільце, ізохінолінове кільце, імідазо[1,2-а]піримідинове  
10 кільце, бензоксазолове кільце і оксадіазолове кільце незалежно заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^6$  групами; і

n дорівнює 0, 1 або 2.

У деяких варіантах втілення винаходу:

X є N або  $CR^2$ ;

15 Y є N або  $CR^3$ ;

кожний  $R^1$  незалежно є  $C_{1-4}$  алкілом; або

дві групи  $R^1$  утворюють 2-вуглецевий місток.

$R^2$  є H, галогеном або ціано;

$R^3$  є H;

20 Z є ціано;

L є  $S(=O)_2$ ;

A є  $C_{1-6}$  алкілом; і

n дорівнює 0, 1 або 2.

У деяких варіантах втілення винаходу:

25 X є N або CH;

Y є N;

Z є ціано;

L є  $C(=O)$  або  $C(=O)NH$ ;

A є фенолом або піридиновим кільцем, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4

30 незалежно вибраними  $R^5$  групами;

кожний  $R^5$  незалежно є галогеном або  $C_{1-6}$  галоалкілом; і

n дорівнює 0.

У деяких варіантах втілення винаходу:

X є N або CH;

35 Y є N;

Z є ціано;

L є  $C(=O)$  або  $C(=O)NH$ ;

A є фенолом або піридин-4-ілом, кожний з яких необов'язково заміщений 1 або 2 незалежно  
40 вибраними  $R^5$  групами;

кожний  $R^5$  незалежно є фтором або трифторметилом; і

n дорівнює 0.

У деяких варіантах втілення винаходу:

X є N або  $CR^2$ ;

Y є N або  $CR^3$ ;

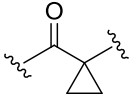
45 кожний  $R^1$  незалежно є  $C_{1-4}$  алкілом, гідроксилом,  $C_{1-4}$  алкокси або фтором;

дві групи  $R^1$  разом утворюють 2- або 3-вуглецевий місток або місток формули  $-CH_2-O-CH_2-$ ;

$R^2$  є H, галогеном або ціано;

$R^3$  є H;

Z є ціано;

50 L є  $C(=O)NH$ ,  $C(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $CH_2$ ,  $C(=O)CH_2$ , ,  $C(=O)O$  або  $C(=O)OCH_2$ ;

A є  $C_{1-6}$  алкілом, фенолом, нафтиловим кільцем, моноциклічним  $C_{3-10}$  циклоалкілом, біциклічним  $C_{3-10}$  циклоалкілом, моноциклічним  $C_{2-10}$  гетероциклоалкілом, біциклічним  $C_{2-10}$  гетероциклоалкілом, моноциклічним  $C_{1-10}$  гетероарилом або біциклічним  $C_{1-10}$  гетероарилом; кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^5$  групами;

55 кожний  $R^5$  незалежно є галогеном, ціано,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом,  $C_{6-10}$  арилом,  $C_{1-10}$  гетероарилом,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ; де кожний вказаний  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{1-6}$  галоалкіл,  $C_{6-10}$  арил і  $C_{1-10}$  гетероарил необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^6$  групами;

п дорівнює 0, 1 або 2;

кожний  $R^5$  незалежно є галогеном, ціано,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом,  $C_{6-10}$  арилом,  $C_{1-10}$  гетероарилом,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $NR^cR^d$  або  $NR^cC(O)R^b$ ; де кожний вказаний  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{1-6}$  галоалкіл,  $C_{6-10}$  арил і  $C_{1-10}$  гетероарил необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно

5 вибраними  $R^6$  групами;

кожний  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  і  $R^d$  незалежно є H,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом або  $C_{6-10}$  арилом; де вказаний  $C_{1-6}$  алкіл в  $C_{6-10}$  арил незалежно заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^9$  групами;

10 кожний  $R^6$  незалежно є галогеном, ціано,  $C_{1-6}$  алкілом,  $C_{1-6}$  галоалкілом,  $OR^{a1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$  або  $OC(O)R^{b1}$ ; і

кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно є H або  $C_{1-6}$  алкілом; де вказаний  $C_{1-6}$  алкіл необов'язково заміщений замісником, незалежно вибраним з  $C_{1-4}$  алкокси і гідроксилу;

або будь-які з  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$ , разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілову групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками,

15 незалежно вибраними з галогену.

У деяких варіантах втілення винаходу сполука вибрана з:

{1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

20 {1-[1-(3-фтор-4-хінолін-6-ілбензоіл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

{1-[1-(3,5-дифторбензоіл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

{3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-[1-(3,4,5-трифторбензоіл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

25 {1-[1-(3-фтор-4-метоксибензоіл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

{1-[1-(3-фтор-4-гідроксибензоіл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

30 {1-{1-[2-фтор-3-(трифторметил)бензоіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

{1-[1-(циклогексилкарбоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

{1-(1-бензоілпіперидин-4-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

35 2-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]бензонітрилу;

3-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]бензонітрилу;

40 4-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]бензонітрилу;

{1-{1-[(6-хлорпіридин-2-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

{1-[1-(піразин-2-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

45 {3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-[1-(3-тієнілкарбоніл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

{1-[1-(1,3-оксазол-2-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

50 {1-(1-{[2-метил-5-(трифторметил)-1,3-оксазол-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

3-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]-5-фторбензонітрилу;

{1-[1-(3-хлорбензоіл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

55 {1-[1-(3-бромбензоіл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

{3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-[1-(3-трифторметокси)бензоіл]піперидин-4-іл}азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

60 {3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-[1-(3-трифторметил)бензоіл]піперидин-4-іл}азетидин-3-іл}ацетонітрилу;



[illegible]

- {1-(1-[[4-хлор-6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-  
 d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-[1-(2,3,4,5-  
 тетрафторбензоїл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 5 {5-[[4-(3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-  
 іл]піперидин-1-іл)карбоніл]-2-метоксибензонітрилу;  
 {3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-[1-(2,3,5,6-  
 тетрафторбензоїл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 (3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-[1-[2-  
 10 (трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {1-[1-(4-фтор-3-гідроксибензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-  
 піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 5-[[4-(3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-  
 іл]піперидин-1-іл)карбоніл]-2-(диметиламіно)бензонітрилу;  
 15 {1-[1-[4-(диметиламіно)-2,3,5,6-тетрафторбензоїл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-  
 d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {1-[1-(3,5-дифторізонікотиноїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-  
 піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {1-[1-[3-фтор-4-(метилтіо)бензоїл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-  
 20 піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {1-[1-(4-хлор-3-фторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-  
 1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {1-[1-(3-фтор-4-метилбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-  
 піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 25 {1-[1-(2,5-диметил-3-фууроїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-  
 1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 4-[[4-(3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-  
 іл]піперидин-1-іл)карбоніл]-2-фторбензонітрилу;  
 {1-[1-(2-фторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-  
 30 іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {1-[1-(4-фторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-  
 іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {1-[1-(2-тієнілкарбоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-  
 іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 35 {1-[1-[3-метокси-5-(трифторметил)-2-тієнілкарбоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-  
 d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {1-[1-[3-гідрокси-5-(трифторметил)-2-тієнілкарбоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-  
 d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {1-[1-[(4-метокси-3-тієніл)карбоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-  
 40 піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {1-[1-[(5-метил-3-тієніл)карбоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-  
 піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {1-[1-[(5-хлор-4-метокси-3-тієніл)карбоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-  
 іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 45 {1-[1-[(2-бром-3-тієніл)карбоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-  
 піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {1-[1-[(3-хлор-2-тієніл)карбоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-  
 піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {1-[1-[(5-хлор-2-тієніл)карбоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-  
 50 піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {1-[1-[(3-метил-2-тієніл)карбоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-  
 піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {1-[1-[(4-метил-2-тієніл)карбоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-  
 піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 55 {1-[1-[(5-метил-2-тієніл)карбоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-  
 піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {1-[1-[(3-метокси-2-тієніл)карбоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-  
 піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {1-[1-[2-фтор-4-(трифторметил)бензоїл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-  
 60 1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

4-[4-(3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл)піперидин-1-іл)карбоніл]-3,5-дифторбензонітрилу;  
{1-[1-(3-хлор-4-гідроксибензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
5 [3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-(1-{[2-(трифторметил)пиримідин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрилу;  
[3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-(1-{[6-(трифторметил)піразин-2-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрилу;  
{1-[1-(1-нафтоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
10 {3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-[1-(хінолін-3-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
{3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-[1-(хінолін-6-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
15 {1-[1-(1-бензотієн-2-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
{1-[1-{(3-хлор-6-фтор-1-бензотієн-2-іл)карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
{1-[1-{(3-хлор-4-фтор-1-бензотієн-2-іл)карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
20 [3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-(1-{[4-(трифторметил)-1-бензотієн-2-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
[3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-(1-{[6-(трифторметил)-1-бензотієн-2-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
25 [3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-(1-{[7-(трифторметил)-1-бензотієн-2-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
{1-[1-(1-бензотієн-3-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
{3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-[1-(1,2,3,4-тетрагідронафтalin-2-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
30 [3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-(1-{[4-(трифторметил)циклогексил]карбоніл}піперидин-4-іл)азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
{1-[1-(2,3-дигідро-1Н-інден-2-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
35 {1-[1-{[4,4-дифторциклогексил]карбоніл}піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
{1-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
{1-[1-(циклогептилкарбоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
40 {1-[1-{[3-метоксициклогексил]карбоніл}піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
{1-[1-{[4-фенілциклогексил]карбоніл}піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
45 {1-(1-{[4-(4-хлорфеніл)циклогексил]карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
6-{4-[4-(3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл)піперидин-1-іл)карбоніл]піперидин-1-іл}нікотинонітрилу;  
{1-(1-{[1-(5-хлор-3-фторпирдин-2-іл)піперидин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
50 2-{4-[4-(3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл)піперидин-1-іл)карбоніл]піперидин-1-іл}-6-метилнікотинонітрилу;  
{1-[1-(фенілацетил)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
55 {1-[1-{[1-(фенілциклопропіл)карбоніл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
{1-(1-{[1-(4-хлорфеніл)циклопропіл]карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
{1-[1-{[2,6-дихлорфеніл]ацетил}піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]пиримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

- 1 {1-[1-(3-феноксibenзил)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- 1 {1-[1-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілметил)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- 5 N-{4-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)метил]піридин-2-іл}-2,2-диметилпропанаміду;
- {1-[1-[3-хлор-2-фтор-6-(трифторметил)бензил]піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- 10 {1-[1-[(3,5-дихлорпіридин-4-іл)метил]піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- {1-[1-[(2-хлор-6-метоксифінолін-3-іл)метил]піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- {1-[1-(2-хлор-3,4-диметоксибензил)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- 15 3-[(3-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-іл)метил]-6-(диметиламіно)-2-фторбензонітрилу;
- {1-[8-(2-хлор-3,6-дифторбензил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- 20 3-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-2-метилпіперидин-1-іл)метил]-6-(диметиламіно)-2-фторбензонітрилу;
- 3-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-2-метилпіперидин-1-іл)метил]-6-(диметиламіно)-2-фторбензонітрилу;
- {1-[1-(2-хлор-6-фторбензил)-2-метилпіперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- 25 {1-[1-(2-хлор-6-фторбензил)-2-метилпіперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- {1-[1-[(1-метил-1H-піразол-5-іл)сульфоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- 2-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)сульфоніл]бензонітрилу;
- 30 3-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)сульфоніл]бензонітрилу;
- 4-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)сульфоніл]бензонітрилу;
- 35 5-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)сульфоніл]-2-(диметиламіно)бензонітрилу;
- {1-[1-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)сульфоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- {1-[1-(циклогексилсульфоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- 40 {1-[1-(циклопентилсульфоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- {1-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- 45 {1-[1-(етилсульфоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- {1-[1-(циклопропілсульфоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- {1-[1-(ізопропілсульфоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- 50 {1-[1-[(1-метил-1H-імідазол-4-іл)сульфоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- {1-[1-[(1,2-диметил-1H-імідазол-4-іл)сульфоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- 55 {1-[1-[(3,5-диметилізоксазол-4-іл)сульфоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- {1-[1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл]-3-[3-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- 3-[(4-{3-(ціанометил)-3-[3-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]бензонітрилу;
- 60



[illegible]

[illegible]

- 1 {1-[1-(2-фтор-4-гідроксибензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-  
1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу;  
2-[4-(3-(ціанометил)-3-[4-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-  
іл)піперидин-1-іл]карбоніл]терефталонітрилу;  
5 4-[4-(3-(ціанометил)-3-[4-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-  
іл)піперидин-1-іл]карбоніл]-2-фторбензонітрилу;  
1 {1-[1-[5-хлор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл]-3-[4-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-  
*b*]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу;  
1 {1-[1-[(4,4-дифторциклогексил)карбоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-  
10 4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу;  
4-(3-(ціанометил)-3-[4-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл)-  
N-[4-фтор-2-(трифторметил)феніл]піперидин-1-карбоксаміду;  
4-(3-(ціанометил)-3-[4-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл)-  
N-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-1-карбоксаміду;  
15 4-(3-(ціанометил)-3-[4-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл)-  
N-[4-(трифторметил)піридин-3-іл]піперидин-1-карбоксаміду;  
4-(3-(ціанометил)-3-[4-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл)-  
N-[3-(трифторметил)піридин-4-іл]піперидин-1-карбоксаміду;  
4-[1-(3-(ціанометил)-1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл]азетидин-3-  
20 іл)-1Н-піразол-4-іл]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрилу;  
4-{1-[1-(3-ціано-5-фторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-(ціанометил)азетидин-3-іл]-1Н-піразол-4-  
іл]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрилу;  
4-{1-[1-(4-ціано-3-фторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-(ціанометил)азетидин-3-іл]-1Н-піразол-4-  
іл]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрилу;  
25 4-(1-{3-(ціанометил)-1-[1-(2,5-дибромбензоїл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл]-1Н-піразол-4-іл)-  
1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрилу;  
4-(1-{3-(ціанометил)-1-[1-(3,5-дибромбензоїл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл]-1Н-піразол-4-іл)-  
1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрилу;  
2-[4-(3-(ціанометил)-3-[4-(5-ціано-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-  
30 іл)піперидин-1-іл]карбоніл]терефталонітрилу;  
5-[4-(3-(ціанометил)-3-[4-(5-ціано-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-  
іл)піперидин-1-іл]карбоніл]ізофталонітрилу;  
4-{1-[1-(4-ціано-2-фторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-(ціанометил)азетидин-3-іл]-1Н-піразол-4-  
іл]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрилу;  
35 4-{1-[1-(4-ціано-2,6-дифторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-(ціанометил)азетидин-3-іл]-1Н-  
піразол-4-іл]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрилу;  
4-{1-[1-(5-хлор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл]-3-(ціанометил)азетидин-3-  
іл]-1Н-піразол-4-іл]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрилу;  
1 {1-[1-[5-Хлор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-  
40 4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу;  
1 {1-[1-[5-Фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-  
4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу;  
3-[4-(7Н-Піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-(1-{[4-(трифторметил)-1,3-тіазол-2-  
іл]карбоніл]піперидин-4-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу;  
45 3-[3-(7Н-Піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]-1-(1-{[2-(трифторметил)піримідин-4-  
іл]карбоніл]піперидин-4-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу;  
3-[3-(7Н-Піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]-1-(1-{[4-(трифторметил)-1,3-тіазол-2-  
іл]карбоніл]піперидин-4-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу;  
3-[3-(7Н-Піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]-1-(1-{[5-(трифторметил)піразин-2-  
50 іл]карбоніл]піперидин-4-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу;  
1-[1-(Метилсульфоніл)піперидин-4-іл]-3-[3-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-  
іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу;  
3-[4-(1Н-Піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-(1-{[5-(трифторметил)піразин-2-  
іл]карбоніл]піперидин-4-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу;  
55 3-[4-(1Н-Піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-(1-{[4-(трифторметил)-1,3-тіазол-2-  
іл]карбоніл]піперидин-4-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу;  
1-[1-(Метилсульфоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-  
іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу;  
3-[4-(5-Фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-(1-{[6-(трифторметил)піразин-2-  
60 іл]карбоніл]піперидин-4-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу;

- [3-[4-(5-Фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-(1-{{2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбоніл}піперидин-4-іл)азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
[3-[4-(5-Фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-(1-{{5-(трифторметил)піразин-2-іл}карбоніл}піперидин-4-іл)азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
5 {3-[4-(5-Фтор-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
4-[1-(3-(Ціанометил)-1-{1-[5-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}азетидин-3-іл)-1Н-піразол-4-іл]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрилу; і  
4-(1-{3-(Ціанометил)-1-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}-1Н-піразол-4-іл)-  
10 1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрилу;  
або фармацевтично прийнятної солі кожної з вищезгаданих сполук.  
У деяких варіантах втілення винаходу сполука вибрана з:  
цис-{1-{{3-Метокси-1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
15 {1-(цис-3-Метокси-1-{{2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
{1-{цис-3-Фтор-1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
{1-(цис-3-Фтор-1-{{2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
20 {1-{1-[3-Фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]-4-дейтеропіперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
{1-{1-[3-Фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]3,3,4,5,5-пентадейтеропіперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
25 {1-{7-[3-Фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]-3-окса-7-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
{1-(1-{{4-[(диметиламіно)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл}карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-  
30 ізопропілпіперидин-1-карбоксаміду;  
{1-{1-[6-[(диметиламіно)метил]-3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
3-{[4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл}карбоніл]-5-[(диметиламіно)метил]бензонітрилу;  
35 {1-(1-{{6-[(диметиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
{1-(1-{{6-[(метиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
{1-(1-{{6-(азетидин-1-ілметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
40 {1-(1-{{6-[(діетиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
{1-(1-{{6-[[етил(метил)аміно]метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
45 {1-(1-{3-(дифторметил)-5-[(диметиламіно)метил]бензоіл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
{1-(1-{{6-(піролідин-1-ілметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
{1-(1-{{6-{{(3S)-3-фторпіролідин-1-іл}метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
50 {1-(1-{{6-{{(3R)-3-фторпіролідин-1-іл}метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
55 {1-(1-{{6-{{(3,3-дифторпіролідин-1-іл)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
{1-(1-{{6-[[трет-бутиламіно]метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
60 {1-(1-{{6-(гідроксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-

піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

{1-(1-{{6-[(ізопропіламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

5 {1-(1-{{6-[(етиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

{1-(1-{{6-{{2-метоксіетил}(метил)аміно}метил}-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

10 {1-(1-{{6-{{3-гідроксипропіл}(метил)аміно}метил}-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

пропіл 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксилату;

15 циклобутилметил 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксилату;

етил 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксилату;

бензил 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксилату;

20 ізобутил 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксилату;

циклопропілметил 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксилату;

25 (1-метилциклопропіл)метил 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксилату;

2,4-дифторбензил 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксилату;

3,4-дифторбензил 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксилату;

30 3,5-дифторбензил 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксилату;

циклопентилметил 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксилату; і

35 циклогексилметил 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксилату;

або фармацевтично прийнятної солі кожної з вищезгаданих сполук.

У деяких варіантах втілення винаходу ця сіль є сіллю адипінової кислоти 1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу.

40 У деяких варіантах втілення винаходу ця сіль є сіллю 1:1 адипінової кислоти: 1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу. У деяких варіантах втілення винаходу ця сіль є сіллю, що описана в Прикладі 358.

45 У деяких варіантах втілення винаходу ця сіль характеризується точкою плавлення близько 178 °С. У деяких варіантах втілення винаходу ця сіль має термограму диференціальної скануючої калориметрії, що характеризується ендотермічним піком з температурою початку близько 176 °С. У деяких варіантах втілення винаходу ця сіль має термограму диференціальної скануючої калориметрії, в основному, таку, як показано на Фігурі 1.

50 У деяких варіантах втілення винаходу ця сіль має термограму термогравіметричного аналізу, в основному, таку, як показано на Фігурі 2. У деяких варіантах втілення винаходу ця сіль має діаграму порошкової рентгенівської дифракції, що включає характеристичний пік, виражений у градусах 2θ, при близько 10,4. У деяких варіантах втілення винаходу ця сіль має діаграму порошкової рентгенівської дифракції, що включає характеристичний пік, виражений у градусах 2θ, при близько 6,9. У деяких варіантах втілення винаходу ця сіль має діаграму порошкової рентгенівської дифракції, що включає характеристичний пік, виражений у градусах 2θ, при близько 21,0. У деяких варіантах втілення винаходу ця сіль має діаграму порошкової рентгенівської дифракції, що включає характеристичний пік, виражений у градусах 2θ, при близько 23,3. У деяких варіантах втілення винаходу ця сіль має діаграму порошкової рентгенівської дифракції, що включає характеристичний пік, виражений у градусах 2θ, при

60 близько 6,9, 10,4, 21,0 і 23,3. У деяких варіантах втілення винаходу ця сіль має діаграму

порошкової рентгенівської дифракції, в основному, таку, як показано на Фігурі 3.

Діаграма відбиттів XRPD (піки) звичайно вважається відбитком конкретної кристалічної форми. Добре відомо, що відносні інтенсивності піків XRPD можуть широко варіюватися залежно, крім іншого, від способу одержання зразка, розподілу кристала по розміру, різних використовуваних фільтрів, процедури закріплення зразка і конкретного використовуваного приладу. У деяких випадках можуть спостерігатися нові піки або можуть зникати існуючі піки, залежно від типу пристрою або настроювань (наприклад, залежно від того, чи використовується Ні фільтр чи ні). При використанні в цьому документі, термін "пік" стосується відбиття, що має відносно більшу висоту/інтенсивність, що має щонайменше 4 % від висоти/інтенсивності максимального піка. Крім того, інструментальні відхилення і інші фактори можуть впливати на значення 2-тета. Тому віднесення піків, подібне до тих, що надано в цьому документі, може варіюватися на плюс або мінус близько 0,2° (2-тета), і передбачається, що термін "в основному", що використовується тут у контексті XRPD, охоплює будь-які перераховані вище варіанти.

Таким же чином, значення температур у зв'язку з DSC, TGA або іншими термічними експериментами, можуть варіюватися близько  $\pm 3^\circ\text{C}$  залежно від приладу, конкретних настроювань, підготовки зразка і так далі. Відповідно, кристалічна форма, що дана в цьому документі, має термограму DSC "в основному" таку, як показано на кожній з Фігур, розуміється як та, що охоплює такі варіації.

Далі варто розуміти, що певні особливості даного винаходу, які для ясності описані в контексті окремих варіантів втілення винаходу, також можуть бути представлені у вигляді комбінації в складі одного варіанта втілення винаходу. І навпаки, різні особливості даного винаходу, які для стислості описані в контексті одного варіанта втілення винаходу, можуть бути представлені окремо або в будь-якій прийнятній підкомбінації.

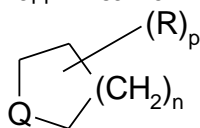
У різних місцях даного опису замісники сполук даного винаходу описані в групах або в діапазонах. Особливо маєтись на увазі, що даний винахід включає кожну і будь-яку індивідуальну підкомбінацію членів таких груп і діапазонів. Наприклад, термін " $\text{C}_{1-6}$  алкіл" особливо має на увазі індивідуальний опис метилу, етилу,  $\text{C}_3$  алкілу,  $\text{C}_4$  алкілу,  $\text{C}_5$  алкілу і  $\text{C}_6$  алкілу.

У різних місцях опису даного винаходу описані зв'язувальні замісники. Особливо передбачається, що кожний зв'язувальний замісник включає пряму і зворотну форми зв'язувального замісника. Наприклад,  $-\text{NR}(\text{CR}'\text{R}'')_n-$  включає  $-\text{NR}(\text{CR}'\text{R}'')_n-$  і  $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{NR}-$ . Якщо в структурі очевидно повинна бути зв'язувальна група, то під зв'язувальною групою маються на увазі змінні Маркуша, перераховані для цієї групи. Наприклад, якщо в структурі повинна бути зв'язувальна група, і у визначенні групи Маркуша для цієї змінної входять "алкіл" або "арил", то варто розуміти, що "алкіл" або "арил" представляє зв'язувальну алкіленову групу або ариленову групу, відповідно.

У різних місцях даного опису описуються кільця (наприклад, "піперидинове кільце"). Якщо не вказане інше, то ці кільця можуть бути приєднані до залишку молекули по будь-якому кільцевому члену, у межах допуску валентності. Наприклад, термін "піридинове кільце" може стосуватися піридин-2-ілового, піридин-3-ілового або піридин-4-ілового кільця.

Термін "n-членний", де n є цілим числом, звичайно описує кількість атомів, що утворюють кільце, у групі, де кількість атомів, що утворюють кільце, дорівнює n. Наприклад, піперидиніл являє приклад 6-членного гетероциклічного кільця, піразоліл являє приклад 5-членного гетероарилового кільця, піридил являє приклад 6-членного гетероарилового кільця і 1,2,3,4-тетрагідронафталін являє приклад 10-членної циклоалкілової групи.

Для сполук даного винаходу, у яких змінні виникають більше одного разу, кожна змінна може бути іншою групою, незалежно вибраною із групи, що визначає ці змінні. Наприклад, якщо структура описується як та, що має дві групи R, які одночасно присутні в тій самій сполуці, то ці дві групи R можуть представляти різні групи, незалежно вибрані із групи, обумовленої для R. В іншому прикладі, якщо необов'язково складний замісник визначається у формі:



то варто розуміти, що замісник R може виникати в кільці p разів, і R може бути різною групою в кожному випадку. Варто розуміти, що кожна група R може заміщати будь-який атом водню, приєднаний до кільцевого атому, включаючи один атом водню в  $(\text{CH}_2)_n$  або обидва. Далі, у представленому вище прикладі, якщо змінна Q визначається як та, що включає атоми водню, а також якщо Q є  $\text{CH}_2$ , NH і так далі, то будь-який вільний замісник, такий як R у представленому

вище прикладі, може заміщати водень змінної Q, а також водень у будь-якому іншому компоненті кільця, що не є змінним.

При використанні в цьому документі, фраза "необов'язково заміщений" означає незаміщений або заміщений. Термін, що використовують у цьому документі "заміщений" означає, що атом водню видалений і замінений замісником. Варто розуміти, що заміщення біля даного атома обмежено валентністю.

При використанні в цьому документі термін " $C_{n-m}$  алкіл", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується насиченої вуглеводневої групи, що може бути прямої або розгалуженої будови, що має від  $n$  до  $m$  вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу алкілова група містить від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 вуглецевих атомів. Приклади алкілових груп включають, але не обмежуючись цим, хімічні групи, такі як метил, етил,  $n$ -пропіл, ізопропіл,  $n$ -бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил,  $n$ -пентил, 2-метил-1-бутил, 3-пентил,  $n$ -гексил, 1,2,2-триметилпропіл,  $n$ -гептил,  $n$ -октил і тому подібні.

При використанні в цьому документі, " $C_{n-m}$  алкеніл", що застосовують самостійно або в комбінації з іншими термінами, стосується алкілової групи, що має один або більше подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків і від  $n$  до  $m$  вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу алкенілова група містить від 2 до 6 або від 2 до 4 вуглецевих атомів. Приклади алкенілових груп включають, але не обмежуючись цим, етеніл,  $n$ -пропеніл, ізопропеніл,  $n$ -бутеніл, втор-бутеніл і тому подібні.

При використанні в цьому документі, " $C_{n-m}$  алкініл", що застосовують самостійно або в комбінації з іншими термінами, стосується алкілової групи, що має один або більше потрійних вуглець-вуглецевих зв'язків і від  $n$  до  $m$  вуглецевих атомів. Приклади алкінілових груп включають, але не обмежуючись цим етиніл, пропін-1-іл, пропін-2-іл і тому подібні. У деяких варіантах втілення винаходу алкінілова група містить від 2 до 6 або від 2 до 4 вуглецевих атомів.

При використанні в цьому документі термін "галo" або "галоген", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, включає фтор, хлор, бром і йод.

При використанні в цьому документі "гідроксил" або "гідрокси" стосується групи формули -OH.

Використовуваний у цьому документі термін " $C_{n-m}$  галоалкіл", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується  $C_{n-m}$  алкілової групи, що має до  $\{2(\text{від } n \text{ до } m)+1\}$  атомів галогену, які можуть бути однаковими або різними. У деяких варіантах втілення винаходу атомами галогену є атоми фтору. У деяких варіантах втілення винаходу алкілова група має від 1 до 6 або від 1 до 4 вуглецевих атомів. Приклади галоалкілових груп  $CF_3$ ,  $C_2F_5$ ,  $CHF_2$ ,  $CCl_3$ ,  $CHCl_2$ ,  $C_2Cl_5$  і тому подібні. У деяких варіантах втілення винаходу галоалкілова група є фторалкіловою групою.

При використанні в цьому документі термін " $C_{n-m}$  фторалкіл", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується  $C_{n-m}$  галоалкілу, у якому атоми галогену вибрані із фтору. У деяких варіантах втілення винаходу  $C_{n-m}$  є фторметилом, дифторметилом або трифторметилом.

При використанні в цьому документі термін " $C_{n-m}$  алкокси", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується групи формули -O-алкіл, у якій алкілова група має від  $n$  до  $m$  вуглецевих атомів. Приклади алкоксигруп включають метокси, етокси, пропокси (наприклад,  $n$ -пропокси і ізопропокси), трет-бутокси і тому подібні. У деяких варіантах втілення винаходу алкілова група має від 1 до 6 або від 1 до 4 вуглецевих атомів.

При використанні в цьому документі термін " $C_{n-m}$  галоалкокси", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується групи формули -O-(галоалкіл), у якій галоалкілова група має від  $n$  до  $m$  вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу алкілова група має від 1 до 6 або від 1 до 4 вуглецевих атомів. Прикладом галоалкоксигрупи є -OCF<sub>3</sub>. У деяких варіантах втілення винаходу галоалкоксигрупа є фторалкоксигрупою.

При використанні в цьому документі термін " $C_{n-m}$  фторалкокси", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується  $C_{n-m}$  алкокси групи, у якій атоми галогену вибрані із фтору.

При використанні в цьому документі "аміно", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується -NH<sub>2</sub>.

При використанні в цьому документі термін " $C_{n-m}$  алкіламіно", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується групи формули -NH(алкіл), у якій алкілова група має від  $n$  до  $m$  вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу алкілова група має від 1 до 6 або від 1 до 4 вуглецевих атомів. Приклади  $C_{n-m}$  алкіламіногруп включають метиламіно, етиламіно, пропіламіно (наприклад,  $n$ -пропіламіно і ізопропіламіно) і тому подібні.

При використанні в цьому документі термін "ді- $C_{n-m}$ -алкіламіно", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується групи формули  $-N(\text{алкіл})_2$ , у якій кожна алкілова група незалежно має від  $n$  до  $m$  вуглецевих атомів. Приклади ді- $C_{n-m}$ -алкіламіногруп включають диметиламіно, діетиламіно, дипропіламіно (наприклад, ди( $n$ -пропіл)аміно і ді(ізопропіл)аміно) і тому подібні. У деяких варіантах втілення винаходу кожна алкілова група незалежно має від 1 до 6 або від 1 до 4 вуглецевих атомів.

При використанні в цьому документі термін "карбокси", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується групи формули  $-C(O)OH$ .

При використанні в цьому документі термін " $C_{n-m}$  алкоксикарбоніл", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується групи формули  $-C(O) O\text{-алкіл}$ , у якій алкілова група має від  $n$  до  $m$  вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу алкілова група має від 1 до 6 або від 1 до 4 вуглецевих атомів.

При використанні в цьому документі термін " $C_{n-m}$  алкілкарбоніл", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується групи формули  $-C(O)\text{-алкіл}$ , у якій алкілова група має від  $n$  до  $m$  вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу алкілова група має від 1 до 6 або від 1 до 4 вуглецевих атомів.

При використанні в цьому документі термін " $C_{n-m}$  алкілкарбоніламіно", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується групи формули  $-NHC(O)\text{-алкіл}$ , у якій алкілова група має від  $n$  до  $m$  вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу алкілова група має від 1 до 6 або від 1 до 4 вуглецевих атомів.

При використанні в цьому документі термін "карбаміл", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується групи формули  $-C(O)\text{-NH}_2$ .

При використанні в цьому документі термін " $C_{n-m}$  алкілкарбаміл", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується групи формули  $-C(O)\text{-NH(алкіл)}$ , у якій алкілова група має від  $n$  до  $m$  вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу алкілова група має від 1 до 6 або від 1 до 4 вуглецевих атомів.

При використанні в цьому документі термін "ді- $C_{n-m}$ -алкілкарбаміл", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується групи формули  $-C(O)\text{-N(алкіл)}_2$ , у якій кожна алкілова група незалежно має від  $n$  до  $m$  вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу алкілова група незалежно має від 1 до 6 або від 1 до 4 вуглецевих атомів.

Що використовується у цьому документі термін "тіо" стосується групи формули  $-SH$ .

При використанні в цьому документі термін " $C_{n-m}$  алкілтіо", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується групи формули  $-S\text{-алкіл}$ , у якій алкілова група має від  $n$  до  $m$  вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу алкілова група має від 1 до 6 або від 1 до 4 вуглецевих атомів.

При використанні в цьому документі термін " $C_{n-m}$  алкілсульфініл", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується групи формули  $-S(O)\text{-алкіл}$ , у якій алкілова група має від  $n$  до  $m$  вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу алкілова група має від 1 до 6 або від 1 до 4 вуглецевих атомів.

При використанні в цьому документі термін " $C_{n-m}$  алкілсульфоніл", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується групи формули  $-S(O)_2\text{-алкіл}$ , у якій алкілова група має від  $n$  до  $m$  вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу алкілова група має від 1 до 6 або від 1 до 4 вуглецевих атомів.

Що використовується у цьому документі термін "галосульфаніл" стосується сульфогрупи, що має один або більше галогенових замісників. Приклади галосульфанілових груп включають пентагалосульфанілові групи, такі як  $SF_5$ .

При використанні в цьому документі термін "2- або 3-вуглецевий місток" означає, що дві різні  $R$  групи в різних кільцевих атомів утворюють місток ( $-CH_2-CH_2-$  або  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ) між двома кільцевими атомами, де два або три вуглеці не включають кільцеві атоми. Необмежуючі приклади представлені в Прикладі 138, де дві групи  $R^1$  утворюють 2-вуглецевий місток.

Використовуваний у цьому документі термін "місток формули  $-CH_2-O-CH_2-$ " означає, що дві різні групи  $R$  біля різних кільцевих атомів утворюють місток між двома кільцевими атомами формули  $-CH_2-O-CH_2-$ , де кільцеві атоми не є частиною формули  $-CH_2-O-CH_2-$ .

При використанні в цьому документі термін "гідроксил- $C_{1-4}$  алкіл" стосується групи формули  $-C_{1-4}\text{алкілен-OH}$ .

Використовуваний у цьому документі термін " $C_{1-4}$  алкокси- $C_{1-4}$  алкіл" стосується групи формули  $-C_{1-4}\text{алкілен-O-(C}_{1-4}\text{ алкіл)}$ .

При використанні в цьому документі термін " $C_{n-m}$  циклоалкіл", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується неароматичного циклічного вуглеводню, включаючи циклізовані алкілові, алкенілові алкінілові групи, що має від  $n$  до  $m$  кільцевих атомів вуглецю.



Циклоалкілові групи можуть включати моно- або поліциклічні (наприклад, що мають 2, 3 або 4 конденсовані, місточкові або спірокільця) кільцеві системи. Також у визначення циклоалкілів включені групи, що мають одне або більше ароматичних кілець (наприклад, арилових або гетероарілових кілець), конденсованих (тобто, що мають загальний зв'язок) із циклоалкіловим кільцем, наприклад, бензо-похідні циклопентану, циклопентену, циклогексану і тому подібні. Утворююче кільце вуглецеві атоми циклоалкілової групи можуть необов'язково бути заміщені оксогрупою. Циклоалкілові групи також включають циклоалкілідени. Термін "циклоалкіл" також включає циклоалкілові групи голови містка і спіроциклоалкілові групи. При використанні в цьому документі термін "циклоалкілові групи голови містка" стосується неароматичних циклічних вуглеводневих груп, що містять щонайменше один вуглець голови містка, такий як адмантан-1-ил. Що використовується у цьому документі термін "спіроциклоалкілові групи" стосується неароматичних вуглеводневих груп, що містять щонайменше два кільця, конденсованих біля одного вуглецевого атома, такого як спіро[2.5]октан і тому подібні. У деяких варіантах втілення винаходу циклоалкілова група має від 3 до 14 кільцевих членів, від 3 до 10 кільцевих членів або від 3 до 7 кільцевих членів. У деяких варіантах втілення винаходу циклоалкілова група є моноциклічною, біциклічною або трициклічною. У деяких варіантах втілення винаходу циклоалкілова група є моноциклічною циклоалкіловою групою. Один або більше утворюючих кільце атомів вуглецю циклоалкілової групи може бути окислений з утворенням карбонілових зв'язків. Приклади циклоалкілових груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогексادیєніл, циклогептатриєніл, норборніл, норпініл, норкарніл, адамантил, тетрагідронафталеніл, октагідронафталеніл, інданіл і тому подібні.

При використанні в цьому документі термін " $C_{n-m}$  циклоалкіл- $C_{o-p}$  алкіл", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується групи формули - алкілен-циклоалкіл, у якій циклоалкілова частина має від  $n$  до  $m$  вуглецевих атомів, а алкіленова частина має від  $o$  до  $p$  вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу алкіленова частина містить від 1 до 4, від 1 до 3, від 1 до 2 або 1 вуглецевий атом(-и). У деяких варіантах втілення винаходу алкіленова частина є метиленом. У деяких варіантах втілення винаходу циклоалкілова частина має від 3 до 14 кільцевих членів, від 3 до 10 кільцевих членів або від 3 до 7 кільцевих членів. У деяких варіантах втілення винаходу циклоалкілова група є моноциклічною або біциклічною. У деяких варіантах втілення винаходу циклоалкілова частина є моноциклічною. У деяких варіантах втілення винаходу циклоалкілова частина є  $C_{3-7}$  моноциклічною циклоалкіловою групою.

При використанні в цьому документі термін " $C_{n-m}$  гетероциклоалкіл", " $C_{n-m}$  гетероциклоалкілове кільце" або " $C_{n-m}$  гетероциклоалкілова група", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується неароматичного кільця або кільцевої системи, що може необов'язково містити одну або більше алкеніленову або алкініленову групу як частину кільцевої структури, що має щонайменше один гетероатомний кільцевий член, незалежно вибраний з азоту, сірки, кисню і фосфору, і яка має від  $n$  до  $m$  кільцевих атомів вуглецю. Гетероциклоалкілові групи можуть включати моно- або поліциклічні (наприклад, що мають 2, 3 або 4 конденсованих, місточкових або спірокільця) кільцеві системи. У деяких варіантах втілення винаходу гетероциклоалкілова група є моноциклічною або біциклічною групою, що має 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, сірки і кисню. Також у визначення гетероциклоалкілів включені групи, що мають одне або більше ароматичних кілець (наприклад, арилових або гетероарілових кілець), конденсованих (тобто, що мають загальний зв'язок) з неароматичним кільцем, наприклад, 1,2,3,4-тетрагідро-хінолін і тому подібні. Гетероциклоалкілові групи також можуть включати гетероциклоалкілові групи голови містка і спірогетероциклоалкілові групи. Використовуваний тут термін "гетероциклоалкілова група голови містка" стосується гетероциклоалкілової групи, що містить щонайменше один атом голови містка, такий як азаадмантан-1-іл і тому подібні. При використанні в цьому документі термін "спірогетероциклоалкілова група" стосується гетероциклоалкілової групи, що містить щонайменше два кільця, конденсовані біля одного атома, такого як [1,4-діокса-8-аза-спіро[4.5]декан-N-іл] і тому подібні. У деяких варіантах втілення винаходу гетероциклоалкілова група має від 3 до 20 атомів, які утворюють кільце, від 3 до 14 атомів, які утворюють кільце, від 3 до 10 атомів, які утворюють кільце, або від близько 3 до 8 атомів, які утворюють кільце. У деяких варіантах втілення винаходу гетероциклоалкілова група має від 2 до 20 вуглецевих атомів, від 2 до 15 вуглецевих атомів, від 2 до 10 вуглецевих атомів або від близько 2 до 8 вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу гетероциклоалкілова група має від 1 до 5 гетероатомів, від 1 до 4 гетероатомів, від 1 до 3 гетероатомів або від 1 до 2 гетероатомів.

Атоми вуглецю або гетероатоми в кільці(-ях) гетероциклоалкілової групи можуть бути окислені з утворенням карбонілу, N-оксиду або сульфонілової групи (або іншого окисленого зв'язку) або атом азоту може бути кватернізований. У деяких варіантах втілення винаходу гетероциклоалкілова частина є  $C_{2-7}$  моноциклічною гетероциклоалкіловою групою. Приклади гетероциклоалкілових груп включають 1,2,3,4-тетрагідро-хінолін, азетидин, азепан, піролідін, піперидин, піперазин, морфолін, тіоморфолін і піран.

При використанні в цьому документі термін " $C_{n-m}$  гетероциклоалкіл- $C_{o-p}$  алкіл", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується групи формули - алкілен-гетероциклоалкіл, у якій гетероциклоалкілова частина має від  $n$  до  $m$  вуглецевих атомів, а алкіленова частина має від  $o$  до  $p$  вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу алкіленова частина містить від 1 до 4, від 1 до 3, від 1 до 2 або 1 вуглецевий атом(-ів). У деяких варіантах втілення винаходу алкіленова частина є метиленом. У деяких варіантах втілення винаходу гетероциклоалкілова частина має від 3 до 14 кільцевих членів, від 3 до 10 кільцевих членів або від 3 до 7 кільцевих членів. У деяких варіантах втілення винаходу гетероциклоалкілова група є моноциклічною або біциклічною. У деяких варіантах втілення винаходу гетероциклоалкілова частина є моноциклічною. У деяких варіантах втілення винаходу гетероциклоалкілова частина є  $C_{2-7}$  моноциклічною гетероциклоалкіловою групою.

При використанні в цьому документі термін " $C_{n-m}$  арил", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується моноциклічної або поліциклічної (наприклад, що має 2, 3 або 4 конденсовані кільця) ароматичної вуглеводневої групи, що має від  $n$  до  $m$  кільцевих атомів вуглецю, таких як, але не обмежуючись цим, феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, антраценіл, фенантренил і тому подібні. У деяких варіантах втілення винаходу арилові групи мають від 6 до 20 вуглецевих атомів, від 6 до 14 вуглецевих атомів, від 6 до 10 вуглецевих атомів або 6 вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу арилова група є моноциклічною або біциклічною групою.

При використанні в цьому документі термін " $C_{n-m}$  арил- $C_{o-p}$  алкіл", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується групи формули - алкілен-арил, у якій арилова частина має від  $n$  до  $m$  вуглецевих атомів, а алкіленова частина має від  $o$  до  $p$  вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу алкіленова частина містить від 1 до 4, від 1 до 3, від 1 до 2 або 1 вуглецевий атом(-и). У деяких варіантах втілення винаходу алкіленова частина є метиленом. У деяких варіантах втілення винаходу арилова частина є фенілом. У деяких варіантах втілення винаходу арилова група є моноциклічною або біциклічною групою. У деяких варіантах втілення винаходу арилалкілова група є бензилом.

При використанні в цьому документі термін " $C_{n-m}$  гетероарил", " $C_{n-m}$  гетероарилове кільце" або " $C_{n-m}$  гетероарилова група", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується моноциклічної або поліциклічної (наприклад, що має 2, 3 або 4 конденсовані кільця) ароматичної вуглеводневої групи, що має один або більше гетероатомних кільцевих членів, незалежно вибраних з азоту, сірки і кисню, і має від  $n$  до  $m$  кільцевих атомів вуглецю. У деяких варіантах втілення винаходу гетероарилова група є моноциклічною або біциклічною групою, що має 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибраних з азоту, сірки і кисню. Приклади гетероарилових груп включають, але не обмежуючись цим, піридин, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, триазиніл, фурил, тієніл, імідазоліл, тiazоліл, індолил, пірил, оксазоліл, бензтіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, індазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, ізотіазоліл, бензотієніл, пуриніл, карбазоліл, бензімідазоліл, піролил, азоліл, оксазоліл, хінолініл, ізохінолініл, індолил, бензотієніл, бензофураніл, бензізоксазоліл, імідазо[1,2- $b$ ]тіазоліл і тому подібні. Атоми вуглецю або гетероатоми в кільці(-ях) гетероарилової групи можуть бути окислені з утворенням карбонілу, N-оксиду або сульфонілової групи (або іншого окисленого зв'язку) або атом азоту може бути кватернізований, за умови що збережеться ароматична природа кільця. У деяких варіантах втілення винаходу гетероарилова група має від 1 до 20 вуглецевих атомів, від 3 до 20 вуглецевих атомів, від 3 до 15 вуглецевих атомів, від 3 до 10 вуглецевих атомів, від 3 до 8 вуглецевих атомів, від 3 до 5 вуглецевих атомів, від 1 до 5 вуглецевих атомів або від 5 до 10 вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу гетероарилова група містить від 3 до 14, від 4 до 12, від 4 до 8, від 9 до 10 або від 5 до 6 атомів, які утворюють кільце, . У деяких варіантах втілення винаходу гетероарилова група має від 1 до 4, від 1 до 3 або від 1 до 2 гетероатомів.

При використанні в цьому документі термін " $C_{n-m}$  гетероарил- $C_{o-p}$  алкіл", що застосовують окремо або в комбінації з іншими термінами, стосується групи формули - алкілен-гетероарил, у якій гетероарилова частина має від  $n$  до  $m$  вуглецевих атомів, а алкіленова частина має від  $o$  до  $p$  вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу алкіленова частина містить від 1 до 4, від 1 до 3, від 1 до 2 або 1 вуглецевий(-и) атом(-и). У деяких варіантах втілення винаходу

алкіленова частина є метиленом. У деяких варіантах втілення винаходу гетероарилова частина є моноциклічною або біциклічною групою, що має 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, незалежно вибраних з азоту, сірки і кисню. У деяких варіантах втілення винаходу гетероарилова частина має від 5 до 10 вуглецевих атомів.

5 Використовуваний у цьому документі термін "C<sub>n-m</sub> арилокси" стосується групи формули -O-арил, у якій арилове кільце має від n до m вуглецевих атомів.

При використанні в цьому документі, поява терміна "біциклічний" перед назвою групи вказує, що ця група має два конденсованих кільця.

10 При використанні в цьому документі, поява терміна "моноциклічний" перед назвою групи вказує, що ця група має одне кільце.

Сполуки, описані в цьому документі, можуть бути асиметричними (наприклад, що мають один або більше стереоцентрів). Маються на увазі всі стереоізмери, такі як енантіомери і діастереомери, якщо не вказане інше. Сполуки даного винаходу, що містять асиметрично заміщені вуглецеві атоми, можуть бути виділені у вигляді оптично активних або рацемічних форм. Способи одержання оптично активних форм із оптично неактивних вихідних матеріалів 15 відомі в даній сфері, наприклад, розділення рацемічних сумішей або стереоселективний синтез. Багато геометричних ізомерів олефінів, подвійних зв'язків  $C=N$  і тому подібні також можуть бути присутні у сполуках, що описані у цьому документі, і всі стійкі ізомери таких сполук маються на увазі в цьому винаході. Описані цис- і транс- геометричні ізомери сполук даного винаходу, і 20 вони можуть бути виділені у вигляді суміші ізомерів або як окремі ізомерні форми.

Розділення рацемічних сумішей сполук може бути виконане одним із численних способів, відомих в даній галузі. Приклади таких способів включають фракційну перекристалізацію з використанням хіральної розділювальної кислоти, що є оптично активною, органічною кислотою, що утворює сіль. Придатними розділювальними агентами для способів фракційної перекристалізації є, наприклад, оптично активні кислоти, такі як D і L форми винної кислоти, діацетилвинної кислоти, дибензоілвинної кислоти, мигдальної кислоти, яблучної кислоти, молочної кислоти або різних оптично активних камфорсульфонових кислот, таких як β-камфорсульфONOва кислота. Інші розділювальні агенти, придатні для способів фракційної кристалізації, включають стереоізомерно чисті форми α-метилбензиламіну (наприклад, S і R форми або діастереомерно чисті форми), 2-фенілглiцин, норфедрин, ефедрин, N-метилефедрин, циклогексилетиламін, 1, 2-діаміноциклогексан і тому подібні.

Розділення рацемічних сумішей може бути виконане також елюванням оптично активним розділювальним агентом (наприклад, динітробензоїлфенілгліцин) на колонку з наповнювачем. Фахівець в даній галузі може визначити придатну композицію елюючих розчинників.

35 Сполуки даного винаходу включають також таутомерні форми. Таутомерні форми утворюються, коли одинарний зв'язок міняється місцем із сусіднім подвійним зв'язком, разом із супутньою міграцією протону. Таутомерні форми включають прототропні таутомери, які є ізомерними станами протонування, що мають однакову емпіричну формулу і загальний заряд. Приклади прототропних таутомерів включають кетон-енольні пари, амід-імідні кислотні пари, 40 лактам-лактимні пари, енамін-імінні пари і кільцеві форми, де протон може займати два або більше положень в гетероциклічній системі, наприклад, 1Н- і 3Н-імідазол, 1Н-, 2Н- і 4Н-1,2,4-триазол, 1Н- і 2Н- ізоіндол, і 1Н- і 2Н-піразол. Таутомерні форми можуть знаходитися в рівновазі або бути стерично заблокованими в одній формі за допомогою відповідного заміщення.

45 Сполуки даного винаходу можуть також включати всі ізотопи атомів, що знаходяться у проміжних або кінцевих продуктах. Ізотопи включають ті атоми, які мають такий же атомний номер, але інше масове число. Наприклад, ізотопи водню включають тритій і дейтерій. У деяких варіантах втілення винаходу 1, 2 або 3 групи  $\text{CH}_2$  в азетидиновому кільці Формули I заміщені групою  $\text{CHD}$  або  $\text{CD}_2$ . У деяких варіантах втілення винаходу 1, 2 або 3 групи  $\text{CH}_2$  або  $\text{CH}$  у піперидиновому кільці Формули I заміщені групою  $\text{CHD}$ ,  $\text{CD}_2$  або  $\text{CD}$ , відповідно. У деяких  
50 варіантах втілення винаходу 1, 2, 3, 4 або 5 груп  $\text{CH}_2$  або  $\text{CH}$  у піперидиновому кільці Формули I заміщені групою  $\text{CHD}$ ,  $\text{CD}_2$  або  $\text{CD}$ , відповідно.

Термін "сполука", що використовується у цьому документі, включає всі стереоізмери, геометричні ізомери, таутмери і ізотопи зображених структур.

Всі сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі, можуть бути отримані разом з іншими речовинами, такими як вода і розчинники (наприклад, гідрати і сольвати), або можуть бути виділені.

У деяких варіантах втілення винаходу сполуки даного винаходу або їх солі є, в основному, виділеними. Термін "в основному, виділені" означає, що сполука є щонайменше частково або здебільшого відділеною від навколишнього середовища, у якій вона була утворена або виявлена. Часткове розділення може включати, наприклад, композицію, збагачену сполуками

даного винаходу. Істотне розділення може включати композиції, що містять щонайменше близько 50 % щонайменше близько 60 % щонайменше близько 70 % щонайменше близько 80 % щонайменше близько 90 % щонайменше близько 95 % щонайменше близько 97 % або щонайменше близько 99 % по вазі сполуки даного винаходу або її солі. Способи виділення сполук і їх солей є загальноприйнятими в даній сфері.

Вираз "фармацевтично прийнятний", що застосовується в цьому документі, стосується таких сполук, матеріалів, композицій і/або лікарський форм, які є, за результатами ретельної медичної клінічної оцінки, придатними для використання в контакт з тканинами організму людини і тварин, без надлишкової токсичності, подразнення, алергійних реакцій або інших проблем або ускладнень, відповідно до відношення прийнятної користі і ризику.

Вираз "температура навколишнього середовища" і "кімнатна температура", що використовуються в цьому документі, є зрозумілими в даній сфері і позначають, в основному, температуру, наприклад, температуру реакції, що приблизно дорівнює кімнатній температурі, у якій виконується реакція, наприклад, температурі від близько 20 °C до близько 30 °C.

У даній винахід включені також фармацевтично прийнятні солі сполук, описаних у цьому документі. Термін "фармацевтично прийнятні солі", що використовується у цьому документі, стосується похідних описаних сполук, де вихідна сполука модифікована перетворенням існуючої кислотної або основної групи в її сольову форму. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але не обмежуючись цим, солі мінеральних або органічних кислот і основних залишків, таких як аміни; лужні або органічні солі кислотних залишків, таких як карбонові кислоти; і тому подібні. Фармацевтично прийнятні солі даного винаходу включають нетоксичні солі вихідної сполуки, утворені, наприклад, з нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Фармацевтично прийнятні солі даного винаходу можуть бути синтезовані з вихідної сполуки, що містить основну або кислотну групу, звичайними хімічними способами. Звичайно такі солі можуть бути отримані при взаємодії вільної кислотної або основної форми цих сполук зі стехіометричною кількістю відповідної основи або кислоти у воді або органічному розчиннику, або в суміші їх обох; як правило, переважними є такі неводні середовища як ефір, етилацетат, спирти (наприклад, метанол, етанол, ізопропанол або бутанол) або ацетонітрил (ACN). Списки придатних солей представлені в публікаціях Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 і Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), кожна з яких включена в дану заявку шляхом посилання в повному об'ємі. У деяких варіантах втілення винаходу сполуки, описані в цьому документі, включають N-оксидні форми.

#### Синтез

Сполуки даного винаходу, включаючи їх солі і N-оксиди, можуть бути отримані по відомих методиках синтезу і можуть бути синтезовані одним із численних можливих шляхів синтезу, таких як шляхи, показані на Схемах нижче. Реакції одержання сполук даного винаходу можуть бути виконані в прийнятних розчинниках, які фахівець в галузі органічного синтезу може легко підібрати. Прийнятними розчинниками можуть бути розчинники, здебільшого не реагуючі з вихідними матеріалами (реагентами), проміжними сполуками або продуктами при температурах виконання реакції, наприклад, температурах, які можуть змінюватися від температури замерзання розчинника до температури кипіння розчинника. Дану реакцію можна виконати в одному розчиннику або в суміші з більшої кількості розчинників. Залежно від конкретного етапу реакції придатні розчинники для конкретного етапу реакції можуть бути підібрані фахівцем в даній галузі.

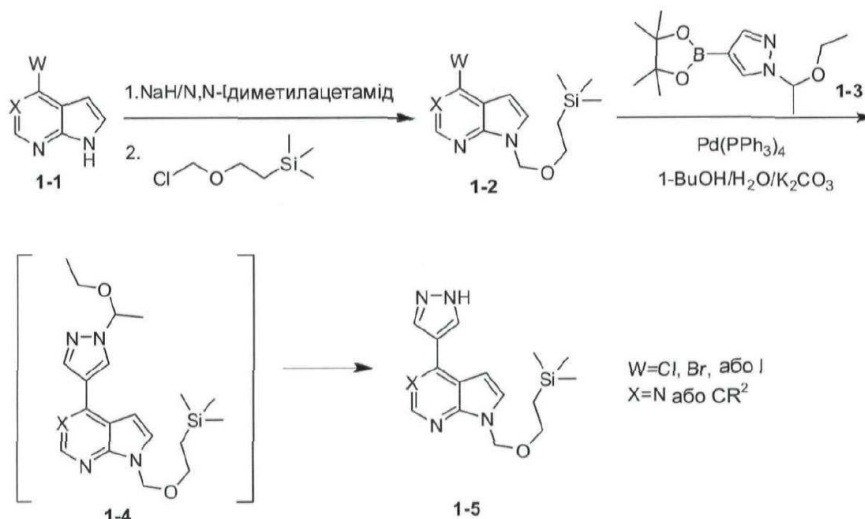
Одержання сполук даного винаходу може включати захист і зняття захисту з різних хімічних груп. Необхідність захисту або зняття захисту, а також вибір відповідних захисних груп, можуть бути легко встановлені фахівцем в даній галузі. Хімія захисних груп представлена, наприклад, у публікації Wuts and Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, (2007), що включена в дану заявку шляхом посилання в повному об'ємі.

Реакції можуть контролюватися відповідно до будь-якого придатного способу, відомого в даній галузі. Наприклад, утворення продукту можна контролювати спектроскопічними засобами, такими як спектроскопія ядерного магнітного резонансу (наприклад,  $^1\text{H}$  або  $^{13}\text{C}$ ), інфрачервона спектроскопія, спектрофотометрія (наприклад, УФ-видима), мас-спектрометрія або хроматографічними способами, такими як високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) або тонкошарова хроматографія (ТШХ).

Сполуки Формули I можуть бути отримані способами, представленими на Схемах 1-4. Проміжні сполуки формули 1-5 можуть бути синтезовані способами, які описані на Схемі 1. Наявний у продажу вихідний матеріал піроло[2,3-d]піримідин-4-галід або 5-заміщений піроло[2,3-b]піридин-4-галід (1-1) може бути перетворений в SEM (2-

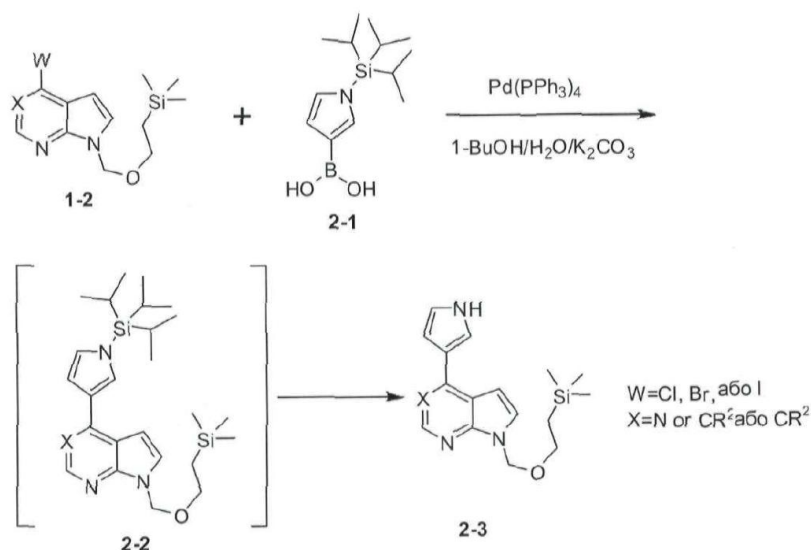
(триметилсиліл)етоксиметил), захищена проміжна сполука формули 1-2 шляхом обробки гідридом натрію, а потім 2-(триметилсиліл)етоксиметил хлоридом. Сполучення Сузукі сполуки 1-2 з бороною кислотою піразолу, такого як 1-(1-етоксіетил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол (1-3), з використанням паладієвого реагенту, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), дає проміжну сполуку 1-4, яка може бути перетворена *in situ* у заданий продукт 1-5 після продовження реакції.

Схема 1



Проміжні сполуки формули 2-3 можуть бути синтезовані відповідно до послідовності, зображеної на Схемі 2. SEM-захищена проміжна сполука 1-2 піддається зв'язуванню Сузукі з бороною кислотою захищеного піролу, такого як 1-(триізопропілсиліл)пірол-3-боронова кислота (2-1), з використанням паладієвого реагенту, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), у присутності основи. Продукт зв'язування формули 2-2 може бути перетворений у заданий продукт формули 2-3 *in situ* шляхом виконання реакції протягом ночі в тому самому середовищі.

Схема 2

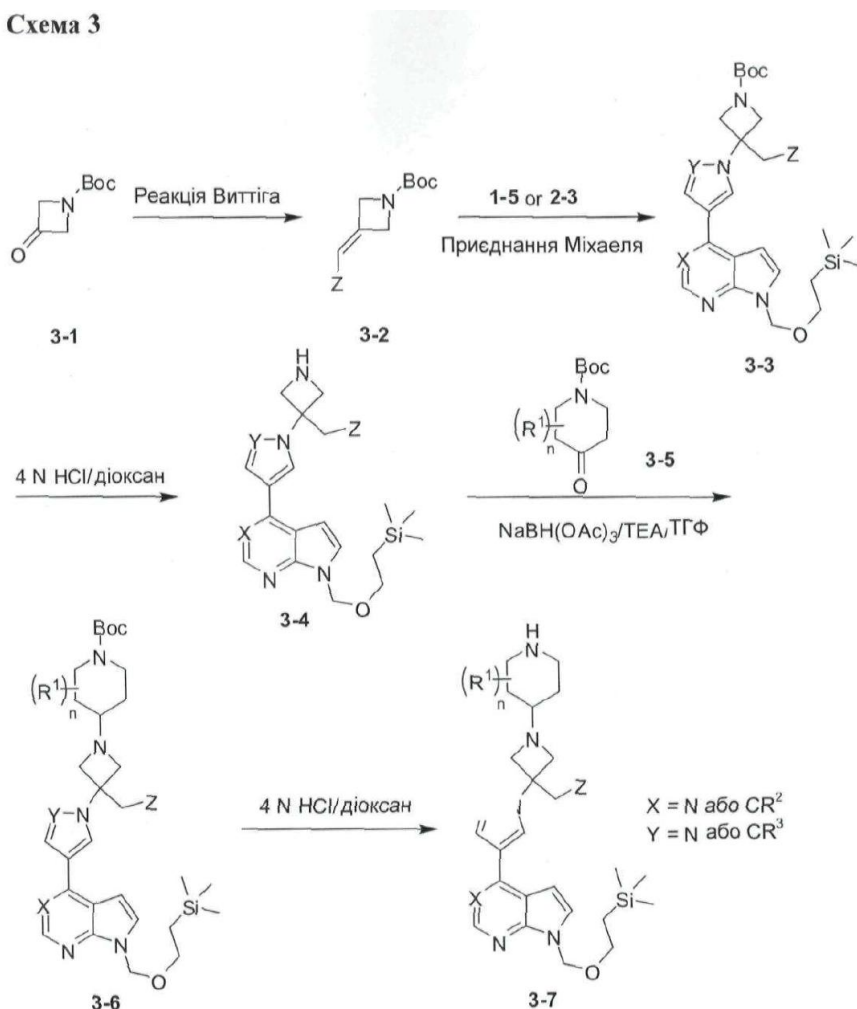


Проміжні сполуки формули 3-7 можуть бути отримані по методиках, що представлені на Схемі 3. Вос-захищений азетидинон формули 3-1 піддається реакції Виттіга з фосфонатом, таким як діетил ціанометилфосфонат, у присутності основи, такої як гідрид натрію, з утворенням ціанопохідного формули 3-2. Приєднання Міхаеля проміжних сполук формули 1-5 або 2-3 до похідного формули 3-2 у присутності основи, такої як DBU, дає продукт приєднання формули 3-3. Після видалення групи Вос (наприклад, використовуючи кислоту, таку як 4 н. розчин HCl у діоксані), відновне амінування отриманого азетидину формули 3-4 з N-Вос

захищеним піперидиноном формули 3-5 з використанням відновного агента, такого як триацетоксиборгідрид натрію, дає сполуку формули 3-6. Видалення групи Boc у сполуці формули 3-6 (наприклад, використовуючи кислоту, таку як 4 н. розчин HCl у діоксані) дає задані проміжні сполуки формули 3-7.

5

Схема 3

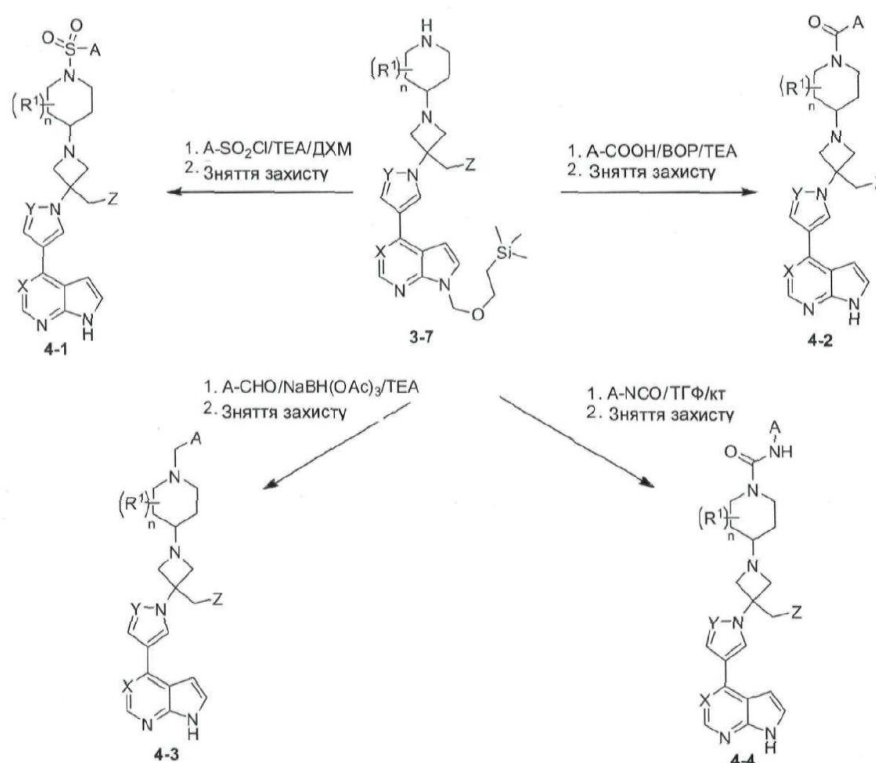


Проміжні сполуки формули 3-7 можуть бути дериватизовані по піперидиновому азоту для одержання ряду сполук Формули I, як показано на Схемі 4. Реакція сполуки формули 3-7 із сульфонілхлоридом з наступною обробкою спочатку ТФК, а потім етилендіаміном для видалення групи SEM, дає сульфонамідні похідні формули 4-1. Зв'язування сполуки формули 3-7 з карбоною кислотою з використанням зв'язувального агента, такого як BOP або з ацилхлоридом, з наступним видаленням групи SEM, дає амідні сполуки формули 4-2. Відновне амінування сполуки формули 3-7 альдегідом з використанням відновного агента, такого як триацетоксиборгідрид натрію, з наступним видаленням групи SEM дає N-алкілові похідні формули 4-3. Реакція сполуки формули 3-7 з ізоціанатом з наступним видаленням групи SEM дає сполуку сечовини формули 4-4.

10

15

Схема 4



## Способи

Сполуки даного винаходу є інгібіторами JAK, і більшість сполук даного винаходу є селективними інгібіторами JAK1. Селективний інгібітор JAK1 є сполукою, що інгібує активність JAK1 переважно в порівнянні з іншими Янус-кіназами. Наприклад, сполуки даного винаходу переважно інгібують JAK1 у порівнянні з однією або більше з JAK2, JAK3 і TYK2. У деяких варіантах втілення винаходу ці сполуки інгібують JAK1 переважно в порівнянні з JAK2 (наприклад, мають відношення  $IC_{50}$  JAK1/JAK2 >1). У деяких варіантах втілення винаходу ці сполуки приблизно в 10-разів більш селективні відносно JAK1, ніж до JAK2. У деяких варіантах втілення винаходу ці сполуки приблизно в 3-рази, приблизно в 5-разів, приблизно в 10-разів, приблизно в 15-разів або приблизно в 20-разів більш селективні відносно JAK1, ніж до JAK2, що розраховано по вимірюванню  $IC_{50}$  при 1 мМ АТФ (наприклад, дивися Приклад А).

JAK1 відіграє центральну роль у ряді сигнальних шляхів цитокінів і факторів росту, які, при дисрегуляції, можуть привести або сприяти хворобливим станам. Наприклад, рівні IL-6 є підвищеними при ревматоїдному артриті, захворюванні, при якому може відбуватися шкідливий вплив (Fonesca, J.E. et al., *Autoimmunity Reviews*, 8:538-42, 2009). Оскільки IL-6 передає сигнал щонайменше частково через JAK1, то протидія IL-6 прямим або опосередкованим шляхом інгібування JAK1 ймовірно дасть клінічну перевагу (Guschin, D., N., et al *Embo J* 14:1421, 1995; Smolen, J. S., et al. *Lancet* 371:987, 2008). Більше того, у деяких видах раку JAK1 є мутованою, що приводить до істотного небажаного росту і виживання клітин пухлини (Mullighan CG, *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:9414-8, 2009; Flex E., et al. *J Exp Med*. 205:751-8, 2008). В інших аутоімунних захворюваннях і типах раку підвищені системні рівні запальних цитокінів, які активують JAK1, також можуть сприяти захворюванню і/або супутнім симптомам. Тому пацієнти з такими захворюваннями можуть одержати користь від інгібування JAK1. Селективні інгібітори JAK1 можуть бути ефективними для попередження непотрібних і потенційно небажаних ефектів інгібування інших JAK кіназ.

Селективні інгібітори JAK1 у порівнянні з іншими JAK кіназами можуть мати множинні терапевтичні переваги в порівнянні з менш селективними інгібіторами. Відносно селективності проти JAK2, ряд важливих цитокінів і факторів росту передають сигнал через JAK2, включаючи, наприклад, еритропоєтин (Еро) і тромбопоєтин (Тро) (Parganas E, et al. *Cell*. 93:385-95, 1998). Еро є ключовим фактором росту для вироблення червоних кров'яних тілець; тому недостатність Еро-залежного сигналіну може привести до зниженої кількості червоних кров'яних тілець і анемії (Kaushansky K, *NEJM* 354:2034-45, 2006). Тро, інший приклад JAK2-залежного фактора росту, відіграє центральну роль у контролюванні проліферації і дозріванні мегакаріоцитів - клітин, з яких виробляються тромбоцити (Kaushansky K, *NEJM* 354:2034-45, 2006). Тому

знижений сигналінг Тро знижує кількість мегакаріоцитів (мегакаріоцитопенія) і знижує кількість циркулюючих тромбоцитів (тромбоцитопенія). Це може привести до небажаної і/або неконтрольованою кровотечі. Знижене інгібування інших JAK, таких як JAK3 і Tyk2, також може бути бажаним, оскільки було показано, що люди з нестачею функціональної версії цих кіназ страждають на багато хвороб, таких як складний комбінований імунodefіцит або синдром гіперімуноглобуліну E (Minegishi, Y, et al. Immunity 25:745-55, 2006; Macchi P, et al. Nature. 377:65-8, 1995). Тому інгібітор JAK1 зі зниженою спорідненістю до інших JAK має істотні переваги в порівнянні з менш селективним інгібітором відносно зниженої кількості побічних ефектів, включаючи придушення імунітету, анемію і тромбоцитопенію.

Інший аспект даного винаходу стосується способів лікування JAK-зв'язаного захворювання або порушення в суб'єкта (наприклад, пацієнта) шляхом введення суб'єкту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості або дози сполуки даного винаходу або її фармацевтичної композиції. Захворювання, пов'язані з JAK, можуть включати будь-які захворювання, порушення або стани, прямо або опосередковано пов'язані з експресією або активністю JAK, включаючи надекспресію і/або аномальний рівень активності. Захворювання, пов'язані з JAK, також можуть включати будь-які захворювання, порушення або стани, які можна запобігти, поліпшити абовилікувати модулюванням активності JAK.

Приклади JAK-зв'язаних захворювань включають захворювання, що порушують імунну систему, включаючи, наприклад, відторгнення трансплантата органа (наприклад, відторгнення аллотрансплантата і захворювання "трансплантат проти хазяїна").

Додаткові приклади JAK-зв'язаних захворювань включають аутоімунні захворювання, такі як розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, ювенільний артрит, псоріатичний артрит, діабет I типу, вовчак, псоріаз, запальне захворювання кишечника, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, міастенія gravis, імуноглобулін-нефропатія, міокардит, аутоімунне порушення щитовидної залози, хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ) і тому подібні. У деяких варіантах втілення винаходу аутоімунне захворювання є аутоімунним бульозним порушенням шкіри, таким як звичайна пухирчатка (PV) або бульозний пемфігоїд (BP).

Додаткові приклади JAK-зв'язаних захворювань включають алергійні стани, такі як астма, харчові алергії, екзематичний дерматит, контактний дерматит, атопічний дерматит (атопічна екзема) і риніти. Додаткові приклади JAK-зв'язаних захворювань включають вірусні хвороби, такі як вірус Епштейн-Барра (EBV), гепатит В, гепатит С, ВІЛ, лімфотропний вірус людини типу 1 (HTLV 1), вірус вітряної віспи (VZV) і вірус папіломи людини (HPV).

Додаткові приклади JAK-зв'язаних захворювань включають хвороби, пов'язані з відновленням хрящів, наприклад, подагричний артрит, септичний або інфекційний артрит, реактивний артрит, рефлекторна симпатична дистрофія, альгодистрофія, синдром Тітце, реберна атропатія, деформуючий ендемічний остеоартрит, хвороба Мселени, хвороба Гандігоду, виродження в результаті фіброміалгії, системний червоний вовчак, склеродермія або анкілозуючий спондилоартрит.

Додаткові приклади JAK-зв'язаних захворювань включають пороки відновлення хрящів, включаючи спадкоємний хондроліз, хондродисплазію і псевдохондродисплазію (наприклад, мікротію, енотію і метафізарну хондродисплазію).

Додаткові приклади JAK-зв'язаних захворювань або станів включають шкірні порушення, такі як псоріаз (наприклад, звичайний псоріаз), атопічний дерматит, шкірні висипання, подразнення шкіри, чутливість шкіри (наприклад, контактний дерматит або алергійний контактний дерматит). Наприклад, деякі речовини, включаючи деякі фармацевтичні засоби, при локальному нанесенні, можуть викликати сенсibiliзацію шкіри. У деяких варіантах втілення винаходу спільне введення або послідовне введення щонайменше одного інгібітору JAK даного винаходу разом з агентом, що викликає небажану сенсibiliзацію, може бути корисним для лікування таких небажаних сенсibiliзацій або дерматитів. У деяких варіантах втілення винаходу шкірне порушення лікується місцевим введенням щонайменше одного інгібітору JAK даного винаходу.

У додаткових варіантах JAK-зв'язане захворювання є раком, включаючи рак, що характеризується твердими пухлинами (наприклад, рак простати, рак нирок, рак печінки, рак підшлункової залози, рак шлунка, рак грудей, рак легенів, рак голови і шиї, рак щитовидної залози, гліобластома, саркома Капоши, хвороба Кастлемана, маткова лейоміосаркома, меланома і так далі), гематологічні види раку (наприклад, лімфома, лейкоз, такий як гострий лімфобластний лейкоз (ALL), гострий мієлогенний лейкоз (AML) або множинна мієлома) і рак шкіри, такий як лімфома Т-клітин шкіри (CTCL) і лімфома В-клітин шкіри. Приклади CTCL включають синдром Сезарі і грибоподібний мікоз.

У деяких варіантах втілення винаходу інгібітори JAK, описані в цьому документі, або в



комбінації з іншими інгібіторами JAK, такими як інгібітори, описані в публікації США, серійний № 11/637545, що включена в даний документ шляхом посилання в повному об'ємі, можуть використовуватися для лікування форм раку, пов'язаних із запаленням. У деяких варіантах втілення винаходу рак пов'язаний із запальною хворобою кишечника. У деяких варіантах втілення винаходу запальна хвороба кишечника є неспецифічним виразковим колітом. У деяких варіантах втілення винаходу запальна хвороба кишечника є хворобою Крона. У деяких варіантах втілення винаходу запальна хвороба кишечника є раком, пов'язаним з колітом. У деяких варіантах втілення винаходу рак, пов'язаний з колітом, є раком ободової кишки або колоректальним раком. У деяких варіантах втілення рак є раком шлунка, шлунково-кишковою карциноїдною пухлиною, шлунково-кишковою стромальною пухлиною (GIST), аденокарциномою, раком тонкої кишки або ректальним раком.

JAK-зв'язані захворювання можуть додатково включати захворювання, які характеризуються експресією: мутантів JAK2, таких як мутанти, що мають щонайменше одну мутацію в домені псевдо-кінази (наприклад, JAK2V617F); мутантів JAK2, що мають щонайменше одну мутацію за межами домена псевдо-кінази; мутантів JAK1; мутантів JAK3; мутантів рецептора еритропоєтину (EPOR); або розрегульованною експресією CRLF2.

JAK-зв'язані захворювання можуть додатково включати мієлопроліферативні порушення (MPD), такі як справжня поліцитемія (PV), есенційна тромбоцитемія (ET), мієлоїдна метаплазія з мієлофіброзом (MMM), первинний мієлофіброз (PMF), хронічний мієлолейкоз (CML), хронічний мієломоноцитарний лейкоз (CMML), гіпереозинофільний синдром (HES), системний мастоцитоз (SMCD) і тому подібні. У деяких варіантах втілення винаходу мієлопроліферативний розлад є мієлофіброзом (наприклад, первинним мієлофіброзом (PMF) або есенційним мієлофіброзом тромбоцитемії після справжньої поліцитемії (Post-PV/ET MF)). У деяких варіантах втілення винаходу мієлопроліферативний розлад є пост-есенційним мієлофіброзом тромбоцитемії (Post-ET). У деяких варіантах втілення винаходу мієлопроліферативний розлад є пост-мієлофіброзом після справжньої поліцитемії (Post-PV MF).

У цьому винаході додатково представлені способи лікування псоріазу або інших шкірних розладів шляхом введення місцевої композиції, що містить сполуку даного винаходу.

У деяких варіантах втілення винаходу інгібітори JAK, описані в цьому документі, можуть використовуватися для лікування легеневої артеріальної гіпертонії.

У цьому винаході додатково представлений спосіб лікування дерматологічних побічних ефектів від інших фармацевтичних засобів шляхом введення сполуки даного винаходу. Наприклад, численні фармацевтичні засоби приводять до небажаних алергійних реакцій, які можуть викликати вугреподібну висипку або споріднений дерматит. Приклади фармацевтичних засобів, які мають таку небажану побічну дію, включають протиракові ліки, такі як гефітиніб, цетуксимаб, ерлотиніб і тому подібні. Сполуки даного винаходу можуть вводитися системно або місцево (наприклад, в ділянку дерматиту) у комбінації (наприклад, одночасно або послідовно) з фармацевтичним засобом, що має небажаний дерматологічний побічний ефект. У деяких варіантах втілення винаходу сполука даного винаходу може вводитися місцево разом з іншим фармацевтичним засобом або декількома, де інші фармацевтичні засоби при місцевому застосуванні без сполуки даного винаходу викликають контактний дерматит, алергічну контактну сенсibilізацію або схожі шкірні розлади. Відповідно, композиції даного винаходу включають місцеві композиції, що містять сполуки даного винаходу і додатковий фармацевтичний засіб, що може викликати дерматит, шкірні розлади або споріднені побічні ефекти.

Додатково JAK-зв'язані захворювання включають запалення і запальні захворювання. Приклади запальних захворювань включають саркоїдоз, запальні захворювання очей (наприклад, ірит, увеїт, склерит, кон'юнктивіт або споріднені захворювання), запальні захворювання дихальних шляхів (наприклад, верхніх дихальних шляхів, включаючи ніс і пазухи, такі як риніт або синусит, або нижніх дихальних шляхів, включаючи бронхіт, хронічне обструктивне захворювання легенів тощо), запальну міопатію, таку як міокардит, і інші запальні захворювання. У деяких варіантах втілення винаходу запальне захворювання очей є блефаритом.

Інгібітори JAK, описані в цьому документі, можуть додатково використовуватися для лікування ішемічних реперфузійних ушкоджень, або захворювань або станів, пов'язаних із запальною ішемією, такою як напад або зупинка серця. Інгібітори JAK, описані в цьому документі, можуть додатково використовуватися для лікування ендотоксин-керованих хворобливих станів (наприклад, ускладнень після шунтування або хронічних ендотоксिनних станів, що беруть участь у хронічній серцевій недостатності). Інгібітори JAK, описані в цьому документі, можуть додатково використовуватися для лікування анорексії, кахексії або

виснаження, такого як виснаження, пов'язане з раком. Інгібітори JAK, описані в цьому документі, можуть додатково використовуватися для лікування рестенозу, склеродерміту або фіброзу. Крім того, описані тут інгібітори JAK, можуть додатково використовуватися для лікування станів, пов'язаних з гіпоксією або астрогліозом, таких як, наприклад, діабетична ретинопатія, рак або

нейродегенерація. Дивися, наприклад, публікацію Dudley, A.C. et al. *Biochem. J.* 2005, 390(Pt 2):427-36 і Sriram, K. et al. *J. Biol. Chem.* 2004, 279(19):19936-47. Еpub 2004 Mar 2, які обидві включені в даний документ шляхом посилання в повному об'ємі. Інгібітори JAK, описані в цьому документі, можуть використовуватися для лікування хвороби Альцгеймера.

Інгібітори JAK, описані в цьому документі, можуть додатково використовуватися для лікування інших запальних захворювань, таких як синдром системної запальної реакції (SIRS) і септичного шоку.

Інгібітори JAK, описані в цьому документі, можуть додатково використовуватися для лікування подагри і збільшеного розміру простати, наприклад, через доброякісну гіпертрофію простати або доброякісну гіперплазію простати.

Додатково JAK-зв'язані захворювання включають захворювання резорбції кісток, такі як остеопороз, остеоартрит. Резорбція кісток може бути також пов'язана з іншими станами, такими як гормональний дисбаланс і/або гормональна терапія, аутоімунне захворювання (наприклад, кістковий саркоїдоз) або рак (наприклад, мієлома). Зниження кісткової резорбції завдяки інгібіторам JAK може становити близько 10 %, близько 20 %, близько 30 %, близько 40 %, близько 50 %, близько 60 %, близько 70 %, близько 80 % або близько 90 %.

У деяких варіантах втілення винаходу інгібітори JAK, що описані в цьому документі, можуть додатково використовуватися для лікування порушення сухості очей. При використанні в цьому документі "порушення сухості очей" охоплює хворобливі стани, узагальнені в нещодавно опублікованому офіційному звіті Dry Eye Workshop (DEWS), де сухість очей визначається як "багатофакторне захворювання виділення сліз і поверхні очей, що приводить до симптомів дискомфорту, порушення зору і нестабільності слізної плівки з потенційним ушкодженням поверхні очей. Воно супроводжується збільшеної осмотичної концентрацією слізної плівки і запаленням поверхні очей". Публікація Lemp, "The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop", *The Ocular Surface*, 5(2), 75-92, квітень 2007 року, що включена в даний документ шляхом посилання в повному об'ємі. У деяких варіантах втілення винаходу порушення сухості очей вибрано із захворювань сухості очей, пов'язаних з дефіцитом водянистих сліз (ADDE), або порушення сухості очей в результаті випару, або їх комбінації. У деяких варіантах втілення винаходу порушення сухості очей є синдромом сухості очей Шегрену (SSDE). У деяких варіантах втілення винаходу сухість очей є синдромом сухості очей не-Шегрену (NSSDE).

У додатковому аспекті даного винаходу представлений спосіб лікування кон'юнктивіту, увеїту (у тому числі хронічного увеїту), хоріодиту, ретиніту, цикліту, склериту, епісклериту або ірити; лікування запалення або болю, пов'язаних з пересадженням рогівки, LASIK (кератомільоз за допомогою лазера in situ), фоторефракційної кератектомії або LASEK (суб-епітеліальний кератомільоз за допомогою лазера); уповільнення втрати гостроти зору, пов'язаного з пересадженням рогівки, LASIK, фоторефракційної кератектомії або LASEK; або інгібування відторгнення трансплантата у хворих, які потребують цього, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі.

Крім того, сполуки даного винаходу, або в комбінації з іншими інгібіторами JAK, такими як інгібітори, що описані в публікації США, серійний № 11/637545, що включена в даний документ шляхом посилання в повному об'ємі, можуть використовуватися для лікування респіраторної дисфункції або недостатності, що пов'язана з вірусною інфекцією, такою як грип і SARS.

У деяких варіантах втілення даного винаходу представлена сполука Формули I, її фармацевтично прийнятна сіль, як описано в кожному з варіантів втілення винаходу, представлених у цьому документі, для застосування в способі лікування кожного із захворювань або порушень, описаних у цьому документі. У деяких варіантах втілення даного винаходу представлено застосування сполук Формули I, як описано в кожному з варіантів втілення винаходу, представлених у цьому документі, для одержання лікарського засобу і застосування його в способі лікування кожного із захворювань і порушень тут описаних.

У деяких варіантах втілення даного винаходу представлена сполука Формули I, як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в способі модулювання JAK1. У деяких варіантах втілення даного винаходу представлено також застосування сполуки Формули I, як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі, для одержання лікарського засобу і застосування його в способі модулювання

ЖАК1.

Термін "взаємодія", що використовується у цьому документі, стосується сполуки вказаних груп у системах *in vitro* або системах *in vivo*. Наприклад, "взаємодія" ЖАК зі сполуками даного винаходу включає введення сполуки даного винаходу суб'єктові або пацієнту, такому як

людина, що має ЖАК, а також, наприклад, введення сполуки даного винаходу в зразок, що містить клітинний або очищений препарат, що містить ЖАК.

Терміни "суб'єкт" або "пацієнт", що використовують в цьому документі, які застосовуються взаємозамінно, стосуються будь-якої тварини, включаючи ссавців, переважно мишей, щурів, інших гризунів, кроликів, собак, кішок, свиней, велику рогату худобу, овець, коней або приматів, і найбільш переважно людей.

Вираз "терапевтично ефективна кількість", що використовують в цьому документі, стосується такої кількості активної сполуки або фармацевтичного засобу, що викликає біологічну або медичну реакцію, очікувану дослідником, ветеринаром, лікарем або іншим клініцистом, у тканині, системі, організмі тварини, суб'єкта або людини. У деяких варіантах

втілення винаходу терапевтично ефективна кількість становить від близько 5 мг до близько 1000 мг, або від близько 10 мг до близько 500 мг.

Термін "лікування" або "терапія", що використовується у цьому документі, стосується одного або більше з пунктів: (1) запобігання захворюванню; наприклад, запобігання захворюванню, стану або порушенню в суб'єкта, що, можливо, є схильним до цього захворювання, стану або порушення, але ще не хворіє або не проявляє патології або симптоматології цього захворювання; (2) інгібування захворювання; наприклад, інгібування захворювання, стану або порушення в суб'єкта, що вже хворіє або проявляє патологію або симптоматологію цього захворювання, стану або порушення (тобто зупинка подальшого розвитку патології і/або симптоматології); і (3) поліпшення захворювання; наприклад, поліпшення захворювання, стану або порушення в суб'єкта, що вже хворіє або проявляє патологію або симптоматологію захворювання, стану або порушення (тобто реверсування патології і/або симптоматології), такого як зменшення ступеню захворювання.

Комплексні терапії

Один або більше з додаткових фармацевтичних засобів, таких як, наприклад, хіміотерапевтичні, протизапальні засоби, стероїди, імунодепресанти, а також інгібітори кіназ Bcr-Abl, Flt-3, RAF і FAK, такі як, наприклад, описані в публікації WO 2006/056399, що включена в даний документ шляхом посилання в повному об'ємі, або інші засоби можуть використовуватися в комбінації зі сполуками, описаними в цьому документі, для лікування пов'язаних з ЖАК захворювань, порушень або станів. Один або більше з додаткових

фармацевтичних засобів може вводитися пацієнту одночасно або послідовно.

Приклади хіміотерапевтичних засобів включають інгібітори протеасом (наприклад, бортезоміб), талідомід, ревлімід і агенти, що ушкоджують ДНК, такі як мелфалан, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисдин, етопозид, кармустин і тому подібні.

Приклади стероїдів включають кортикостероїди, такі як дексаметазон або преднізон.

Приклади інгібіторів Bcr-Abl включають сполуки даного винаходу і їх фармацевтично прийнятні солі, родів і видів, описаних у патенті США № 5521184, WO 04/005281 і публікації США, серійний № 60/578491, які всі включені в даний документ шляхом посилання в повному об'ємі.

Приклади придатних інгібіторів Flt-3 включають сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі, як описано в публікаціях WO 03/037347, WO 03/099771 і WO 04/046120, які всі включені в даний документ шляхом посилання в повному об'ємі.

Приклади придатних інгібіторів RAF включають сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі, як описано в публікаціях WO 00/09495 і WO 05/028444, які обидві включені в даний документ шляхом посилання в повному об'ємі.

Приклади придатних інгібіторів FAK включають сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі, як описано в публікаціях WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 і WO 01/014402, які всі включені в даний документ шляхом посилання в повному об'ємі.

У деяких варіантах втілення винаходу одна або більше сполука даного винаходу можуть використовуватися в комбінації з іншим інгібітором кіназ або більшою їх кількістю, включаючи імаїніб, зокрема, для лікування пацієнтів, резистентних до імаїнібу або інших інгібіторів кіназ.

У деяких варіантах втілення винаходу один інгібітор ЖАК даного винаходу або більше можуть використовуватися в комбінації з хіміотерапевтичними засобами лікування раку, такого як множинна мієлома, і можуть поліпшувати реакцію на лікування в порівнянні з реакцією на лікування тільки хіміотерапевтичним засобом, без посилення його токсичного ефекту. Приклади

додаткових фармацевтичних засобів, використовуваних для лікування множинної мієломи, наприклад, можуть включати, без обмеження, мелфалан, мелфалан плюс преднізон (МР), доксорубіцин, дексаметазон і Велкад (бортезоміб). Інші додаткові агенти, використовувані для лікування множинної мієломи, включають інгібітори кіназ Bcr-Abl, Flt-3, RAF і FAK. Адитивні або синергічні ефекти є бажаними результатами комбінування інгібітору JAK даного винаходу з додатковим засобом. Більше того, стійкість клітин множинної мієломи до таких засобів, як дексаметазон, може бути оборотною при лікуванні з інгібітором JAK даного винаходу. Ці засоби можуть комбінуватися зі сполуками даного винаходу в складі однієї або суцільної лікарської форми, або ці засоби можуть вводитися одночасно або послідовно у вигляді окремих лікарських форм.

У деяких варіантах втілення винаходу кортикостероїди, такі як дексаметазон, вводяться пацієнту в комбінації щонайменше з одним інгібітором JAK, де дексаметазон вводиться періодично, на протипагу безперервному введенню.

У деяких додаткових варіантах втілення винаходу комбінації одного інгібітору JAK даного винаходу або більше з іншими лікарськими засобами можуть вводитися пацієнту до, під час і/або після трансплантата кісткового мозку або трансплантата стовбурових клітин.

У деяких варіантах втілення винаходу додатковим терапевтичним засобом є флуцинолон ацетонід (Retisert®) або рімексолон (AL-2178, Vexol, Alcon).

У деяких варіантах втілення винаходу додатковим терапевтичним засобом є циклоспорин (Restasis®).

У деяких варіантах втілення винаходу додатковим терапевтичним засобом є кортикостероїд. У деяких варіантах втілення винаходу кортикостероїдом є триамцінолон, дексаметазон, флуцинолон, кортизон, преднізолон або флуметолон.

У деяких варіантах втілення винаходу додатковий терапевтичний засіб вибраний з Dehydrex™ (Holles Labs), циваміду (Opko), гуалуронату натрію (Vismed, Lantibio/TRB Chemedia), циклоспорину (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (тестостерон, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), екабету натрію (Senju-Ista), гефарнату (Santen), 15-(s)-гідроксиейкозатетраенової кислоти (15(S)-HETE), цевілеміну, доксицикліну (ALTY-0501, Alacrity), міноцикліну, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), циклоспорину А (Nova22007, Novagali), окситетрацикліну (Duramycin, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S, 3S, 4R, 5R)-3,4-дигідроксі-5-[6-[(3-йодфеніл)метиламіно]пурин-9-іл]-N-метил-оксолан-2-карбаміл, Can-Fite Biopharma), воклоспорину (LX212 або LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (синтетичний аналог резолвіну, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), ривоглітазону (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Ophtalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), лакритіну (Senju), ребаміпіду (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (Університет Пенсильванії і Університет Темпла), пілокарпіну, такролімусу, пумекролімусу (AMS981, Novartis), лотепреднол етабонату, ритуксимабу, диквафозолу тетранатрію (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), дегідроепіандростерону, анакіну, ефалізумабу, мікофеноляту натрію, етанерцепту (Embrex®), гідроксихлорохіну, NGX267 (TorreyPines Therapeutics), актемра, гемцитабіну, оксаліплатину, L-аспарагінази або талідоміду.

У деяких варіантах втілення винаходу додатковий терапевтичний засіб є анти-ангіогенним засобом, холінергічним агоністом, модулятором рецептора TRP-1, блокаторм кальцієвого каналу, стимулятором секреції муцину, стимулятором MUC1, інгібітором кальциневрину, кортикостероїдом, агоністом рецептора P2Y2, агоністом мускаринового рецептора, інгібітором mTOR, іншим інгібітором JAK, інгібітором кінази Bcr-Abl, інгібітором кінази Flt-3, інгібітором кінази RAF і інгібітором кінази FAK, таким як, наприклад, засоби, що описані в публікації WO 2006/056399, що включена в даний документ шляхом посилання в повному об'ємі. У деяких варіантах втілення винаходу додатковий терапевтичний засіб є тетрацикліновим похідним (наприклад, міноцикліном або доксицикліном). У деяких варіантах додатковий терапевтичний засіб зв'язується з FKBP12.

У деяких варіантах втілення винаходу додатковий терапевтичний засіб є алкілюючим агентом або поперечно зшиваючим ДНК агентом; анти-метаболітним/деметилуючим агентом (наприклад, 5-фторурацил, капецитабін або азацитідин); анти-гормональною терапією (наприклад, антагоністи рецепторів гормонів, SERM або інгібітор ароматази); мітотичним інгібітором (наприклад, вінкристин або паклітаксел); інгібітором топоізомерази (I або II) (наприклад, мітоксантрон і іринотекан); апоптичними ініціаторами (наприклад, АВТ-737); нуклеїнокислотою терапією (наприклад, антисмисловий або РНКі); лігандами ядерних рецепторів (наприклад, агоністи і/або антагоністи: повністю-транс-ретиноева кислота або бексаротен); епігенетичними цільовими засобами, такими як інгібітори гістон деацетилази (наприклад, вориностат), гіпометилуючими засобами (наприклад, децитабін); регуляторами

білкової стійкості, такими як інгібітори Hsp90, убіквітин і/або убіквітин-подібними кон'югуючими або декон'югуючими молекулами; або інгібітором EGFR (ерлотиніб).

У деяких варіантах втілення винаходу додатковий терапевтичний засіб(-и) є болезаспокійливими очними краплями (також відомими як "штучні сльози", які включають, але не обмежуються цим, композиції, що містять полівініловий спирт, гідроксипропілметилцелюлозу, гліцерин, поліетиленгліколь (наприклад, ПЕГ400) або карбоксиметилцелюлозу. Штучні сльози можуть сприяти лікуванню сухості очей шляхом компенсації зниженого зволоження і змашувальної здатності слізної плівки. У деяких варіантах втілення винаходу додатковим терапевтичним засобом є муколітичні ліки, такі як N-ацетилцистеїн, що може взаємодіяти з мукопротеїнами і, отже, знижувати в'язкість слізної плівки.

У деяких варіантах втілення винаходу додатковий терапевтичний засіб включає антибіотики, антивірусні, протигрибкові, анестезуючі, протизапальні засоби, що включають стероїдні і нестероїдні протизапальні засоби, і протиалергійні засоби. Приклади прийнятих лікарських засобів включають аміноглікозиди, такі як амікацин, гентаміцин, тобраміцин, стрептоміцин, нетилміцин і канаміцин; фторхінолони, такі як ципрофлоксацин і еноксацин; нафтиридины; сульфонаміди; поліміксин; хлорамфенікол; неомицин; парамоміцин; колістиметат; бацитрацин; ванкомицин; тетрацикліни; рифампін і його похідні ("рифампіни"); циклосерин; бета-лактами; цефалоспорины; амфотерицини; флуконазол; флуцитозин; натаміцин; міконазол; кетоназол; кортикостероїди; диклофенак; флурбіпрофен; кеторолак; супрофен; кромолін; лодоксамід; левокабастин; нафазолін; антазолін; фенірамін або азалідні антибіотики.

Фармацевтичні композиції і лікарські форми

При використанні як лікарські засоби сполуки даного винаходу можуть вводитися у формі фармацевтичних композицій. Ці композиції можуть бути отримані добре відомими у фармацевтиці способами і можуть вводитися різними шляхами, залежно від того, потрібне локальне або системне лікування, а також від ділянки, яка підлягає лікуванню. Введення може бути місцевим (включаючи трансдермальне, епідермальне, офтальмологічне і у слизові оболонки, включаючи інтраназальну, вагінальну і ректальну доставку), пульмональним (наприклад, при інгаляції або інсуфляції порошоків або аерозолів, включаючи через розпилювач; внутрішньотрахеально або інтраназально), оральним або парентеральним. Парентеральне введення включає внутрішньовенні, внутрішньоартеріальні, підшкірні, внутрішньом'язові або внутрішньоочеревинні ін'єкції або інфузії, або внутрішньочерепне, наприклад, інтратекальне або внутрішньошлуночкове введення. Парентеральне введення може здійснюватися у формі єдиного болюсного введення або, наприклад, через безперервний перфузійний дозатор. Фармацевтичні композиції і рецептури для локального застосування можуть включати трансдермальні пластири, мазі, лосьйони, креми, гелі, краплі, супозиторії, спреї, рідини і порошки. Можуть бути необхідні або бажані стандартні фармацевтичні носії, водні, порошоків або масляні основи, загусники тощо.

У даний винахід включені також фармацевтичні композиції, які містять як активний інгредієнт сполуки даного винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації з одним фармацевтично прийнятним носієм (формотворний засіб) або більше. У деяких варіантах втілення винаходу композиція даного винаходу придатна для місцевого застосування. При готуванні композицій даного винаходу активний інгредієнт звичайно змішується з формотворним засобом, розбавляється формотворним засобом або впроваджується в такий носій у формі, наприклад, капсули, саше, паперової або іншої упаковки. Якщо формотворним засобом служить розріджувач, це може бути твердий, напівтвердий або рідкий матеріал, що діє як наповнювач, носій або середовище для активного інгредієнта. Таким чином, композиції даного винаходу можуть бути у формі таблеток, пігулок, порошоків, коржів, саше, капсул, еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (у вигляді твердої речовини або в рідкому середовищі), мазей, що містять, наприклад, до 10 % по вазі активної сполуки, м'яких або твердих желатинових капсул, супозиторіїв, стерильних розчинів для ін'єкцій або стерильних фасованих порошоків.

При готуванні композиції активну сполуку перед змішуванням з іншими інгредієнтами може бути подрібнено для одержання відповідного розміру частинок. Якщо активна сполука є практично нерозчинною, вона може бути подрібнена до розмірів частинок менше 200 меш. Якщо активна сполука, в основному, розчинна у воді, то розмір частинок може бути підібраний подрібнюванням для одержання практично однорідного розподілу в композиції, наприклад, близько 40 меш.

Сполуки даного винаходу можуть подрібнюватися відомими способами подрібнювання, такими як вологе подрібнювання для одержання відповідного розміру частинок для формування

таблеток і для складання інших типів фармацевтичних композицій. Тонко подрібнені (нанорозмірні) композиції сполук даного винаходу можуть бути отримані відомими в даній галузі способами, дивися, наприклад, заявку на міжнародний патент № WO 2002/000196.

Деякі приклади придатних носіїв включають лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбіт, маніт, крохмалі, гуміарабік, фосфат кальцію, альгінати, трагакант, желатин, силікат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, целюлозу, воду, сироп і метилцелюлозу. Композиції можуть додатково включати: мастильні агенти, такі як тальк, стеарат магнію і мінеральне масло; зволожувальні агенти, емульгатори і суспендуючі агенти; консервуючі агенти, такі як метил- і пропілгідрокси-бензоати, підсолоджувачі і ароматизатори. Композиції даного винаходу можуть складатися таким чином, щоб забезпечувати швидке, безперервне або вповільнене вивільнення активного інгредієнта після введення пацієнту, шляхом використання відомих в даній галузі способів.

У деяких варіантах втілення винаходу фармацевтична композиція включає силікатовану мікрокристалічну целюлозу (SMCC) і щонайменше одну сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль. У деяких варіантах втілення винаходу силікатована мікрокристалічна целюлоза включає близько 98 % мікрокристалічної целюлози і близько 2 % діоксиду кремнію, ваг/ваг.

У деяких варіантах втілення винаходу композиція є композицією зі стійким вивільненням, що включає щонайменше одну сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, і щонайменше один фармацевтично придатний носій. У деяких варіантах втілення винаходу композиція включає щонайменше одну сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, і щонайменше один компонент, вибраний з мікрокристалічної целюлози, моногідрату лактози, гідроксипропілметилцелюлози і поліетиленоксиду. У деяких варіантах втілення винаходу композиція включає щонайменше одну сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, і мікрокристалічну целюлозу, моногідрат лактози і гідроксипропілметилцелюлозу. У деяких варіантах втілення винаходу композиція включає щонайменше одну сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, і мікрокристалічну целюлозу, моногідрат лактози і поліетиленоксид. У деяких варіантах втілення винаходу композиція додатково включає стеарат магнію або діоксид кремнію. У деяких варіантах втілення винаходу мікрокристалічною целюлозою є Avicel PH102™. У деяких варіантах втілення винаходу моногідратом лактози є Fast-flo 316™. У деяких варіантах втілення винаходу гідроксипропілметилцелюлозою є гідроксипропілметилцелюлоза 2208 K4M (наприклад, Methocel K4 M Premier™) і/або гідроксипропілметилцелюлоза 2208 K100LV (наприклад, Methocel K00LV™). У деяких варіантах втілення винаходу поліетиленоксидом є поліетиленоксид WSR 1105 (наприклад, Polyox WSR 1105™).

У деяких варіантах втілення винаходу для одержання композиції використовується процес вологої грануляції. У деяких варіантах втілення винаходу для одержання композиції використовується процес сухої грануляції.

Композиції можуть складатися у вигляді одиничних лікарських форм, кожна форма містить від близько 5 до близько 1000 мг (1 г), частіше від близько 100 до близько 500 мг активного інгредієнта. У деяких варіантах втілення винаходу кожна доза містить близько 10 мг активного інгредієнта. У деяких варіантах втілення винаходу кожна доза містить близько 50 мг активного інгредієнта. У деяких варіантах втілення винаходу кожна доза містить близько 25 мг активного інгредієнта. Термін "одинична лікарська форма" стосується фізично окремої одиниці, придатної як однократне дозування для організму людини або інших ссавців, кожна одиниця містить попередньо встановлену кількість активного матеріалу, розраховану для забезпечення бажаного терапевтичного ефекту, у сполученні із придатним фармацевтичним формотворним засобом.

У деяких варіантах втілення винаходу композиції даного винаходу містять від близько 5 до близько 50 мг активного інгредієнта. Фахівцям в даній галузі зрозуміло, що сполука або композиції цих варіантів містять від близько 5 до близько 10, від близько 10 до близько 15, від близько 15 до близько 20, від близько 20 до близько 25, від близько 25 до близько 30, від близько 30 до близько 35, від близько 35 до близько 40, від близько 40 до близько 45 або від близько 45 до близько 50 мг активного інгредієнта.

У деяких варіантах втілення винаходу композиції даного винаходу містять від близько 50 до близько 500 мг активного інгредієнта. Фахівцям в даній галузі зрозуміло, що сполука або композиції цих варіантів містять від близько 50 до близько 100, від близько 100 до близько 150, від близько 150 до близько 200, від близько 200 до близько 250, від близько 250 до близько 300, від близько 350 до близько 400 або від близько 450 до близько 500 мг активного інгредієнта.

У деяких варіантах втілення винаходу композиції даного винаходу містять від близько 500 до близько 1000 мг активного інгредієнта. Фахівцеві в даній галузі зрозуміло, що сполука або композиції цих варіантів містять від близько 500 до близько 550, від близько 550 до близько 600, від близько 600 до близько 650, від близько 650 до близько 700, від близько 700 до близько 750, від близько 750 до близько 800, від близько 800 до близько 850, від близько 850 до близько 900, від близько 900 до близько 950 мг, або від близько 950 до близько 1000 мг активного інгредієнта.

Активна сполука може бути ефективною у широкому діапазоні дозувань, і звичайно вводиться у фармацевтично ефективній кількості. Однак варто розуміти, що фактична кількість сполуки, що вводиться, звичайно визначається лікарем відповідно до існуючих обставин, включаючи стан, що підлягає лікуванню, вибраний спосіб введення, сполуку, що вводиться фактично, вік, тяжкість і реакцію конкретного пацієнта, серйозність симптомів пацієнта тощо.

Для одержання твердих композицій, таких як таблетки, основний активний інгредієнт змішується з фармацевтичним формотворним засобом для одержання попередньо складеної твердої композиції, що містить гомогенну суміш сполуки даного винаходу. У таких попередньо складених гомогенних композиціях активний інгредієнт звичайно рівномірно диспергує по всій композиції, так що цю композицію можна легко розділити на однакові ефективні одиничні лікарські форми, такі як таблетки, пігулки і капсули. Такі тверді попередньо складені композиції потім діляться на одиничні лікарські форми описаних вище типів, що містять, наприклад, від близько 0,1 до близько 1000 мг активного інгредієнта даного винаходу.

Таблетки або пігулки даного винаходу можуть бути покриті або компаундовані іншим способом для одержання лікарської форми, що дає можливість одержувати пролонговану дію. Наприклад, таблетки або пігулки можуть включати внутрішній або зовнішній лікарський компонент, при цьому останній - у формі оболонки навколо формотворного засобу. Ці два компоненти можуть бути розділені ентеральним шаром, що служить для запобігання руйнування в шлунку і проходження неушкодженого внутрішнього компонента у дванадцятипалу кишку або для вповільнення його вивільнення. Для таких ентеральних шарів або покриттів можуть використовуватися різні матеріали, включаючи ряд полімерних кислот і сумішей полімерних кислот з такими матеріалами як шелак, цетиловий спирт і ацетат целюлози.

Рідкі форми, у яких сполука і композиції даного винаходу можуть використовуватися для орального або ін'єкційного введення, включають водні розчини, придатні ароматизовані сиропи, водні або масляні суспензії і ароматизовані емульсії з їстівними оліями, такими як бавовняна олія, кунжутна олія, кокосова олія або арахісова олія, а також еліксири і аналогічні фармацевтичні носії.

Композиції для інгаляції або інсуфляції включають розчини і суспензії у фармацевтично прийнятних, водних або органічних розчинниках, або їхніх сумішах, і порошки. Рідкі або тверді композиції можуть містити прийнятні фармацевтично прийнятні носії, як описано раніше. У деяких варіантах втілення винаходу композиції вводяться оральним або назальним респіраторним шляхом для місцевого або системного ефекту. Композиції можуть розпилюватися за допомогою інертних газів. Розпилені розчини можуть вдихатися безпосередньо із розпилювального пристрою або розпилювальний пристрій може підключатися до маски для обличчя, тенту або дихального апарату надлишкового тиску періодичної дії. Композиції в розчинах, суспензіях або порошках можуть уводитися орально або назально через пристрої, які забезпечують доставку композиції відповідним чином.

Композиції для місцевого застосування можуть містити один або більше звичайних носіїв. У деяких варіантах втілення винаходу мазі можуть містити воду і один або більше гідрофобних носіїв, вибраних з, наприклад, рідкого парафіну, поліоксіетиленалкілового ефіру, пропіленгліколю, білого вазеліну і тому подібного. Композиції носіїв у кремах можуть бути основані на воді в комбінації із гліцерином і іншим(и) компонентом(ами), наприклад, гліцеринмоностеаратом, ПЕГ-гліцеринмоностеаратом і цетилстеариловим спиртом. Гелі можуть бути отримані з використанням ізопропілового спирту і води, у відповідній комбінації з іншими компонентами, такими як, наприклад, гліцерин, гідроксietилцелюлоза тощо. У деяких варіантах втілення винаходу композиції для локального застосування містять щонайменше близько 0,1 щонайменше близько 0,25 щонайменше близько 0,5 щонайменше близько 1 щонайменше близько 2 або щонайменше близько 5 ваг. % сполуки даного винаходу. Композиції для локального застосування можуть бути упаковані в туби, наприклад, по 100 г, які необов'язково супроводжуються інструкціями з лікування вибраного показання, наприклад, псоріазу або іншого шкірного стану.

Кількість сполуки або композиції, що вводиться пацієнту, варіюється залежно від того, що

саме вводиться, мети введення, такої як профілактика або терапія, стану пацієнта, способу введення і тому подібного. У терапевтичних застосуваннях сполуки можуть вводитися пацієнту, який страждає на захворювання, у кількості, ефективній для лікування або щонайменше часткового припинення симптомів захворювання і його ускладнень. Ефективні дози залежать від стану захворювання, що підлягає лікуванню, а також від рішення лікаря залежно від таких факторів як серйозність захворювання, вік, тяжкість і загальний стан пацієнта і тому подібного.

Композиції, які вводяться пацієнту, можуть бути у формі фармацевтичних композицій, описаних вище. Ці композиції можуть бути стерилізовані звичайними способами стерилізації або можуть бути стерилізовані фільтруванням. Водні розчини можуть бути упаковані для використання у вихідному або ліофілізованому вигляді, ліофілізований препарат поєднується зі стерильним водним носієм перед введенням. рН препаратів сполук даного винаходу становить звичайно від 3 до 11, більш переважно, від 5 до 9, і більш переважно, від 7 до 8. Варто розуміти, що використання певних вищезгаданих носіїв, наповнювачів або стабілізаторів приведе до утворення фармацевтичних солей.

Терапевтичне дозування сполуки даного винаходу може варіюватися відповідно, наприклад, до використання для лікування певного захворювання, способу введення сполуки, здоров'я і стану пацієнта і рішення лікаря. Пропорція або концентрація сполуки даного винаходу у фармацевтичній композиції може варіюватися залежно від ряду факторів, включаючи дозування, хімічні властивості (наприклад, гідрофобність) і спосіб введення. Наприклад, сполуки даного винаходу можуть бути отримані у водному фізіологічному буферному розчині, що містить від близько 0,1 до близько 10 % ваг./об. сполуки для парентерального введення. Деякі стандартні рівні дозувань становлять від близько 1 мкг/кг до близько 1 г/кг ваги тіла на день. У деяких варіантах втілення винаходу рівень дозування становить від близько 0,01 мг/кг до близько 100 мг/кг ваги тіла на день. Дозування, імовірно, залежить від таких змінних, як тип і ступінь прогресування захворювання або порушення, загальний стан здоров'я конкретного пацієнта, відносна біологічна ефективність вибраної сполуки, композиція носія і спосіб введення. Ефективні дозування можуть екстраполюватися по кривих залежності реакції від дозування, отриманих з іспитових систем *in vitro* або моделей на тваринах.

Композиції даного винаходу можуть додатково включати один або більше додаткових фармацевтичних агентів, таких як хіміотерапевтичні, стероїдні, протизапальні сполуки або імунодепресанти, приклади яких перераховані вище в цьому документі.

У деяких варіантах втілення винаходу сполука або її фармацевтично прийнятна сіль вводиться у вигляді офтальмологічної композиції. Відповідно, у деяких варіантах втілення винаходу способи включають введення сполуки або її фармацевтично прийнятної солі і офтальмологічно прийнятного носія. У деяких варіантах втілення винаходу офтальмологічна композиція є рідкою композицією, напівтвердою композицією, вставкою, плівкою, мікрочастинками або наночастинками.

У деяких варіантах втілення винаходу офтальмологічна композиція є рідкою композицією. У деяких варіантах втілення винаходу офтальмологічна композиція є напівтвердою композицією. У деяких варіантах втілення винаходу офтальмологічна композиція є композицією місцевого застосування. Композиції місцевого застосування включають, але не обмежуючись цим, рідкі і напівтверді композиції. У деяких варіантах втілення винаходу офтальмологічна композиція є композицією місцевого застосування. У деяких варіантах втілення винаходу композиції місцевого застосування включають водний розчин, водну суспензію, мазь або гель. У деяких варіантах втілення винаходу офтальмологічна композиція наноситься локально на передню частину ока, під верхню повіку, на нижню повіку і у сліпий мішок. У деяких варіантах втілення винаходу офтальмологічна композиція є стерилізованою. Стерилізація може бути здійснена відомими способами, такими як, фільтрація стерилізуючого розчину, або шляхом нагрівання розчину в ампулі, що готова до застосування. Офтальмологічні композиції даного винаходу можуть додатково включати фармацевтичні формотворні засоби, придатні для складання офтальмологічних композицій. Прикладами таких формотворних засобів є засоби, що консервують, буферні агенти, хелатуючі агенти, антиокисники і солі для регулювання осмотичного тиску.

При використанні в цьому документі термін "офтальмологічно прийнятний носій" стосується будь-якого матеріалу, що може містити і вивільняти сполуки даного винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль, і який сполучний з очима. У деяких варіантах втілення винаходу офтальмологічно прийнятний носій є водою або водним розчином або суспензією, але також включає масла, такі як ті, що використовуються для одержання мазей, і полімерні матриці, подібні до тих, які застосовуються в очних вставках. У деяких варіантах втілення винаходу композиція може бути водною суспензією, що включає сполуку даного винаходу або її фармацевтично



прийнятну сіль. Рідкі офтальмологічні композиції, включаючи мазі і суспензії, можуть мати відповідну в'язкість для вибраного способу введення. У деяких варіантах втілення винаходу офтальмологічна композиція має в'язкість у діапазоні від близько 1000 до близько 30000 сантипуаз.

У деяких варіантах втілення винаходу офтальмологічна композиція може додатково включати одну або більше з поверхнево-активних речовин, ад'ювантів, буферів, антиоксидантів, регуляторів тонусу, консервантів (наприклад, ЕДТА, БАХ (бензалконію хлорид), хлорид натрію, перборат натрію, полікватеріум-1), загусників або модифікаторів в'язкості (наприклад, карбоксиметилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, полівініловий спирт, поліетиленгліколь, гліколь 400, пропіленгліколь гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропіл-гуар, гіалуринова кислота і гідроксипропілцелюлоза) і тому подібного. Додатки в композиції можуть включати, але не обмежуючись цим, хлорид натрію, бікарбонат натрію, сорбінову кислоту, метилпарабен, пропілпарабен, хлорексидин, рицинову олію і перборат натрію.

Водні офтальмологічні композиції (розчини або суспензії) звичайно не містять фізіологічно або офтальмологічно шкідливих компонентів. У деяких варіантах втілення винаходу в композиції використовується очищена або деіонізована вода. рН може бути відрегульований додаванням будь-яких фізіологічно і офтальмологічно прийнятних регулюючих рН кислот, основ або буферів у діапазоні від близько 5,0 до 8,5. Офтальмологічно прийнятні приклади кислот включають оцтову, борну, лимонну, молочну, фосфорну, хлористоводневу і тому подібні, а приклади основ включають гідроксид натрію, фосфат натрію, борат натрію, цитрат натрію, ацетат натрію, лактат натрію, триметамін, трис-гідроксиметиламіно-метан і тому подібні. Солі і буфери включають цитрат/декстрозу, бікарбонат натрію, хлорид амонію і суміші вищезгаданих кислот і основ.

У деяких варіантах втілення винаходу способи включають утворення або доставку депо терапевтичного засобу в контакт з зовнішньою поверхнею ока. Депо означає джерело терапевтичного засобу, що повільно виводиться зі сльозами або іншим механізмом очищення очей. Це забезпечує присутність безперервної, стійкої високої концентрації терапевтичного засобу в рідині на зовнішній поверхні ока при однократному застосуванні. Не обмежуючись межами якої-небудь теорії, передбачається, що абсорбція і проникнення можуть залежати як від концентрації розчинених ліків, так і від тривалості контакту зовнішньої тканини з рідиною, що містить ліки. У міру видалення ліки при очищенні очної рідини і/або абсорбції усередину очної тканини, з депо в поповнену кількість очної рідини виділяється більше ліків, наприклад, розчинених. Відповідно, використання депо може простіше сприяти поповненню очної тканини більш нерозчинними терапевтичними засобами. У деяких варіантах втілення винаходу депо може зберігатися до восьми годин або більше. У деяких варіантах втілення винаходу офтальмологічне депо утворює, включаючи, але не обмежуючись цим, водні полімерні суспензії, мазі і тверді вставки.

У деяких варіантах втілення винаходу офтальмологічна композиція є маззю або гелем. У деяких варіантах втілення винаходу офтальмологічна композиція є засобом доставки на основі масла. У деяких варіантах втілення винаходу композиція включає нафтову або ланолінову основу, до якої доданий активний компонент, звичайно в кількості 0,1-2 %, і формотворні засоби. Звичайні основи можуть включати, але не обмежуючись цим, мінеральне масло, петролатум і їх комбінації. У деяких варіантах втілення винаходу мазь наноситься у вигляді стрічки на нижню повіку.

У деяких варіантах втілення винаходу офтальмологічна композиція є офтальмологічною вставкою. У деяких варіантах втілення винаходу офтальмологічна вставка є біологічно інертною, м'якою, біорозкладаною, в'язкоеластичною, стійкою до стерилізації після впливу терапевтичних засобів, стійкою до інфекцій від бактерій, що знаходяться у повітрі, біорозкладаною, біосумісною і/або в'язкоеластичною. У деяких варіантах втілення винаходу вставка включає офтальмологічно прийнятну матрицю, наприклад, полімерну матрицю. Матриця звичайно є полімером, а терапевтичний засіб звичайно дисперговано в ньому або пов'язаний з полімерною матрицею. У деяких варіантах втілення винаходу терапевтичний засіб може повільно вивільнятися з матриці шляхом розчинення або гідролізу ковалентного зв'язку. У деяких варіантах втілення винаходу полімер є біорозкладаним (розчинним), і швидкість його розчинення може регулювати швидкість вивільнення терапевтичного засобу, що є диспергованим в ньому. В іншій формі полімерна матриця є біорозкладаним полімером, що руйнується, наприклад, гідролізом, вивільняючи в такий спосіб терапевтичний засіб, пов'язаний з ним, або диспергований в ньому. У додаткових варіантах матриця і терапевтичний засіб можуть бути поміщені в додаткову полімерну оболонку для додаткового регулювання вивільнення. У деяких варіантах втілення винаходу вставка включає біорозкладаний полімер,

такий як полікапролактон (PCL), етилен/вінілацетатний співполімер (EVA), поліалкіл ціаноакрилат, поліуретан, нейлон або полі(dl-лактид-со-гліколід) (PLGA), або їх співполімери. У деяких варіантах втілення винаходу терапевтичний засіб диспергований в матеріалі матриці або диспергований в композиції мономерів, використовуваних для одержання матеріалу матриці перед полімеризацією. У деяких варіантах втілення винаходу кількість терапевтичного засобу становить від близько 0,1 до близько 50 %, або від близько 2 до близько 20 %. У додаткових варіантах втілення винаходу використовується біорозкладана або біоруйнована полімерна матриця, щоб вставку, що відновила, не потрібно було видаляти. У міру руйнування або розчинення біорозкладаного або біоруйнованого полімеру вивільняється терапевтичний засіб.

У додаткових варіантах втілення винаходу офтальмологічна вставка містить полімер, включаючи, але не обмежуючись цим, полімери, описані в публікації Wagh, et al., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", Asian J. Pharm., сторінки 12-17 (січень 2008 року), що включена в дану заявку шляхом посилання в повному об'ємі. У деяких варіантах втілення винаходу вставка включає полімер, вибраний з полівінілпіролідону (ПВП), полімеру або співполімеру акрилату або метакрилату (наприклад, сімейство полімерів Eudragit® компанії Rohm або Degussa), гідроксиметилцелюлози, поліакрилової кислоти, полі(амідоамін) дендримерів, полі(диметилсилоксану), поліетиленоксиду, полі(лактид-со-гліколіду), полі(2-гідроксіетилметакрилату), полівінілового спирту або полі(пропіленфумарату). У деяких варіантах втілення винаходу вставка включає Gelfoam® R. У деяких варіантах втілення винаходу вставка є поліакриловою кислотою кон'югата цистеїну 450 кДа.

У деяких варіантах втілення винаходу офтальмологічна композиція є офтальмологічною плівкою. Полімери, придатні для таких плівок, включають, але не обмежуючись цим, полімери, описані в публікації Wagh, et al. (ibid). У деяких варіантах втілення винаходу плівка є м'якою контактною лінзою, такою як лінзи, зроблені зі співполімерів N, N-діетилакриламідів і метакрилової кислоти, що зшили з диметилакрилатом етиленгліколю.

У деяких варіантах втілення винаходу офтальмологічна композиція включає мікросфери або наночастинки. У деяких варіантах втілення винаходу мікросфери включають желатин. У деяких варіантах втілення винаходу ці мікросфери введені ін'єкцією в задній сегмент ока, у хороїдальний простір, у склеру, у склоподібне тіло або під сітківку. У деяких варіантах втілення винаходу мікросфери або наночастинки містять полімер, включаючи, але не обмежуючись цим, полімери, описані в публікації Wagh, et al. (ibid), що входить у дану заявку шляхом посилання в повному об'ємі. У деяких варіантах втілення винаходу полімер є хітозаном, полікарбоною кислотою, такий як поліакрилова кислота, частинками альбуміну, складними ефірами гіалуронової кислоти, поліітактоною кислотою, полі(бутил)ціаноакрилатом, полікапролактоном, полі(ізобутил)капролактоном, полімолочною кислотою, співполімеризованою із гліколевою кислотою або полі(молочною) кислотою. У деяких варіантах втілення винаходу мікросфери або наночастинки включають тверді ліпідні частинки.

У деяких варіантах втілення винаходу офтальмологічна композиція включає іонообмінну смолу. У деяких варіантах втілення винаходу іонообмінна смола є неорганічним цеолітом або синтетичною органічною смолою. У деяких варіантах втілення винаходу іонообмінні смоли включають, але не обмежуючись цим, смоли, описані в публікації Wagh, et al. (ibid), що входить у дану заявку шляхом посилання в повному об'ємі. У деяких варіантах втілення винаходу іонообмінна смола є частково нейтралізованою поліакриловою кислотою.

У деяких варіантах втілення винаходу офтальмологічна композиція є водною полімерною суспензією. У деяких варіантах втілення винаходу терапевтичний засіб або полімерний суспендуючий агент є суспендованим у водному середовищі. У деяких варіантах втілення винаходу водна полімерна суспензія може бути складена так, щоб зберігати таку ж або переважно таку ж в'язкість в оці, що вона мала до введення в очі. У деяких варіантах втілення винаходу вони можуть бути складені так, щоб при контакті зі слізною рідиною збільшувалося гелеутворення.

Мічені сполуки і способи аналізу

Інший аспект даного винаходу стосується мічених сполук даного винаходу (з радіоактивною міткою, із флуоресцентною міткою і тому подібним), які можуть бути корисні не тільки для засобів формування зображення, але також і в аналізах, як *in vitro*, так і *in vivo*, для локалізації і кількісної оцінки JAK у зразках тканин, включаючи людину, а також для визначення лігандів JAK шляхом інгібування зв'язування мічених сполук. Відповідно, даний винахід включає зразки JAK, які містять такі мічені сполуки.

Даний винахід додатково включає мічені ізотопами сполуки даного винаходу. "Мічена ізотопом" або сполука "з радіоактивною міткою" є сполукою даного винаходу, де один або

більше атомів заміщені або замінені атомом, що має атомну масу або масове число, відмінне від атомної маси або масового числа, що звичайно зустрічається в природі (наприклад, природного). Придатні радіонукліди, які можуть вбудовуватися в сполуки даного винаходу, включають, але не обмежуються цим,  $^3\text{H}$  (також записується як Т для тритію),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  і  $^{131}\text{I}$ . Радіонукліди, які вбудовуються у швидкорозчинні сполуки з радіоактивною міткою, залежать від конкретного застосування цієї сполуки з радіоактивною міткою. Наприклад, для маркування JAK і конкуруючих аналізів *in vitro* звичайно більш придатні сполуки, що містять  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$ . Для одержання радіо-зображення звичайно більш придатні  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  або  $^{77}\text{Br}$ .

Варто розуміти, що "мічена сполука" або сполука "з радіоактивною міткою" є сполукою, що містить щонайменше один радіонуклід. У деяких варіантах втілення винаходу радіонуклід вибраний із групи, що складається з  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{82}\text{Br}$  і  $^{35}\text{S}$ . У деяких варіантах втілення винаходу сполука включає 1, 2 або 3 атоми дейтерію.

Даний винахід додатково включає способи синтезу для впровадження радіоіотопів у сполуки даного винаходу. Способи синтезу для впровадження радіоіотопів в органічні сполуки добре відомі в даній галузі, і фахівець у цій галузі легко встановить способи, що застосовують і для сполук даного винаходу.

Мічені сполуки даного винаходу можуть використовуватися в скринінгових дослідженнях для ідентифікації/оцінки сполук. Наприклад, нещодавно синтезована або ідентифікована мічена сполука (тобто тестова сполука), може бути оцінена на її здатність зв'язувати JAK шляхом моніторингу зміни її концентрації при взаємодії з JAK за рахунок відстеження мітки. Наприклад, тестова сполука (мічена) може бути оцінена на її здатність знижувати зв'язування іншої сполуки, що зв'язує JAK (тобто, звичайна сполука). Отже, здатність тестової сполуки конкурувати зі звичайною сполукою за зв'язування з JAK прямо корелює з її зв'язувальною здатністю. І навпаки, у деяких інших скринінгових дослідженнях, стандартна сполука є міченою, а тестова сполука не має мітки. Отже, контролюється концентрація міченої стандартної сполуки для оцінки конкуренції між стандартною сполукою і тестовою сполукою, у такий спосіб встановлюється відносна зв'язувальна здатність тестової сполуки.

#### Набори

Даний винахід включає також фармацевтичні набори, придатні, наприклад, для лікування або запобігання захворюванням або порушенням, пов'язаним з JAK, таким як рак, які включають одну або більше упаковок, що містять фармацевтичну композицію, що включає терапевтично ефективну кількість сполуки даного винаходу. Такі набори можуть додатково включати, при необхідності, один або більше різних компонентів звичайних фармацевтичних наборів, таких як, наприклад, контейнери для одного фармацевтично прийнятного носія або більше, додаткові ємності тощо, що очевидно для фахівця в даній галузі. Також до складу набору можуть входити інструкції, як у вигляді вкладишів, так і у вигляді етикеток, що вказують кількість компонентів, що підлягають введенню, інструкції із введення і/або інструкції зі змішування компонентів.

Даний винахід буде більш докладно описано на конкретних прикладах. Наступні приклади служать для цілей наочності, і жодним чином не обмежують даний винахід. Фахівцеві в даній галузі зрозумілі різні некритичні параметри, які можуть бути змінені або модифіковані для одержання практично таких же результатів. Установлено, що сполуки із Прикладів є інгібіторами JAK відповідно щонайменше до одного аналізу, описану у цьому документі.

#### ПРИКЛАДИ

Якщо не вказане інше, сполуки із представлених нижче прикладів, що містять один хіральний центр або більше, були отримані в енантіомірно чистій формі або у формі скалемічних сумішей.

Якщо не вказано інше, то сполуки прикладів були очищені препаративною ВЕРХ із використанням кислотних умов (спосіб А) і були отримані у вигляді солей ТФК, або з використанням лужних умов (спосіб В) і були отримані у вигляді вільних основ.

#### Спосіб А:

Колонка: Waters Sun Fire C18, розмір частинок 5 мкм, 30 × 100 мм;

Рухома фаза: вода (0,1 % ТФК)/ацетонітрил

Швидкість потоку: 60 мл/хв.

Градiєнт: 5 хвилин або 12 хвилин від 5 % ацетонітрилу/95 % води до 100 % ацетонітрилу

#### Спосіб В:

Колонка: Waters X Bridge C18, розмір частинок 5 мкм, 30 × 100 мм;

Рухома фаза: вода (0,15 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/ацетонітрил

#### Спосіб С:

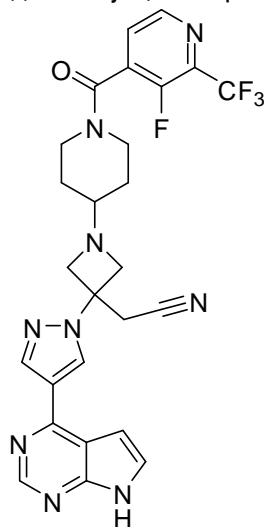
Колонка: колонка C18, OBD 5 мкм

Рухома фаза: вода + 0,05 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  (A),  $\text{CH}_3\text{CN}$ +0,05 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  (B)

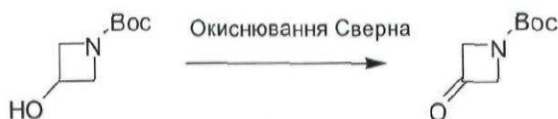
Гradient: від 5 % B до 100 % B за 15 хвилин

Швидкість потоку: 60 мл/хв.

Приклад 1. {1-{1-[3-Фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-  
5 d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил

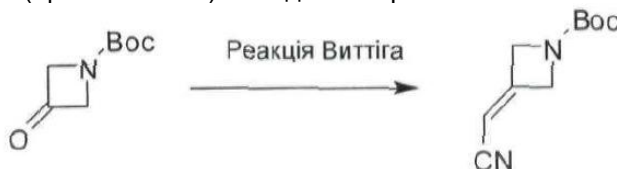


Етап А: трет-Бутил 3-Оксоазетидин-1-карбоксилат



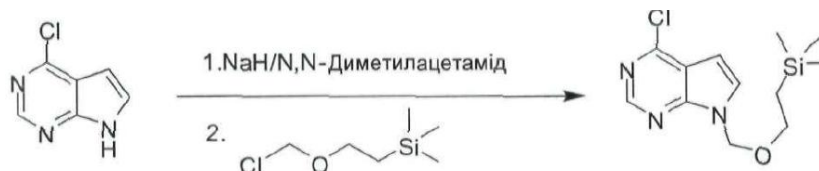
До суміші трет-бутил 3-гідроксіязетидин-1-карбоксилату (10,0 г, 57,7 ммоль),  
10 диметилсульфоксиду (24,0 мл, 338 ммоль), триетиламіну (40 мл, 300 ммоль) і метиленхлориду (2,0 мл) вроздріб додавали комплекс триоксиду сірки і піридину (40 г, 200 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували протягом 3 годин, гасили насиченим сольовим розчином і екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  
15 відфільтровували і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали на силікагелевій колонці (0-6 % етилацетату ( $\text{EtOAc}$ ) у гексанах) для одержання трет-бутил 3-оксоазетидин-1-карбоксилату (5,1 г, вихід 52 %).

Етап В: трет-Бутил 3-(Ціанометилен)азетидин-1-карбоксилат



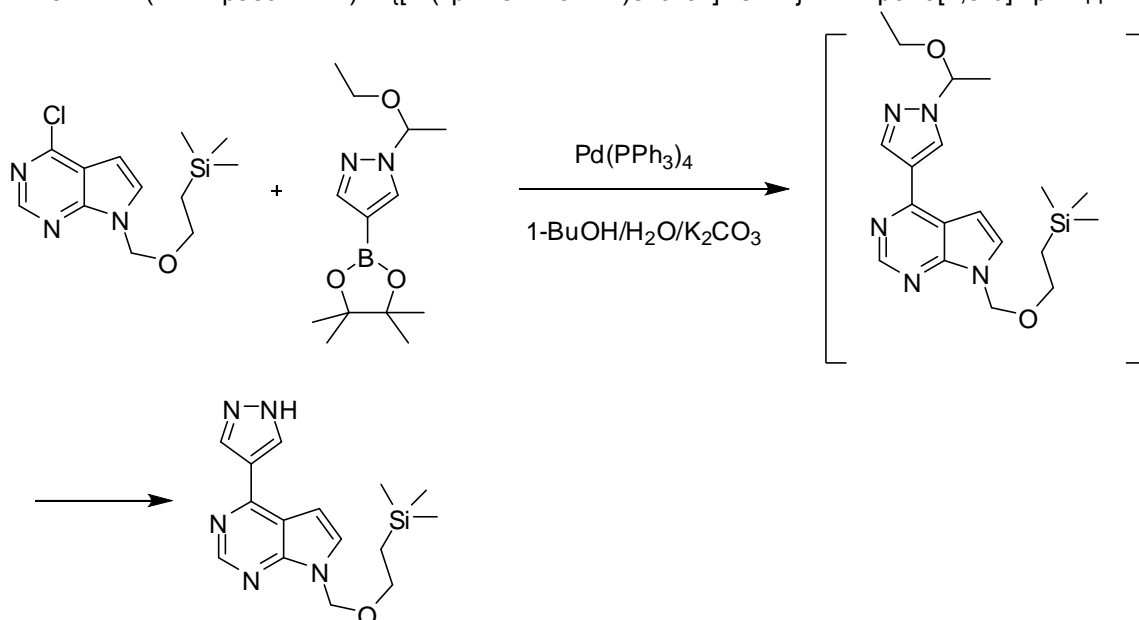
У висушену в печі 1 л 4-горлу круглодонну колбу, оснащену мішалкою, септою, подачею азоту, 250 мл краплинною лійкою і термopарою, вмішували гідрид натрію (5,6 г, 0,14 моль) і тетрагідрофуран (ТГФ) (140 мл) під атмосферою азоту. Суміш охолоджували до 3 °С, а потім по краплях завантажували діетил ціанометилфосфонат (22,4 мл, 0,138 моль) через шприц, протягом 20 хвилин. Розчин перетворився в світло-жовту суспензію. Потім реакційну суміш перемішували протягом 75 хвилин при нагріванні до 18,2 °С. У висушеній у печі круглодонній колбі приготували розчин трет-бутил 3-оксоазетидин-1-карбоксилату (20 г, 0,1 моль) у тетрагідрофурані (280 мл), завантажували в краплинну лійку через канюлю, потім додавали до реакційної суміші, по краплях за 25 хвилин. Колір реакційного розчину став червоним. Реакційну суміш залишили перемішуватися на ніч. Через 24 години реакційну суміш перевірили по ТШХ (70 % гексан/ $\text{EtOAc}$ ) і виявили завершення реакції. Реакційну суміш розбавляли 200 мл 20 %  
25 сольового розчину і 250 мл  $\text{EtOAc}$ . Розчин розділили, і водну фазу екстрагували 250 мл  $\text{EtOAc}$ . Об'єднану органічну фазу висушували над  $\text{MgSO}_4$  і відфільтровували, випарювали під зниженим тиском і очищали флеш-хроматографією (від 0 % до 20 %  $\text{EtOAc}$ /гексани, флеш-колонка 150 г) для одержання заданого продукту трет-бутил 3-(ціанометилен)азетидин-1-карбоксилату (15 г, вихід 66,1 %).

35 Етап С: 4-Хлор-7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин



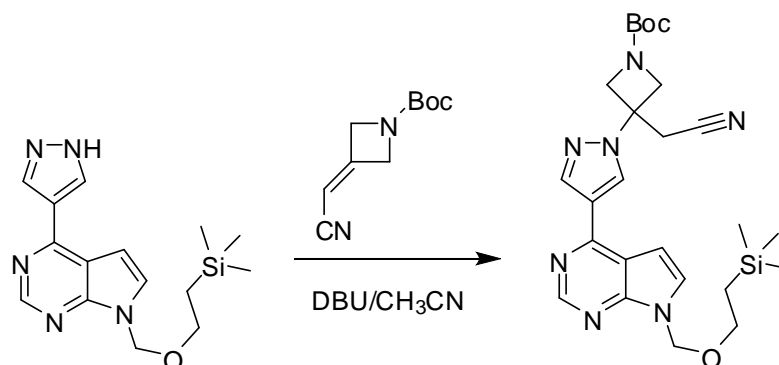
До суспензії гідриду натрію (36,141 г, 903,62 ммоль) в N, N-диметилацетаміді (118 мл) при -5 °С (баня з льоду і солі) повільно додавали темний розчин 4-хлорпіроло[2,3-d]піримідину (119,37 г, 777,30 ммоль) в N, N-диметилацетаміді (237 мл). Колбу і краплинну лійку промивали N, N-диметилацетамідом (30 мл). Відразу виділилася велика кількість газу. Суміш ставала злегка мутною і забарвлювалася в помаранчевий колір. Суміш перемішували при 0 °С протягом 60 хвилин поки вона не ставала світло-коричневою і мутною. До суміші повільно додавали [2-(триметилсиліл)етокси]метилхлорид (152,40 г, 914,11 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 0 °С протягом 1 години. Реакцію гасили повільним додаванням 12 мл H<sub>2</sub>O. Додавали додаткову кількість води (120 мл), а потім метил трет-бутиловий ефір (МТБЕ) (120 мл). Суміш перемішували протягом 10 хвилин. Органічний шар відділяли. Водний шар екстрагували ще одною порцією МТБЕ (120 мл). Органічні екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином (120 мл × 2) і концентрували під зниженим тиском для одержання неочищеного продукту, 4-хлор-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідину у вигляді темної маслянистої речовини. Вихід: 85,07 г (97 %); РХ-МС: 284,1 (М+Н)<sup>+</sup>. Її використовували для наступної реакції без очищення.

Етап D: 4-(1Н-Піразол-4-іл)-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин



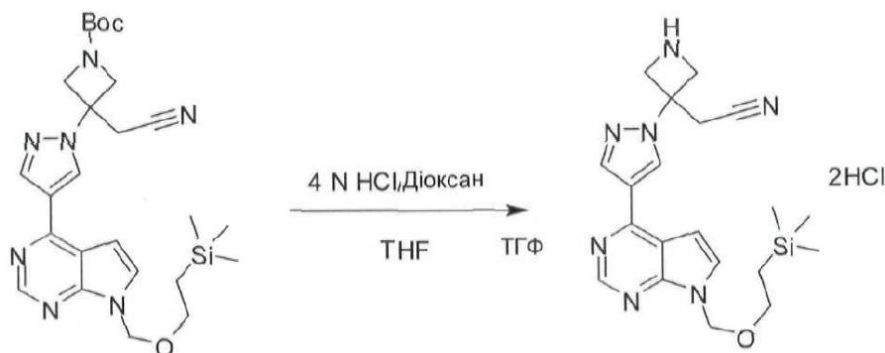
В 1000 мл круглодонну колбу завантажували 4-хлор-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин (10,00 г, 35,23 ммоль), 1-бутанол (25,0 мл), 1-(1-етоксіетил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксборолан-2-іл)-1Н-піразол (15,66 г, 52,85 ммоль), воду (25,0 мл) і карбонат калію (12,17 г, 88,08 ммоль). Цей розчин дегазували 4 рази, щораз наповнюючи азотом. До розчину додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (4,071 г, 3,523 ммоль). Розчин дегазували 4 рази, щораз наповнюючи азотом. Суміш перемішували протягом ночі при 100 °С. Після охолодження до кімнатної температури суміш відфільтровували через шар целіту і промивали целіт етилацетатом (42 мл). Фільтрат об'єднували і відділяли органічний шар. Водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти об'єднували і концентрували під зниженим тиском з температурою бані 30-70 °С для одержання кінцевої сполуки, 4-(1Н-піразол-4-іл)-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідину. Вихід: 78 %. РХ-МС: 316,2 (М+Н)<sup>+</sup>.

Етап E: трет-Бутил 3-(ціанометил)-3-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-карбоксилат



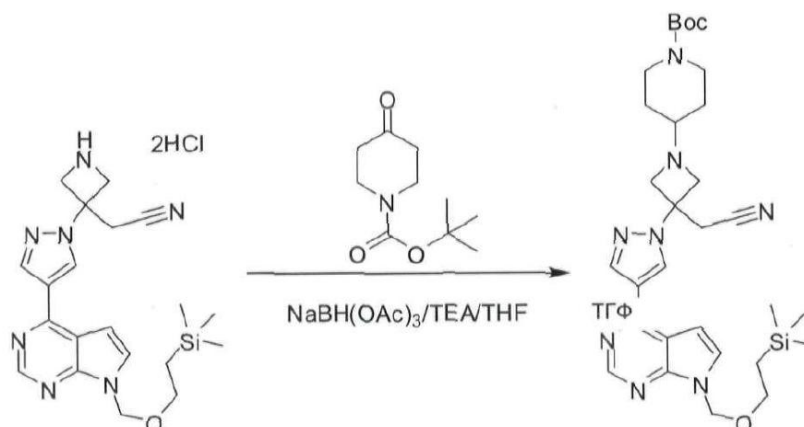
В 2 л круглодонну колбу, оснащену верхньою мішалкою, септою і подачею азоту, завантажували трет-бутил 3-(ціанометил)азетидин-1-карбоксилат (9,17 г, 0,0472 моль), 4-(1Н-піразол-4-іл)-7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин (14,9 г, 0,0472 моль) і ацетонітрил (300 мл). Отриманий розчин був гетерогенним. До цього розчину частинами через шприц за 3 хвилини додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]-ундец-7-ен (8,48 мл, 0,0567 моль) при кімнатній температурі. Розчин повільно став гомогенним і жовтого кольору. Реакційну суміш залишили перемішуватися при кімнатній температурі на 3 години. Реакція завершилася по даних ВЕРХ і РХ/МС, її концентрували на ротаційному випарнику для видалення ацетонітрилу (~150 мл). Додавали EtOAc (100 мл), а потім 100 мл 20 % сольового розчину. Дві фази розділяли. Водну фазу екстрагували 150 мл EtOAc. Об'єднані органічні фази висушували над MgSO<sub>4</sub>, відфільтровували і концентрували для одержання помаранчевої маслянистої речовини. У результаті очищення флеш-хроматографією (150 грам діоксиду кремнію, 60 % EtOAc/гексани, завантаження з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) одержували вказану в заголовку сполуку, трет-бутил 3-(ціанометил)-3-[4-(7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-карбоксилат у вигляді жовтої маслянистої речовини (21,1 г, вихід 88 %). РХ-МС: [M+H]<sup>+</sup> = 510,3.

Етап F: {3-[4-(7-{{2-(Триметилсиліл)етокси}метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу дигідрохлорид



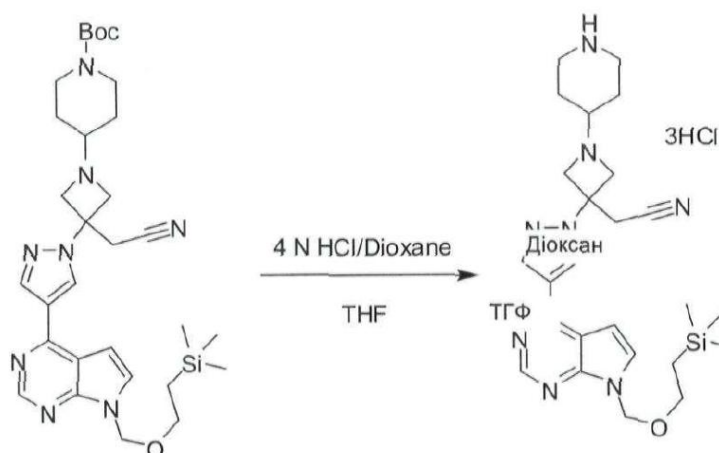
До розчину трет-бутил 3-(ціанометил)-3-[4-(7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-карбоксилату (2 г, 3,9 ммоль) в 10 мл ТГФ додавали 10 мл 4 н. HCl у діоксані. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і концентрували *in vacuo* для одержання 1,9 г (99 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого білого порошку, який використовували для наступної реакції без очищення. РХ-МС: [M+H]<sup>+</sup> = 410,3.

Етап G: трет-Бутил 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксилат



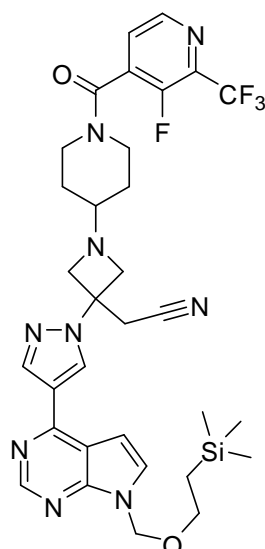
У розчин {3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу дигідрохлориду (2,6 г, 6,3 ммоль), трет-бутил 4-оксо-1-піперидинкарбоксилату (1,3 г, 6,3 ммоль) у ТГФ (30 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (4,4 мл, 25 ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (2,2 г, 10 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після додавання 20 мл насиченого сольового розчину, цей розчин екстрагували EtOAc. Екстракт висушували над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищали на комбінованій флеш-колонці, елюючи 30-80 % EtOAc у гексанах для одержання заданого продукту, трет-бутил 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксилату. Вихід: 3,2 г (86 %); РХ-МС: [M+H]<sup>+</sup> = 593,3.

Етап Н: {1-Піперидин-4-іл-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу тригідрохлорид



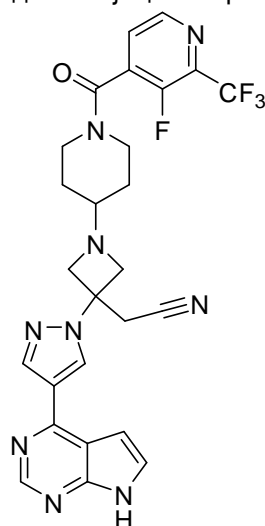
До розчину трет-бутил 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксилату (3,2 г, 5,4 ммоль) в 10 мл ТГФ додавали 10 мл 4 н. HCl у діоксані. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Видаливши розчинники під зниженим тиском, одержували 3,25 г (100 %) {1-піперидин-4-іл-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу тригідрохлориду у вигляді твердого білого порошку, який використовували прямо для наступної реакції. РХ-МС: [M+H]<sup>+</sup> = 493,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,42 (с, 1Н), 9,21 (с, 1Н), 8,89 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 7,97 (с, 1Н), 7,39 (д, 1Н), 5,68 (с, 2Н), 4,96 (д, 2Н), 4,56 (м, 2Н), 4,02-3,63 (м, 2Н), 3,55 (с, 2Н), 3,53 (т, 2Н), 3,49-3,31 (3, 3Н), 2,81 (м, 2Н), 2,12 (д, 2Н), 1,79 (м, 2Н), 0,83 (т, 2Н), -0,10 (с, 9Н).

Етап І: {1-[3-Фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



Суміш {1-піперидин-4-іл-3-[4-(7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу тригідрохлориду (1,22 г, 2,03 ммоль), 3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотинової кислоти (460 мг, 2,2 ммоль), бензотриазол-1-ілокситріс(диметиламіно) фосфонію гексафторфосфату (1,07 г, 2,42 ммоль) і триетиламіну (2,0 мл, 14 ммоль) в диметилформаміді (ДМФ) (20,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Дані РХ-МС показали, що реакція завершена. До реакційної суміші додавали EtOAc (60 мл) і насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub> (60 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, органічну фазу відділяли, а водний шар екстрагували EtOAc три рази. Об'єднану органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, висушували над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували і випарювали під зниженим тиском. У результаті очищення флеш-хроматографією одержували заданий продукт, {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил. РХ-МС: 684,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Етап J: {1-{1-[3-Фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил

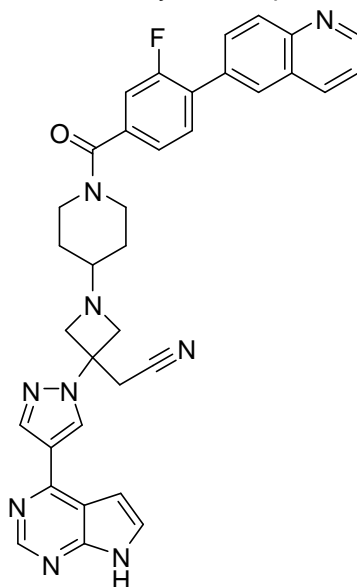


У розчин {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7-{2-(триметилсил)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу (56 мг, 0,1 ммоль) в метиленхлориді (1,5 мл) додавали трифтороцтову кислоту (1,5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після видалення розчинників у вакуумі, залишок розчиняли в метанольному розчині, що містить 20 % етилендіаміну. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години розчин очищали з використанням ВЕРХ (спосіб В) для одержання вказаної в заголовку сполуки. РХ-МС: 554,3 (М+Н)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 9,71 (с, 1Н), 8,82 (с, 1Н), 8,55 (д, J=4,6 Гц, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 8,30 (с, 1Н), 7,52 (т, J=4,6 Гц, 1Н), 7,39 (дд, J<sub>1</sub>=3,4 Гц, J<sub>2</sub>=1,5 Гц, 1Н), 6,77 (дд, J<sub>1</sub>=3,6 Гц, J<sub>2</sub>=0,7 Гц, 1Н), 4,18 (м, 1Н), 3,75 (м, 2Н), 3,63 (дд, J<sub>1</sub>=7,8 Гц, J<sub>2</sub>=3,7 Гц, 2Н), 3,45 (м, 2Н), 3,38 (с,

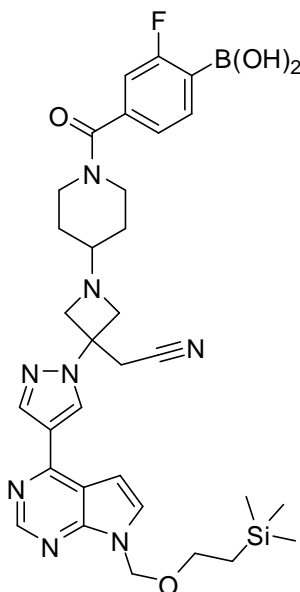


2H), 3,11 (м, 1H), 2,57 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,60 (м, 1H), 1,48 (м, 1H), 1,40 (м, 1H).

Приклад 2. {1-[1-(3-Фтор-4-хінолін-6-ілбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрил



5      Етап А: {4-[(4-{3-(Ціанометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]-2-фторфеніл}боронова кислота



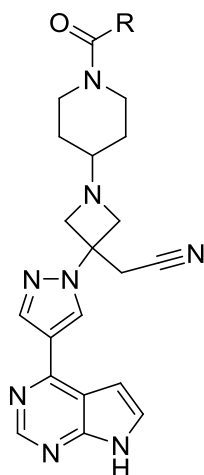
10      До розчину {1-піперидин-4-іл-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу тригідрохлориду (1,0 г, 2,0 ммоль), в метиленхлориді (ДХМ) (10 мл) додавали бензотриазол-1-ілокситріс(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (1,2 г, 2,6 ммоль), N, N-діізопропілетиламін (1,1 мл, 6,1 ммоль) і 4-(дигідроксиборил)-3-фторбензойну кислоту (0,37 г, 2,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинники видаляли під зниженим тиском, і очищали залишок за допомогою ВЕРХ для одержання 0,54 г (41 %) відповідного продукту, {4-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]-2-фторфеніл}боронової кислоти. РХ-МС: 659,3 (M+H)<sup>+</sup>.

20      Етап В: {1-[1-(3-Фтор-4-хінолін-6-ілбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрил

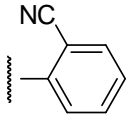
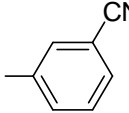
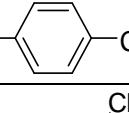
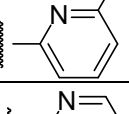
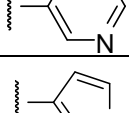
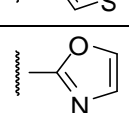
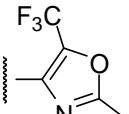
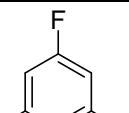
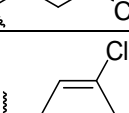
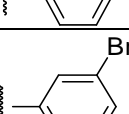
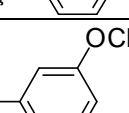
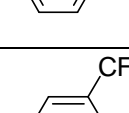
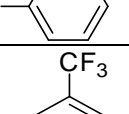
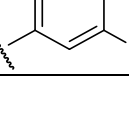
До розчину {4-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]-2-фторфеніл}боронової кислоти (50 мг, 0,08 ммоль) у ДМФ (2 мл) додавали 6-бромхінолін (15 мг, 0,076 ммоль), триетиламін (0,021 мл, 0,15 ммоль) і 3 краплі 2 н. водного розчину K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Суміш дегазували і

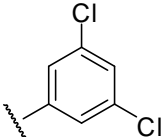
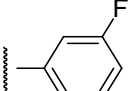
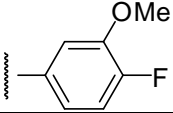
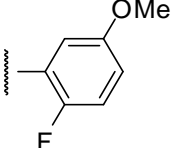
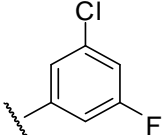
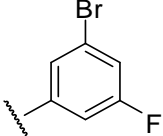
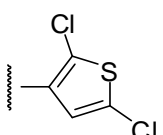
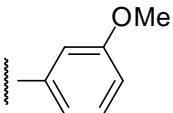
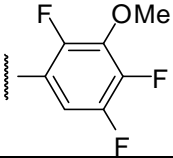
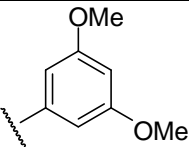
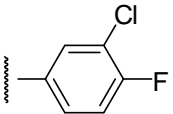
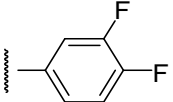
додавали біс(трифенілфосфін)паладій(II) хлорид (5,4 мг, 0,0076 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 140 °С у мікрохвильовій печі протягом 25 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури і відфільтровували. Фільтрат очищали за допомогою ВЕРХ для одержання білого порошку. Білий порошок розчиняли в 5 мл ДХМ/ТФК (1:2). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години розчин концентрували. Залишок розчиняли в 5 мл 10 % етилендіаміну в ТГФ. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин розчин концентрували. Залишок очищали за допомогою ВЕРХ (спосіб В) для одержання вказаної в заголовку сполуки, {1-[1-(3-фтор-4-хінолін-6-ілбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу. РХ-МС: 612,2 (М+Н)<sup>+</sup>.

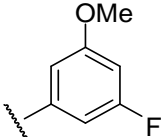
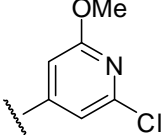
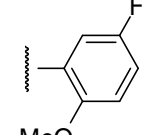
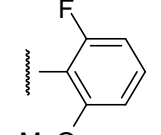
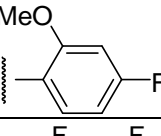
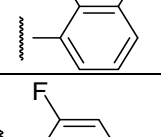
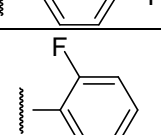
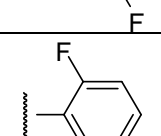
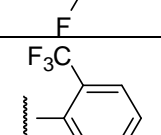
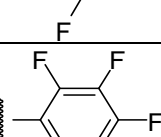
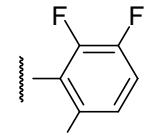

Наступні сполуки були отримані за допомогою способів, аналогічних способу Прикладу 1 або Прикладу 2.

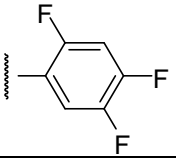
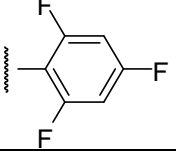
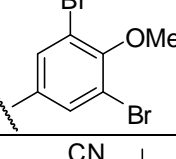
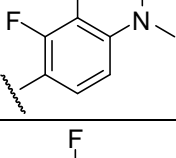
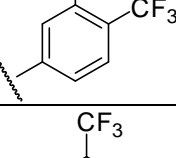
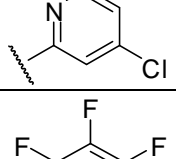
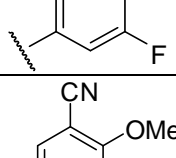
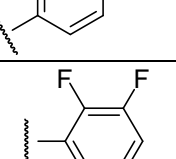
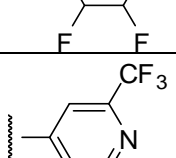
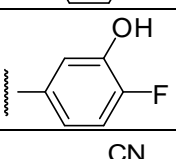
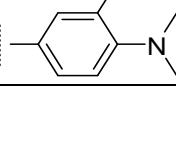



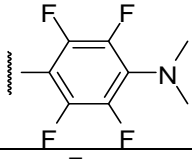
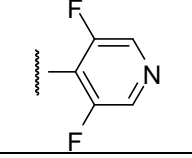
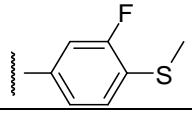
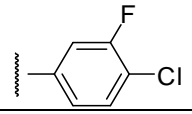
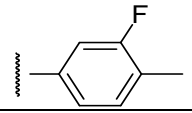
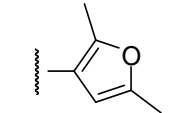
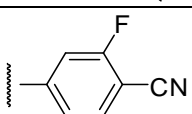
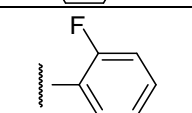
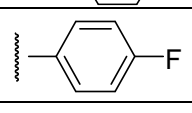
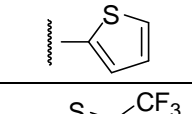
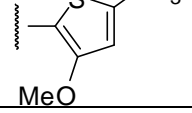
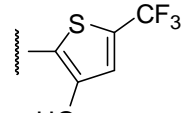
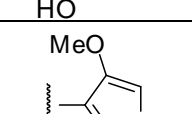
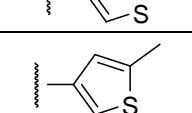
№ Прикладу	R	Сполука	PX-MC (M+H) <sup>+</sup>
3		{1-[1-(3,5-дифторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	503,2
4		{3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-[1-(3,4,5-трифторбензоїл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	521,2
5		{1-[1-(3-фтор-4-метоксибензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	515,2
6		{1-[1-(3-фтор-4-гідроксибензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	501,2
7		{1-[1-[2-фтор-3-(трифторметил)бензоїл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	553,2
8		{1-[1-(циклогексилкарбоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	473,2
9		{1-(1-бензоїлпіперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	467,2

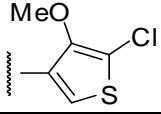
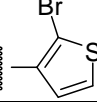
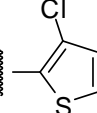
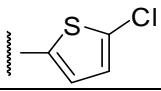
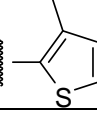


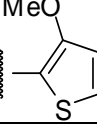
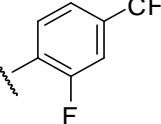
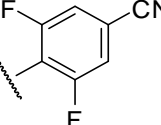
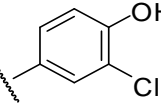
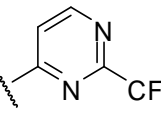
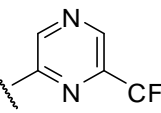
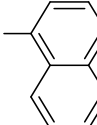
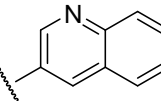
№ Прикладу	R	Сполука	PX-MC (M+H) <sup>+</sup>
10		2-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]бензонітрил	492,2
11		3-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]бензонітрил	492,2
12		4-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]бензонітрил	492,2
13		{1-{1-[(6-хлорпіридин-2-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	502,2
14		{1-[1-(піразин-2-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	469,2
15		{3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-[1-(3-тієнілкарбоніл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	473,2
16		{1-[1-(1,3-оксазол-2-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	458,2
17		{1-(1-[[2-метил-5-(трифторметил)-1,3-оксазол-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	540,2
18		3-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]-5-фторбензонітрил	510,2
19		{1-[1-(3-хлорбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	501,1
20		{1-[1-(3-бромбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	545,1 547,1
21		(3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-[1-(3-(трифторметокси)бензоїл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл)ацетонітрил	551,2
22		(3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-[1-(3-(трифторметил)бензоїл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл)ацетонітрил	535,2
23		{1-[1-[3-фтор-5-(трифторметил)бензоїл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	553,2

№ Прикладу	R	Сполука	PX-MC (M+H) <sup>+</sup>
24		{1-[1-(3,5-дихлорбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	535,1
25		{1-[1-(3-фторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	485,1
26		{1-[1-(4-фтор-3-метоксибензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	515,2
27		{1-[1-(2-фтор-5-метоксибензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	515,2
28		{1-[1-(3-хлор-5-фторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	519,1
29		{1-[1-(3-бром-5-фторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	563,1 565,1
30		{1-[1-[(2,5-дихлор-3-тієніл)карбоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	541,1
31		{1-[1-(3-метоксибензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	497,2
32		{3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-[1-(2,4,5-трифтор-3-метоксибензоїл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	551,2
33		{1-[1-(3,5-диметоксибензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	527,2
34		{1-[1-(3-хлор-4-фторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	519,1
35		{1-[1-(3,4-дифторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	503,1

№ Прикладу	R	Сполука	PX-MC (M+H) <sup>+</sup>
36		{1-[1-(3-фтор-5-метоксибензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	515,2
37		{1-[1-(2-хлор-6-метоксиізонікотиноїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	532,1
38		{1-[1-(5-фтор-2-метоксибензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	515,2
39		{1-[1-(2-фтор-6-метоксибензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	515,2
40		{1-[1-(4-фтор-2-метоксибензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	515,2
41		{1-[1-(2,3-дифторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	503,2
42		{1-[1-(2,4-дифторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	503,2
43		{1-[1-(2,5-дифторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	503,2
44		{1-[1-(2,6-дифторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	503,2
45		{1-[1-(2-фтор-6-(трифторметил)бензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	553,2
46		{3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-[1-(2,3,4-трифторбензоїл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	521,1
47		{3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-[1-(2,3,6-трифторбензоїл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	521,1

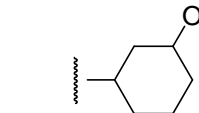
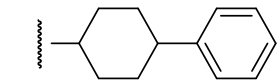
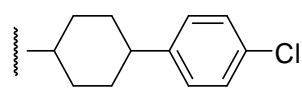
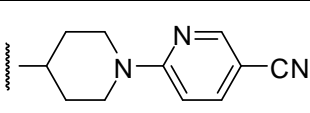
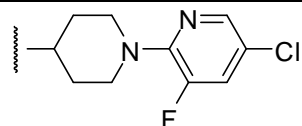
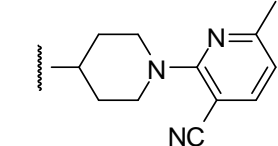
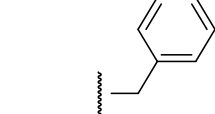
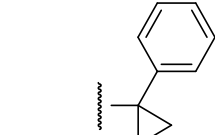
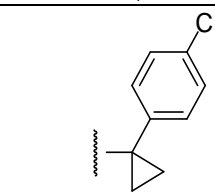
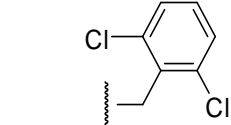
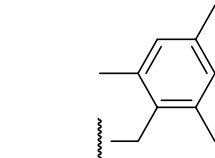
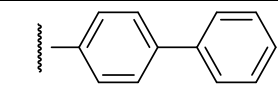
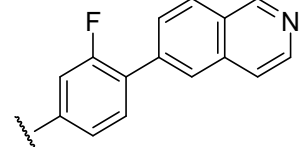
№ Прикладу	R	Сполука	PX-MC (M+H) <sup>+</sup>
48		{3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-[1-(2,4,5-трифторбензоїл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	521,1
49		{3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-[1-(2,4,6-трифторбензоїл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	521,1
50		{1-[1-(3,5-дибром-4-метоксибензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	653,0 655,0 657,0
51		3-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]-6-(диметиламіно)-2-фторбензонітрил	553,2
52		{1-{1-[3-фтор-4-(трифторметил)бензоїл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	553,2
53		{1-(1-[(4-хлор-6-(трифторметил)піридин-2-іл)карбоніл]піперидин-4-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	570,1
54		{3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-[1-(2,3,4,5-тетрафторбензоїл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	539,1
55		5-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]-2-метоксибензонітрил	522,2
56		{3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-[1-(2,3,5,6-тетрафторбензоїл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	539,1
57		(3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-[1-(2-(трифторметил)ізонікотиноїл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл)ацетонітрил	536,2
58		{1-[1-(4-фтор-3-гідроксибензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	501,2
59		5-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]-2-(диметиламіно)бензонітрил	535,2

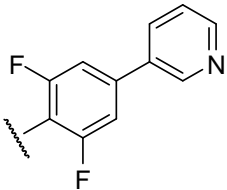
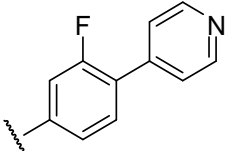
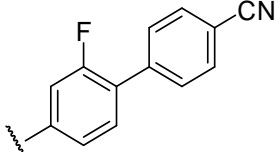
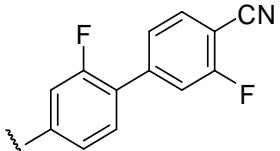
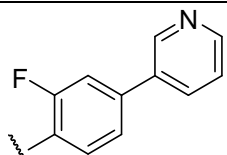
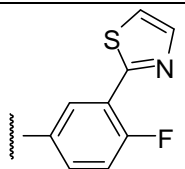
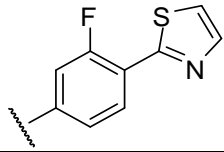
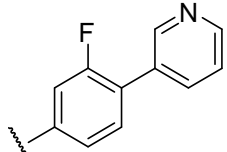
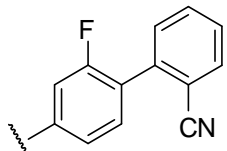
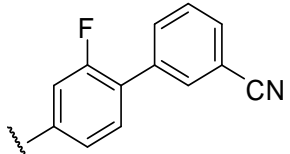
№ Прикладу	R	Сполука	PX-MC (M+H) <sup>+</sup>
60		{1-[1-[4-(диметиламіно)-2,3,5,6-тетрафторбензоїл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	582,2
61		{1-[1-(3,5-дифторізонікотиноїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	504,1
62		{1-[1-[3-фтор-4-(метилтіо)бензоїл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	531,1
63		{1-[1-(4-хлор-3-фторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	519,1
64		{1-[1-(3-фтор-4-метилбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	499,2
65		{1-[1-(2,5-диметил-3-фууроїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	485,2
66		4-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}карбоніл)-2-фторбензонітрил	510,2
67		{1-[1-(2-фторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	485,1
68		{1-[1-(4-фторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	485,1
69		{1-[1-(2-тієнілкарбоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	473,1
70		{1-[1-[3-метокси-5-(трифторметил)-2-тієнілкарбоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	571,1
71		{1-[1-[3-гідрокси-5-(трифторметил)-2-тієнілкарбоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	557,1
72		{1-[1-[(4-метокси-3-тієніл)карбоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	503,1
73		{1-[1-[(5-метил-3-тієніл)карбоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	487,1

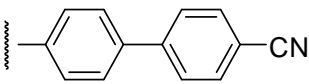
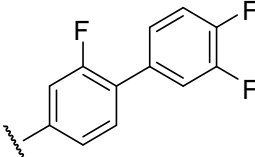
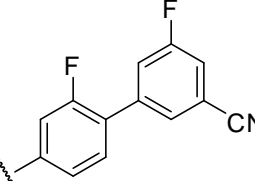
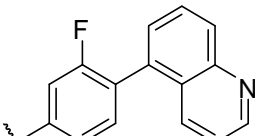
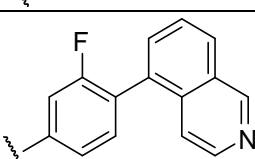
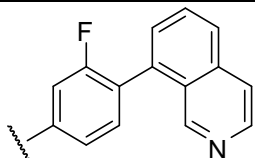
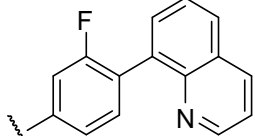
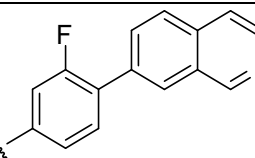
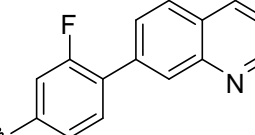
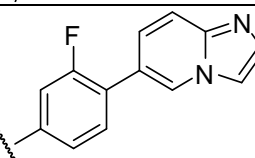
№ Прикладу	R	Сполука	PX-MC (M+H) <sup>+</sup>
74		{1-{1-[(5-хлор-4-метокси-3-тієніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	537,1
75		{1-{1-[(2-бром-3-тієніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	551,0 553,0
76		{1-{1-[(3-хлор-2-тієніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	507,1
77		{1-{1-[(5-хлор-2-тієніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	507,1
78		{1-{1-[(3-метил-2-тієніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	487,1
79		{1-{1-[(4-метил-2-тієніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	487,1
80		{1-{1-[(5-метил-2-тієніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	487,1
81		{1-{1-[(3-метокси-2-тієніл)карбоніл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	503,1
82		{1-{1-[2-фтор-4-(трифторметил)бензоїл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	553,2
83		4-{4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл}карбоніл-3,5-дифторбензонітрил	528,2
84		{1-{1-[(3-хлор-4-гідроксибензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	517,1
85		[3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-(1-{[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил	537,2
86		[3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-(1-{[6-(трифторметил)піразин-2-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил	537,2
87		{1-{1-[(1-нафтоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	517,2
88		{3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-[1-(хінолін-3-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	518,2



№ Прикладу	R	Сполука	PX-MC (M+H) <sup>+</sup>
89		{3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-[1-(хінолін-6-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	518,2
90		{1-[1-(1-бензотієн-2-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	523,2
91		{1-[1-[(3-хлор-6-фтор-1-бензотієн-2-іл)карбоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	575,1
92		{1-[1-[(3-хлор-4-фтор-1-бензотієн-2-іл)карбоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	575,1
93		[3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-(1-[4-(трифторметил)-1-бензотієн-2-іл]карбоніл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	591,1
94		[3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-(1-[6-(трифторметил)-1-бензотієн-2-іл]карбоніл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	591,1
95		[3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-(1-[7-(трифторметил)-1-бензотієн-2-іл]карбоніл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	591,1
96		{1-[1-(1-бензотієн-3-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	523,2
97		{3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-[1-(1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	521,2
98		[3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-(1-[4-(трифторметил)циклогексил]карбоніл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	541,2
99		{1-[1-(2,3-дигідро-1H-інден-2-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	507,2
100		{1-[1-[(4,4-дифторциклогексил)карбоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	509,2
101		{1-[1-(циклопентилкарбоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	459,2
102		{1-[1-(циклогептилкарбоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	487,2

№ Прикладу	R	Сполука	PX-MC (M+H) <sup>+</sup>
103		{1-{1-[(3-метоксициклогексил)карбоніл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	503,2
104		{1-{1-[(4-фенілциклогексил)карбоніл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	549,2
105		{1-(1-{[4-(4-хлорфеніл)циклогексил]карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	583,2
106		6-{4-[4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]піперидин-1-іл}нікотинонітрил	576,2
107		{1-(1-{[1-(5-хлор-3-фторпіридин-2-іл)піперидин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	603,2
108		2-{4-[4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]піперидин-1-іл}-6-метилнікотинонітрил	590,2
109		{1-[1-(фенілацетил)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	481,2
110		{1-{1-[(1-фенілциклопропіл)карбоніл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	507,2
111		{1-(1-{[1-(4-хлорфеніл)циклопропіл]карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	541,2
112		{1-{1-[(2,6-дихлорфеніл)ацетил]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	549,1
113		{1-[1-(мезитилацетил)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	523,2
114		{1-[1-(біфеніл-4-ілкарбоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	543,2
115		{1-[1-(3-фтор-4-ізохінолін-6-ілбензоіл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	612,2

№ Прикладу	R	Сполука	PX-MC (M+H) <sup>+</sup>
116		{1-[1-(2,6-дифтор-4-піридин-3-ілбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	580,2
117		{1-[1-(3-фтор-4-піридин-4-ілбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	562,2
118		4'-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]-2'-фторбіфеніл-4-карбонітрил	586,2
119		4'-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]-2',3-дифторбіфеніл-4-карбонітрил	604,2
120		{1-[1-(2-фтор-4-піридин-3-ілбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	562,2
121		{1-[1-[4-фтор-3-(1,3-тіазол-2-іл)бензоїл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	568,1
122		{1-[1-[3-фтор-4-(1,3-тіазол-2-іл)бензоїл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	568,1
123		{1-[1-(3-фтор-4-піридин-3-ілбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	562,2
124		4'-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]-2'-фторбіфеніл-2-карбонітрил	586,2
125		4'-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]-2'-фторбіфеніл-3-карбонітрил	586,2

№ Прикладу	R	Сполука	PX-MS (M+H) <sup>+</sup>
126		4'-[4-(3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл)піперидин-1-іл)карбоніл]біфеніл-4-карбонітрил	568,2
127		(3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-[(2,3,4'-трифторбіфеніл-4-іл)карбоніл]піперидин-4-іл)азетидин-3-іл)ацетонітрил	597,2
128		4'-[4-(3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл)піперидин-1-іл)карбоніл]-2',5-дифторбіфеніл-3-карбонітрил	604,2
129		{1-[1-(3-фтор-4-хінолін-5-ілбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	612,2
130		{1-[1-(3-фтор-4-ізохінолін-5-ілбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	612,2
131		{1-[1-(3-фтор-4-ізохінолін-8-ілбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	612,2
132		{1-[1-(3-фтор-4-хінолін-8-ілбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	612,2
133		{1-[1-(3-фтор-4-ізохінолін-7-ілбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	612,2
134		{1-[1-(3-фтор-4-хінолін-7-ілбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	612,2
135		{1-[1-(3-фтор-4-імідазо[1,2-а]піридин-6-ілбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	601,2

№ Прикладу	R	Сполука	PX-MC (M+H) <sup>+</sup>
136		{1-{1-[4-(1,3-бензоксазол-2-іл)бензоїл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	584,2
137		{1-{1-[4-(1,3-бензоксазол-2-іл)-3-фторбензоїл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	602,2

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 3: δ 12,26 (ушир.с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,43 (дд, 1H), 7,26 (д, 2H), 7,17 (дд, 1H), 4,13 (м, 1H), 3,85 (д, 2H), 3,62 (д, 2H), 3,58 (м, 2H), 3,44 (с, 2H), 3,21 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,34 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 9: δ 12,13 (ушир.с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,53-7,30 (м, 5H), 7,07 (с, 1H), 4,13 (м, 1H), 3,75 (д, 2H), 3,55 (д, 2H), 3,45 (м, 2H), 3,33 (с, 2H), 3,10 (м, 2H), 1,71 (м, 2H), 1,25 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 15: δ 12,26 (ушир.с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,69 (дд, 1H), 7,28 (дд, 1H), 7,18 (д, 1H), 4,15 (м, 1H), 3,87 (д, 2H), 3,69 (д, 2H), 3,61 (м, 1H), 3,43 (с, 2H), 3,22 (м, 2H), 2,61 (м, 1H), 1,82 (м, 2H), 1,33 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 18: δ 12,03 (ушир.с, 1H), 9,32 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 6,99 (д, 2H), 4,10 (м, 1H), 3,65 (д, 2H), 3,60 (д, 2H), 3,35 (с, 2H), 3,34 (м, 2H), 3,20 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 1,86-1,63 (м, 2H), 1,32 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 25: δ 12,09 (ушир.с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,55 (дд, 1H), 7,42 (дд, 1H), 7,26 (дд, 1H), 7,21 (дд, 1H), 7,15 (дд, 1H), 7,01 (дд, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,70 (д, 2H), 3,51 (д, 2H), 3,44 (м, 2H), 3,29 (с, 2H), 3,04 (м, 2H), 1,62 (м, 2H), 1,19 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 30: δ 12,08 (ушир.с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,54 (д, J=3,60 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,00 (д, J=3,60 Гц, 1H), 3,98 (м, 1H), 3,69 (м, 2H), 3,52 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,41 (м, 1H), 3,06 (м, 2H), 2,47 (м, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,17 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 36 (сіть ТФК): δ 12,28 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,11 (м, 1H), 6,92 (м, 1H), 6,75 (м, 2H), 4,01-4,85 (м, 6H), 3,78 (с, 3H), 3,73 (с, 2H), 3,61 (м, 1H), 3,03 (м, 2H), 2,81 (м, 1H), 2,21 (м, 1H), 1,32 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 37 (сіть ТФК): δ 12,12 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,52 (м, 1H), 6,94 (м, 2H), 6,67 (м, 1H), 4,34-4,82 (м, 6H), 3,72 (с, 3H), 3,57 (с, 2H), 3,39 (м, 1H), 2,91 (т, 1H), 2,65 (т, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 1,17 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 38 (сіть ТФК): δ 12,24 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,03-7,09 (м, 3H), 4,34-4,82 (м, 2H), 3,76 (с, 7H), 3,38 (с, 1H), 3,03 (м, 4H), 2,73 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 1,38 (м, 1H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 39 (сіть ТФК): δ 12,24 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,66 (т, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,09 (м, 1H), 6,94 (дд, 1H), 6,87 (т, 1H), 4,36-5,07 (м, 4H), 3,78 (с, 3H), 3,70 (с, 2H), 3,41 (д, 2H), 3,00 (м, 2H), 2,77 (м, 1H), 2,06 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 1,27 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 40 (сіть ТФК): δ 12,24 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,73 (с, 1H),

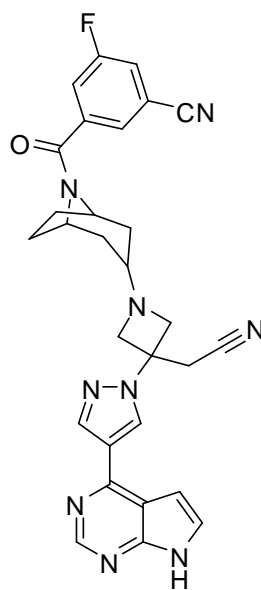
8,54 (с, 1H), 7,67 (т, 1H), 7,19 (т, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,83 (т, 1H), 3,98-4,90 (м, 4H), 3,79 (с, 3H), 3,71 (с, 2H), 3,38 (д, 2H), 2,95 (м, 1H), 2,75 (м, 1H), 2,06 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,29 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 59 (сіть ТФК): δ 12,25 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,67 (т, 1H), 7,58 (т, 1H), 7,49 (дд, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,02 (дд, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,07 (с, 6H), 2,95 (м, 3H), 2,51 (м, 3H), 1,98 (м, 3H), 1,31 (м, 3H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 60 (сіть ТФК): δ 12,20 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,08 (м, 1H), 4,9 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,46 (с, 6H), 2,92 (с, 6H), 2,00 (м, 2H), 1,22 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 68: δ 12,11 (ушир.с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,39 (дд, 1H), 7,15 (дд, 2H), 6,98 (дд, 2H), 6,80 (дд, 1H), 3,98 (м, 1H), 3,60 (д, 2H), 3,41 (д, 2H), 3,35 (м, 1H), 3,18 (с, 2H), 3,13 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 2,57 (м, 1H), 1,73-1,55 (м, 2H), 1,22 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 69 (соль ТФК): δ 12,04 (ушир.с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,67 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,31 (дд, 1H), 7,05 (д, 1H), 7,00 (с, 1H), 3,92 (д, 2H), 3,69 (д, 2H), 3,52 (д, 2H), 3,27 (с, 2H), 3,18 (м, 2H), 2,53 (м, 1H), 1,67 (м, 2H), 1,18 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 70 (сіть ТФК): δ 12,35 (ушир.с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 4,95 (м, 2H), 4,72 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,89 (д, 2H), 3,74 (д, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,91 (м, 2H), 2,05 (м, 2H), 1,36 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 72: δ 12,08 (ушир.с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,54 (т, 1H, J=3,0 Гц), 7,47 (д, 1H, J=3,0 Гц), 7,00 (м, 1H), 6,60 (д, 1H, J=3,30 Гц), 4,00 (м, 1H), 3,69 (м, 5H), 3,49 (м, 4H), 2,95 (м, 3H), 2,45 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 73: δ 12,15 (ушир.с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,54 (д, 1H, J=3,60 Гц), 7,39 (д, 1H, J=1,80 Гц), 7,00 (д, 1H, J=3,90 Гц), 6,80 (т, 1H, J=1,2 Гц), 3,99 (м, 1H), 3,69 (м, 2H), 3,51 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,05 (м, 3H), 2,45 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,62 (м, 2H), 1,14 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 74: δ 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,54 (д, 1H, J=3,60 Гц), 7,45 (с, 1H), 7,00 (д, 1H, J=3,90 Гц), 3,99 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,69 (м, 2H), 3,52 (м, 4H), 3,49 (с, 2H), 3,06 (м, 1H), 2,55 (м, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,16 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 75: δ 8,75 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,60 (д, 1H, J=5,40 Гц), 7,54 (д, 1H, J=3,60 Гц), 7,00 (д, 1H, J=3,90 Гц), 6,95 (д, 1H, J=5,70 Гц), 4,03 (м, 1H), 3,68 (д, 2H, J=8,1 Гц), 3,51 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,06 (м, 3H), 2,46 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,16 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 76: δ 12,07 (с, 1H), 8,75 (д, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,54 (т, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,99 (дд, 1H), 3,68 (м, 2H), 3,49 (м, 4H), 3,43 (с, 2H), 3,11 (м, 2H), 2,46 (м, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,17 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 77: δ 12,08 (с, 1H), 8,77 (д, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (д, 1H), 7,54 (дд, 1H), 7,22 (т, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,99 (м, 1H), 3,91 (м, 2H), 3,69 (м, 2H), 3,49 (м, 4H), 3,19 (м, 2H), 2,49 (м, 1H), 1,67 (м, 2H), 1,19 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 78: δ 12,07 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,63 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,01 (м, 1H), 6,87 (м, 1H), 3,69 (м, 3H), 3,51 (м, 4H), 3,27 (с, 2H), 3,07 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,62 (м, 2H), 1,12 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 79: δ 12,07 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,63 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,01 (м, 1H), 6,87 (м, 1H), 3,92 (м, 2H), 3,69 (м, 2H), 3,45 (м, 3H), 3,27 (с, 2H), 3,10 (м, 2H), 2,15 (д, 3H), 1,65 (м, 2H), 1,16 (м, 2H).

<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 80: δ 12,08 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (д, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,01 (м, 1H), 6,73 (м, 1H), 3,92 (м, 2H), 3,69 (м, 2H), 3,51 (м, 3H), 3,27 (с, 2H), 3,10 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,65 (м, 2H), 1,16 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 81: δ 12,07 (ушир.с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,72 (м, 1H), 3,68 (д, 2H), 3,51 (д, 2H), 3,50 (м, 2H), 3,27 (с, 2H), 3,04 (м, 2H), 1,65 (м, 2H), 1,14 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 82: δ 11,89 (ушир.с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,65 (с, 2H), 7,61 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 4,10 (м, 1H), 3,75 (д, 2H), 3,58 (д, 2H), 3,37 (м, 1H), 3,33 (с, 2H), 3,22 (м, 1H), 3,03 (м, 1H), 2,55 (м, 1H), 1,70 (м, 2H), 1,22 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 83: δ 12,01 (ушир.с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,89 (дд, 2H), 7,53 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 4,03 (м, 1H), 3,70 (дд, 2H), 3,51 (дд, 2H), 3,50 (м, 1H), 3,35 (м, 1H), 3,25 (с, 2H), 3,22 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,15 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 85: δ 12,09 (ушир.с, 1H), 9,10 (д, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,75 (д, 2H), 3,54 (д, 2H), 3,45 (м, 1H), 3,31 (с, 2H), 3,25 (м, 1H), 3,10 (м, 1H), 2,53 (м, 1H), 1,80-1,61 (м, 2H), 1,23 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 86: δ 12,01 (ушир.с, 1H), 9,23 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 4,03 (м, 1H), 3,70 (д, 2H), 3,51 (д, 2H), 3,45 (м, 1H), 3,28 (с, 2H), 3,23 (м, 1H), 3,11 (м, 1H), 2,56 (м, 1H), 1,80-1,55 (м, 2H), 1,22 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 90 (сіль ТФК): δ 12,33 (ушир.с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,02 (дд, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,69 (дд, 1H), 7,47 (дд, 1H), 7,45 (дд, 1H), 7,12 (д, 1H), 4,95 (м, 1H), 4,82 (м, 1H), 4,41 (м, 1H), 3,75 (с, 4H), 3,65 (м, 1H), 3,31 (с, 2H), 3,05 (м, 1H), 2,08 (м, 2H), 1,39 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 91: δ 12,13 (ушир.с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,08 (дд, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,06 (дд, 1H), 4,07 (м, 1H), 3,74 (д, 2H), 3,57 (д, 2H), 3,50 (м, 1H), 3,33 (с, 2H), 3,22 (м, 2H), 2,55 (м, 1H), 1,74 (м, 2H), 1,27 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 92: δ 12,12 (ушир.с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,34 (дд, 1H), 7,06 (д, 1H), 4,08 (м, 1H), 3,74 (д, 2H), 3,58 (д, 2H), 3,52 (м, 1H), 3,33 (с, 2H), 3,24 (м, 2H), 2,56 (м, 1H), 1,78 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,28 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 93: δ 12,13 (ушир.с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,40 (д, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,62 (дд, 2H), 7,06 (д, 1H), 3,95 (м, 1H), 3,76 (д, 2H), 3,58 (д, 2H), 3,54 (м, 1H), 3,33 (с, 2H), 3,31 (м, 2H), 2,57 (м, 1H), 1,74 (м, 2H), 1,29 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 94: δ 12,13 (ушир.с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,76 (д, 2H), 3,59 (д, 2H), 3,56 (м, 1H), 3,33 (с, 2H), 3,31 (м, 2H), 2,58 (м, 1H), 1,76 (м, 2H), 1,30 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 95: δ 12,12 (ушир.с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,65 (дд, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,77 (д, 2H), 3,59 (д, 2H), 3,56 (м, 1H), 3,33 (с, 2H), 3,31 (м, 2H), 2,58 (м, 1H), 1,77 (м, 2H), 1,31 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 96: δ 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,99 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,54 (д, J=3,60 Гц, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,00 (д, J=3,90 Гц, 1H), 4,12 (м, 1H), 3,69 (м, 2H), 3,52 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,08 (м, 3H), 2,48 (м, 1H), 1,69 (м, 2H), 1,16 (м, 2H).

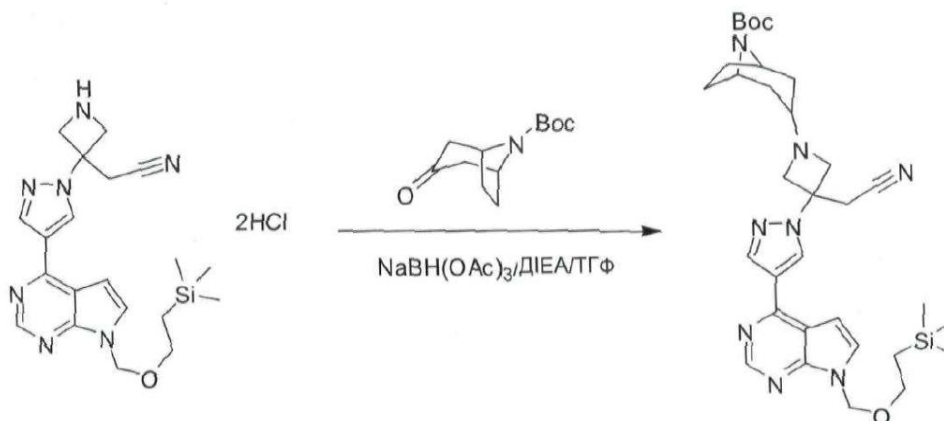
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) Прикладу 100: δ 10,14 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,41 (дд, J <sub>1</sub> =3,5 Гц, J <sub>2</sub> =2,4 Гц, 1H), 6,78 (дд, J <sub>1</sub> =2,4 Гц, J <sub>2</sub> =1,8 Гц, 1H), 4,16 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,78 (м, 1H), 3,75 (д, J=7,9 Гц, 2H), 3,37 (с, 2H), 3,16 (т, J=11,5 Гц, 1H), 3,02 (т, J=10,8 Гц, 1H), 2,54 (м, 1H), 2,47 (м, 1H), 2,18 (м, 2H), 1,74 (9м, 2H), 1,71-1,60 (м, 6H), 1,31 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) Прикладу 129 (сіть ТФК): δ 12,50 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 9,04 (дд, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,18 (м, 2H), 7,95 (дд, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,64 (дд, 1H), 7,60 (дд, 1H), 7,41 (дд, 1H), 7,40 (дд, 1H), 7,18 (дд, 1H), 5,00 (д, 2H), 4,76 (м, 2H), 4,59 (м, 1H), 3,85 (м, 2H), 3,69 (м, 2H), 3,17 (м, 1H), 2,85 (м, 1H), 2,10 (м, 2H), 1,43 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) Прикладу 130 (сіть ТФК): δ 12,50 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,59 (м, 2H), 8,45 (д, 1H), 8,00 (м, 2H), 7,75 (м, 2H), 7,61 (т, 1H), 7,48 (дд, 1H), 7,46 (дд, 1H), 7,18 (д, 1H), 5,00 (д, 2H), 4,75 (м, 2H), 4,59 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,69 (м, 2H), 3,16 (м, 1H), 2,85 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 2,02 (м, 1H), 1,43 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) Прикладу 131 (сіть ТФК): δ 12,35 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,77 (д, 1H), 8,62 (м, 2H), 8,57 (с, 1H), 8,19 (м, 1H), 8,15 (м, 1H), 8,01 (м, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,65 (т, 1H), 7,47 (дд, 1H), 7,13 (с, 1H), 4,96 (д, 2H), 4,75 (м, 2H), 4,59 (м, 1H), 3,85 (м, 2H), 3,67 (м, 2H), 3,16 (м, 1H), 2,85 (м, 1H), 2,22 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,42 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) Прикладу 132 (сіть ТФК): δ 12,40 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,87 (дд, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,46 (дд, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,72 (м, 2H), 7,58 (м, 2H), 7,73 (м, 2H), 7,13 (м, 1H), 4,96 (д, 2H), 4,75 (м, 2H), 4,59 (м, 1H), 3,85 (м, 2H), 3,67 (м, 2H), 3,16 (м, 1H), 2,85 (м, 1H), 2,05 (м, 2H), 1,40 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) Прикладу 133 (сіть ТФК): δ 12,33 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,64 (д, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,15 (д, 2H), 7,79 (т, 1H), 7,68 (т, 1H), 7,45 (дд, 1H), 7,38 (дд, 1H), 7,11 (дд, 1H), 4,94 (д, 2H), 4,69 (м, 2H), 4,55 (м, 1H), 3,75 (м, 2H), 3,63 (м, 2H), 3,14 (м, 1H), 2,83 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,39 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) Прикладу 134 (сіть ТФК): δ 12,42 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 9,04 (дд, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,58 (м, 2H), 8,26 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,81 (т, 1H), 7,73 (дд, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,45 (дд, 1H), 7,38 (дд, 1H), 7,15 (дд, 1H), 4,98 (д, 2H), 4,73 (м, 2H), 4,56 (м, 1H), 3,78 (м, 2H), 3,67 (м, 2H), 3,24 (м, 1H), 2,68 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 1,98 (м, 1H), 1,40 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) Прикладу 136 (сіть ТФК): δ 12,31 (ушир.с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,27 (д, 2H), 7,78 (м, 2H), 7,69 (дд, 1H), 7,53 (д, 2H), 7,46 (дд, 2H), 7,11 (дд, 1H), 4,94 (м, 2H), 4,73 (м, 2H), 4,56 (м, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,67 (м, 2H), 3,13 (м, 1H), 2,84 (м, 1H), 2,09 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,37 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) Прикладу 137 (сіть ТФК): δ 12,32 (ушир.с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,30 (дд, 1H), 7,87 (дд, 2H), 7,70 (дд, 1H), 7,55 (дд, 2H), 7,45 (дд, 2H), 7,12 (дд, 1H), 4,94 (м, 2H), 4,73 (м, 2H), 4,54 (м, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,67 (м, 2H), 3,13 (м, 1H), 2,84 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,37 (м, 2H).

Приклад 138. 3-[(3-{3-(Ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)карбоніл]-5-фторбензонітрил

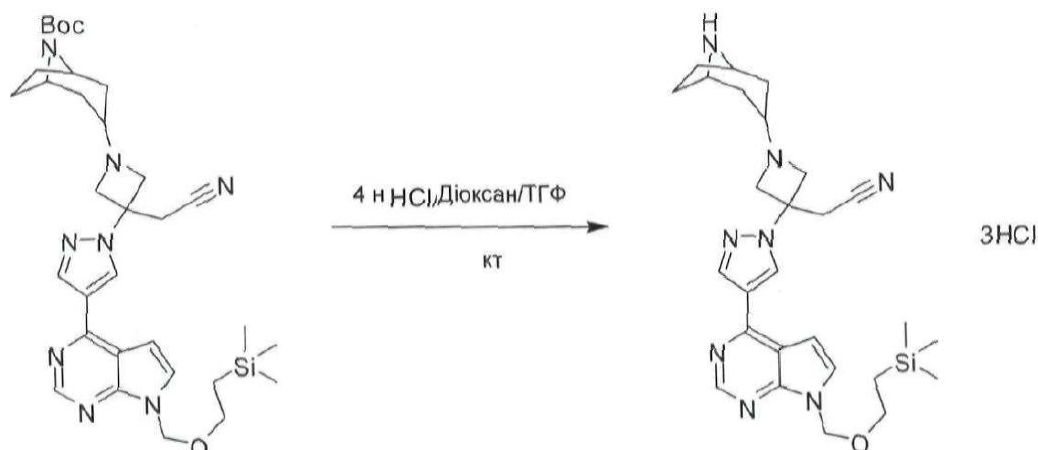




Етап А: трет-Бутил 3-{3-(ціанометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



- 5 До розчину 3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу дигідрохлориду (2,6 г, 6,3 ммоль) в ТГФ (30 мл) додавали трет-бутил 3-оксо-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (1,3 г, 6,3 ммоль), *N,N*-діізопропілетиламін (4,4 мл, 25 ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (2,2 г, 10 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і гасили додаванням 20 мл насиченого
- 10 сольового розчину. Розчин екстрагували EtOAc. Екстракт висушували над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після видалення розчинника залишок очищали на комбінованій флеш-колонці, елюючи 30-80 % EtOAc у гексанах для одержання заданого продукту, трет-бутил 3-{3-(ціанометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату. *PX-MS*: 619,3 (*M*+*H*)<sup>+</sup>.
- 15 Етап В: {1-(8-Азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу тригідрохлорид

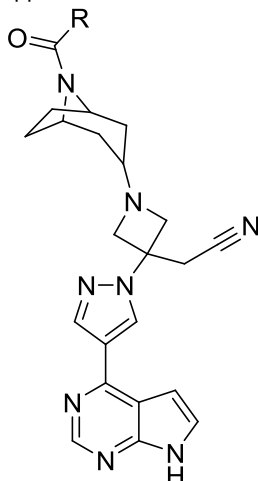


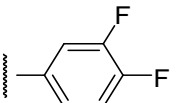
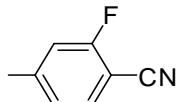
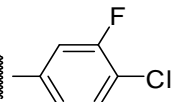
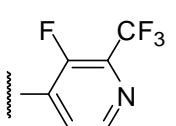
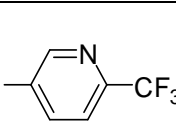
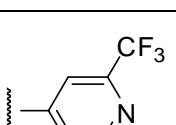
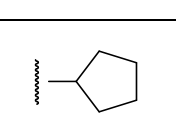
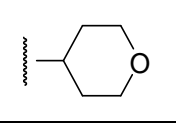
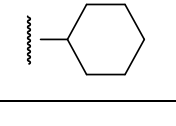
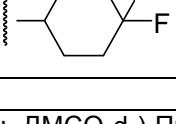
До розчину трет-бутил 3-{3-(ціанометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (123 мг, 0,2 ммоль) у ТГФ (3 мл) додавали 4 н. розчин НСІ у діоксані (3 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин розчин концентрували. Отриманий залишок використовували для наступної реакції. РХ-МС: 519,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Етап С: 3-[(3-{3-(Ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)карбоніл]-5-фторбензонітрил

Суміш {1-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу (100,0 мг, 0,193 ммоль), 3-ціано-5-фторбензойної кислоти (31,8 мг, 0,193 ммоль), бензотриазол-1-ілокситріс(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфату (93,8 мг, 0,212 ммоль) і триетиламіну (0,108 мл, 0,771 ммоль) у ДМФ (3,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. У результаті очищення ВЕРХ одержували продукт зв'язування у вигляді білого порошку. Знайдено РХМС: 666,3 (M+1)<sup>+</sup>. Білий порошок розчиняли в трифтороцтовій кислоті (2 мл) і метиленхлориді (2 мл). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинники випарювали до сухості. Залишок обробляли метанолом (3 мл) і етилендіаміном (0,3 мл, 4 ммоль) протягом 1 години при кімнатній температурі. У результаті очищення з використанням ВЕРХ по способі А одержували вказану в заголовку сполуку, 3-[(3-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)карбоніл]-5-фторбензонітрил у вигляді солі ТФК. Знайдено РХМС: 536,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 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).

Наступні сполуки були отримані за допомогою способів, аналогічних способу Прикладу 138.



№ Прикладу	R	Сполука	PX-MC (M+H) <sup>+</sup>
139		{1-[8-(3,4-дифторбензоїл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	529,2
140		4-[(3-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)карбоніл]-2-фторбензонітрил	536,2
141		{1-[8-(4-хлор-3-фторбензоїл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	545,1
142		{1-{8-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	580,2
143		[3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-(8-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]карбоніл}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)азетидин-3-іл]ацетонітрил	562,2
144		(3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-{8-[2-(трифторметил)ізонікотиноїл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]азетидин-3-іл}ацетонітрил	562,2
145		{1-[8-(циклопентилкарбоніл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	485,2
146		{3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-[8-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілкарбоніл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]азетидин-3-іл}ацетонітрил	501,2
147		{1-[8-(циклогексилкарбоніл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	499,2
148		{1-{8-[(4,4-дифторциклогексил)карбоніл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	535,2

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 139 (сіль ТФК): δ 8,93 (с, 1Н), 8,80 (с, 1Н), 8,51 (с, 1Н), 7,74 (с, 1Н), 7,54 (м, 3Н), 7,34 (с, 1Н), 7,17 (с, 1Н), 4,50-5,00 (м, 2Н), 3,88 (м, 1Н), 3,57 (м, 6Н), 1,55-2,08 (м, 8Н).

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 143: δ 12,18 (ушир.с, 1Н), 8,80 (с, 1Н), 8,73 (с, 1Н), 8,63 (с, 1Н), 8,33 (с, 1Н), 8,11 (д, 1Н), 7,91 (д, 1Н), 7,55 (д, 1Н), 6,99 (д, 1Н), 4,50 (с, 1Н), 3,78 (с, 1Н), 3,43 (с, 2Н), 3,23 (с, 4Н), 2,62 (м, 1Н), 2,05 (м, 2Н), 1,91-1,59 (м, 4Н), 1,50 (м, 1Н).

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 144: δ 12,11 (ушир.с, 1Н), 8,81 (дд, 1Н), 8,73 (с, 1Н), 8,62 (с, 1Н), 8,33 (с, 1Н), 7,89 (с, 1Н), 7,22 (дд, 1Н), 7,03 (д, 1Н), 6,99 (д, 1Н), 4,49 (м, 1Н), 3,70 (м, 1Н), 3,50 (д, 4Н), 3,28 (с, 2Н), 2,64 (м, 1Н), 2,05 (м, 2Н), 1,90-1,60 (м, 4Н), 1,49 (м, 2Н).

Приклади 149 і 150. Діастереомери {1-[1-(3-фторбензоїл)-2-метилпіперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-



піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл]-2-метилпіперидин-1-карбоксилату (0,5 г) у метанолі (2 мл) додавали 10 мл 4,0 н. розчину хлороводню в 1,4-діоксані (40 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Розчинники видаляли під зниженим тиском для одержання 0,5 г (99 %) {1-(2-метилпіперидин-4-іл)-3-[4-(7-{[2-

5 (триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС: 507,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Етап С: {1-[1-(3-Фторбензоїл)-2-метилпіперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-

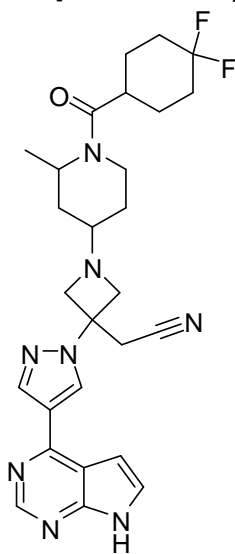
1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил

До розчину {1-(2-метилпіперидин-4-іл)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу (40 мг, 0,08 ммоль) в ДМФ (3 мл) додавали 3-фторбензойну кислоту (12,51 мг, 0,0893 ммоль), бензотриазол-1-ілокситріс(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (53,86 мг, 0,122 ммоль) і триетиламін (0,0396 мл, 0,284 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і очищали препаративною РХ-МС для одержання 20 мг {1-[1-(3-фторбензоїл)-2-метилпіперидин-

15 4-іл]-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу у вигляді білого порошку. Знайдено РХ/МС: 629,3 (M+H)<sup>+</sup>.

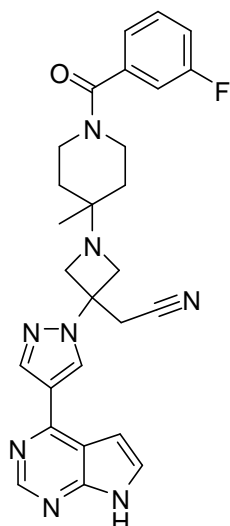
Отриманий вище білий порошок (20 мг, 0,03 ммоль) розчиняли в 2 мл трифтороцтової кислоти і 2 мл метиленхлориду. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Розчинники видаляли під зниженим тиском. Залишок розчиняли в метанолі (2 мл) і етилендіаміні (0,03 мл, 0,4 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. У результаті очищення ВЕРХ (спосіб В) одержували 4,5 мг діастереомера 1 (Приклад 149) і 4,5 мг діастереомера 2 (Приклад 150) у вигляді твердої білої речовини. Обидва діастереомери були сумішшю 2 енантіомерів. Знайдено РХ/МС: 499,3 (M+H)<sup>+</sup> для обох діастереомерів.

25 Приклад 151. {1-[1-[(4,4-дифторциклогексил)карбоніл]-2-метилпіперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил

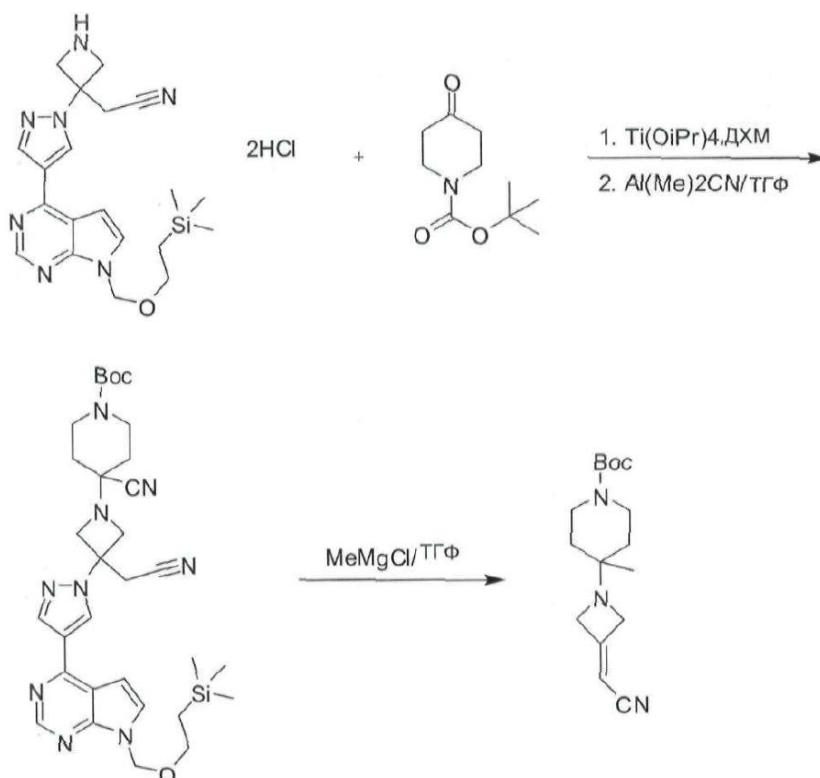


Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді суміші 4 ізомерів за способом, аналогічним способу Прикладів 149 і 150. РХ-МС: 523,2 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Приклад 152. {1-[1-(3-Фторбензоїл)-4-метилпіперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



Етап А: трет-Бутил 4-[3-(ціанометил)азетидин-1-іл]-4-метилпіперидин-1-карбоксилат



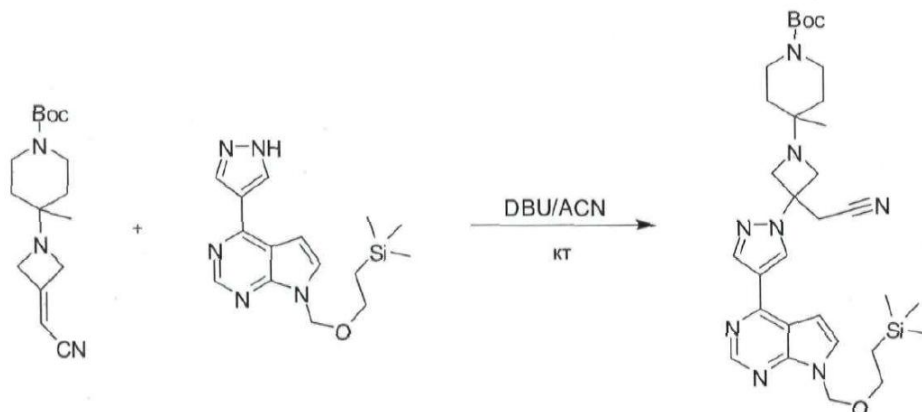
5 У круглодонну колбу завантажували {3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу тригідрохлорид (1,0 г, 2,4 ммоль), трет-бутил 4-оксо-1-піперидинкарбоксилат (0,49 г, 2,4 ммоль), тетраізопропоксид титану (0,72 мл, 2,4 ммоль), триетиламін (1,0 мл, 7,3 ммоль) і 10 мл дихлорметану. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім випарювали до сухості на ротаційному випарнику і одержували маслянистий залишок, який використовували прямо на наступному етапі.

10 Одержаний вище залишок розчиняли в 25 мл ТГФ. До отриманого розчину додавали 1,0 М розчин ціаніду діетилалюмінію в толуолі (8,4 мл, 8,4 ммоль). Суміш перемішували при 30 °С протягом 5 годин. Реакцію гасили 1 мл води і 20 мл EtOAc, перемішували протягом 30 хвилин і відфільтровували через целіт. Целіт промивали 20 мл EtOAc. Фільтрат висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували до сухості для одержання 1,3 г заданого продукту у вигляді безбарвної маслянистої речовини. Знайдено МС: 618 (М+Н)<sup>+</sup>.

15 Безбарвну маслянисту речовину розчиняли в ТГФ (20 мл) і додавали 3 М розчин метилмагнію броміду в ТГФ (0,45 мл, 1,3 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній

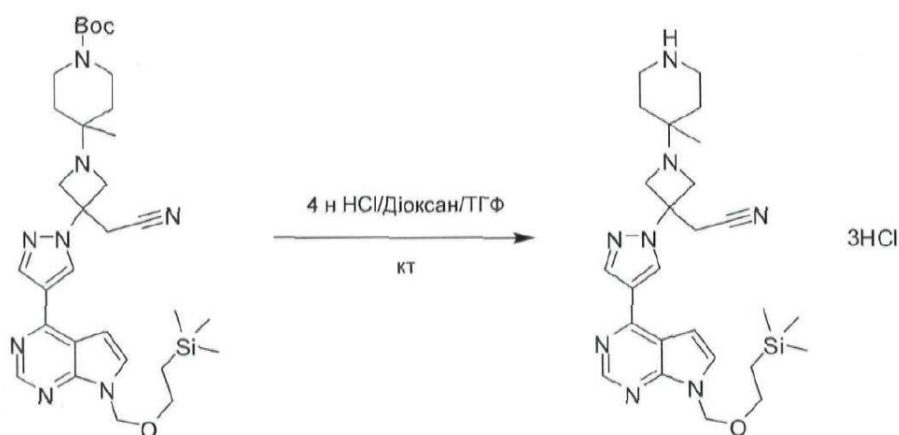
температурі протягом ночі. Реакцію гасили додаванням 15 мл води і 25 мл EtOAc. Після перемішування протягом 30 хвилин, розчин відфільтровували через шар целіту. Органічний шар відділяли, висушували над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і випарювали під зниженим тиском. У результаті очищення ВЕРХ одержували заданий продукт, трет-бутил 4-[3-(ціанометил)азетидин-1-іл]-4-метилпіперидин-1-карбоксилат. РХ-МС: 292,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Етап В: трет-Бутил 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-4-метилпіперидин-1-карбоксилат



В 2 л круглодонну колбу, оснащену верхньою мішалкою, септою і подачею азоту, завантажували трет-бутил 4-[3-(ціанометил)азетидин-1-іл]-4-метилпіперидин-1-карбоксилат (9,17 г, 0,0472 моль), 4-(1Н-піразол-4-іл)-7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин (14,9 г, 0,0472 моль) і ацетонітрил (300 мл). Отриманий розчин був гетерогенним. До цього розчину частинами через шприц за 3 хвилини додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]-ундец-7-ен (8,48 мл, 0,0567 моль) при кімнатній температурі. Розчин повільно став гомогенним і жовтого кольору. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчин концентрували на ротаційному випарнику для видалення ~150 мл ацетонітрилу. Після додавання 100 мл EtOAc і 100 мл 20 % сольового розчину, відділяли органічну фазу. Водний шар екстрагували 150 мл EtOAc. Об'єднану органічну фазу висушували над  $\text{MgSO}_4$ , відфільтровували і концентрували для одержання помаранчевої маслянистої речовини. У результаті очищення флеш-хроматографією (150 грам діоксиду кремнію, 60 % EtOAc/гексани, завантаження з  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді білої пінистої речовини. РХ-МС: 607,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Етап С: {1-(4-Метилпіперидин-4-іл)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил

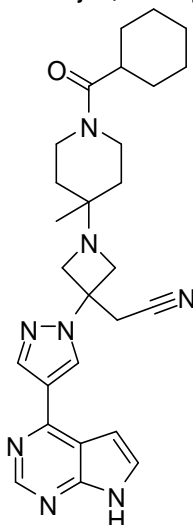


До розчину трет-бутил 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-4-метилпіперидин-1-карбоксилату (30 мг, 0,05 ммоль) у ТГФ (2 мл) додавали 4 н. розчин  $\text{HCl}$  у діоксані (2 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин реакційну суміш випарювали під зниженим тиском для одержання вказаної в заголовку сполуки (31 мг, 99 %), яку використовували для наступної реакції. Знайдено РХ-МС: 507,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Етап D: {1-[1-(3-Фторбензоіл)-4-метилпіперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил

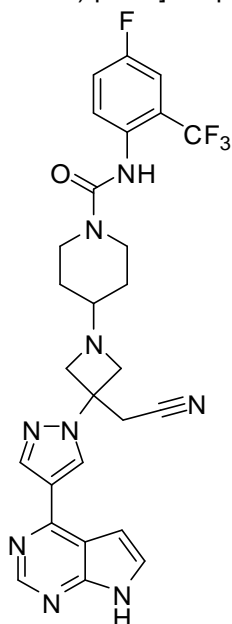
До розчину {1-(4-метилпіперидин-4-іл)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу (40 мг, 0,08 ммоль) у ДМФ (3 мл) додавали бензотриазол-1-ілокситріс(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (45 мг, 0,10 ммоль), N, N-діізопропілетиламін (0,041 мл, 0,24 ммоль) і 3-фторбензойну кислоту (11 мг, 0,079 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. У результаті очищення ВЕРХ одержували задану проміжну сполуку у вигляді білого порошку, яку потім обробляли ТФК (1 мл) і ДХМ (1 мл) протягом 1 години при кімнатній температурі. Після видалення розчинників залишок обробляли етилендіаміном (1 мл) у метанолі (5 мл) протягом 2 годин. У результаті очищення ВЕРХ по способі А одержували кінцевий продукт, {1-[1-(3-фторбензоїл)-4-метилпіперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил у вигляді солі ТФК. Знайдено РХ-МС: 499,3 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 12,36 (с, 1Н), 8,81-9,11 (м, 2Н), 8,77 (с, 1Н), 8,57 (с, 1Н), 7,71 (т, 1Н), 7,31 (м, 1Н), 7,25 (дд, 2Н), 7,17 (с, 1Н), 4,5-4,85 (м, 4Н), 3,82 (м, 2Н), 3,56 (с, 4Н), 3,21 (м, 1Н), 2,60 (м, 1Н), 1,55-1,75 (м, 2Н), 1,37 (с, 3Н).

Приклад 153. {1-[1-(Циклогексилкарбоніл)-4-метилпіперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



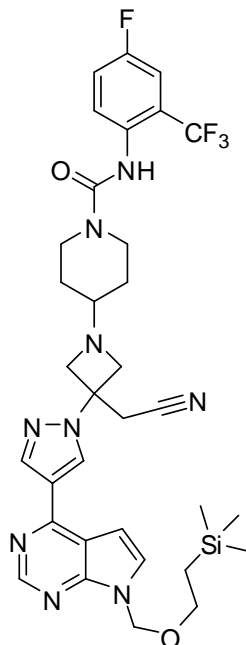
Вказану в заголовку сполуку одержували способом, аналогічним способу прикладу 152, у вигляді солі ТФК із використанням ВЕРХ способом А для очищення. РХ-МС: 487,2 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 12,28 (с, 1Н), 8,81-9,11 (м, 1Н), 8,74 (с, 1Н), 8,55 (с, 1Н), 7,68 (т, 1Н), 7,11 (м, 1Н), 4,40-4,85 (м, 4Н), 3,80-3,95 (м, 1Н), 3,56 (с, 2Н), 3,15 (м, 1Н), 2,60 (м, 1Н), 1,63 (м, 10Н), 1,43 (с, 3Н), 1,12-1,28 (м, 6Н).

Приклад 154. 4-{3-(Ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)феніл]піперидин-1-карбоксамід





Етап А: 4-{3-(Ціанометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)феніл]піперидин-1-карбоксамід

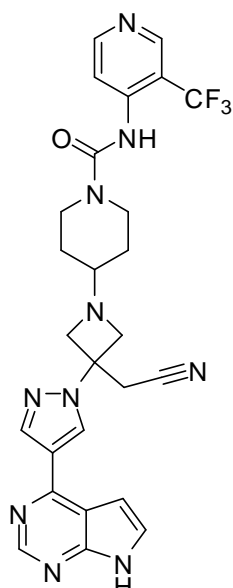


5 До розчину {1-піперидин-4-іл-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу тригідрохлориду (500 мг, 1 ммоль) в тетрагідрофурані (30 мл) додавали триетиламін (0,29 г, 2,8 ммоль) і 4-фтор-1-ізоціанато-2-(трифторметил)бензол (190 мг, 0,95 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник видаляли при зниженому тиску. У результаті комбінованого  
10 флеш-очищення з використанням 30-100 % EtOAc/гексани одержували 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)феніл]піперидин-1-карбоксамід у вигляді порошку. РХ-МС: 698,1 (М+Н)<sup>+</sup>.

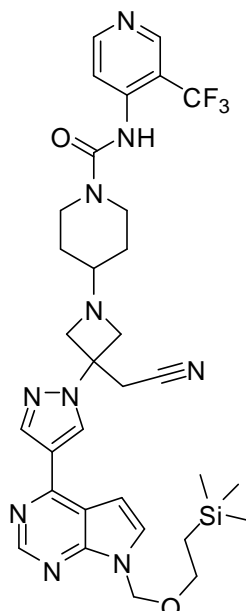
15 Етап В: 4-{3-(Ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)феніл]піперидин-1-карбоксамід

4-{3-(Ціанометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)феніл]піперидин-1-карбоксамід (210 мг, 0,3 ммоль) розчиняли в 50 М розчині трифтороцтової кислоти в метиленхлориді (20 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом однієї години розчинники видаляли  
20 під зниженим тиском. Залишок розчиняли в метанолі (20 мл) і етилендіаміні (1,0 г, 17 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом однієї години суміш очищали за допомогою ВЕРХ (спосіб В) для одержання 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)феніл]піперидин-1-карбоксаміду у вигляді білого порошку. РХ-МС: 568,1 (М+Н) <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,10 (с, 1Н), 8,76 (с, 1Н), 8,63 (с, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 8,18 (с, 1Н), 7,55 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 7,50 (м, 1Н), 7,43 (м, 1Н), 7,34 (м, 1Н), 7,01 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 3,79 (м, 2Н), 3,67 (д, J=8 Гц, 2Н), 3,51 (м, 4Н), 2,92 (м, 2Н), 2,38 (м, 1Н), 1,62 (м, 2Н), 1,09 (м, 2Н).

25 Приклад 155. 4-{3-(Ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[3-(трифторметил)піридин-4-іл]піперидин-1-карбоксамід



Етап А: 4-{3-(Ціанометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[3-(трифторметил)піридин-4-іл]піперидин-1-карбоксамід



5

В 20 мл пробірку завантажували 4-(трифторметил)піридин-3-амін (15,6 мг, 0,0963 ммоль) у ТГФ (2 мл), 20 М розчин фосгену в толуолі (0,50 мг, 1 ммоль) і триетиламін (0,017 мл, 0,12 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години і концентрували. У пробірку додавали {1-піперидин-4-іл-3-[3-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу тригідрохлорид (40 мг, 0,08 ммоль), ТГФ (2 мл) і триетиламін (0,025 г, 0,24 ммоль). Суміш перемішували протягом двох годин і очищали за допомогою ВЕРХ для одержання 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[3-(трифторметил)піридин-4-іл]піперидин-1-карбоксаміду у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС: 681,3 (M+H)<sup>+</sup>.

10

15

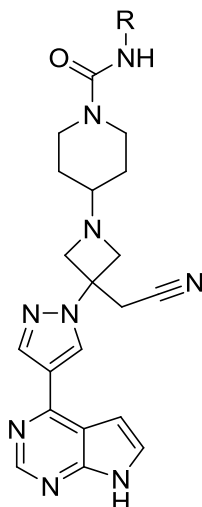
Етап В: 4-{3-(Ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[3-(трифторметил)піридин-4-іл]піперидин-1-карбоксамід

В 20 мл пробірку завантажували 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[3-(трифторметил)піридин-4-іл]піперидин-1-карбоксамід (56 мг, 0,1 ммоль), трифтороцтову кислоту (1,5 мл, 19 ммоль) і метиленхлорид (1,5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в 3 мл метанольного розчину, що містить 20 % етилендіаміну. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години, ВЕРХ

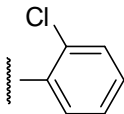
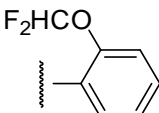
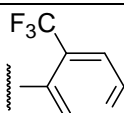
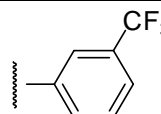
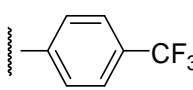
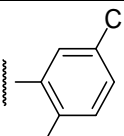
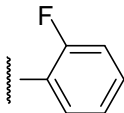
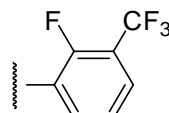
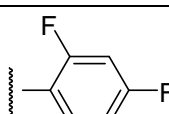
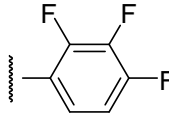
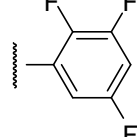
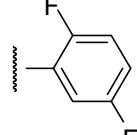
20

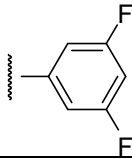
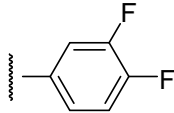
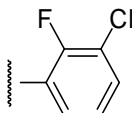
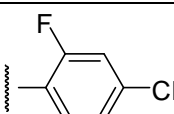
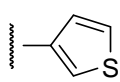
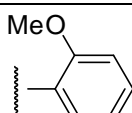
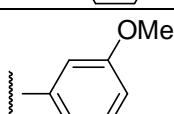
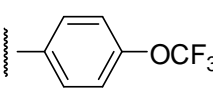
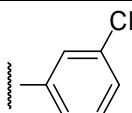
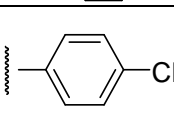
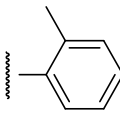
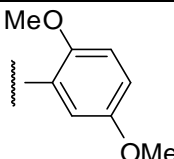
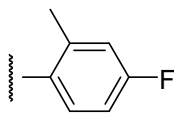
очищення (спосіб В) одержували вказану в заголовку сполуку, 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[3-(трифторметил)піридин-4-іл]піперидин-1-карбоксамід. РХ-МС: 551,2 (М+Н)<sup>+</sup>.

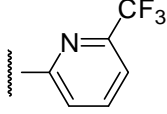
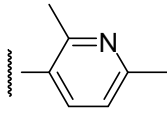
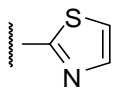
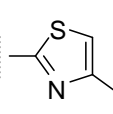
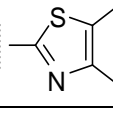
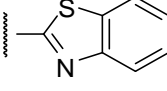
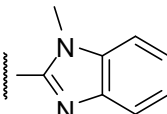
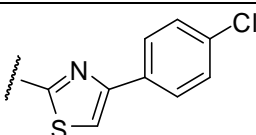
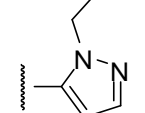
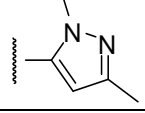
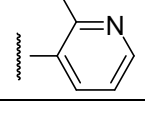
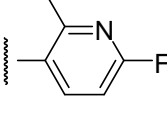
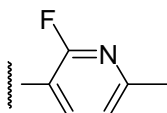
Наступні сполуки були отримані за допомогою способів, аналогічних способу Прикладу 154 або Прикладу 155.


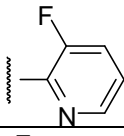
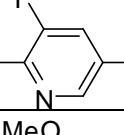
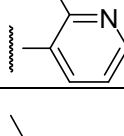
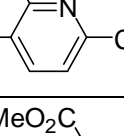
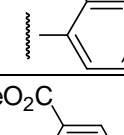
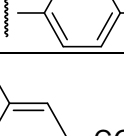
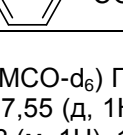


№ Прикладу	R	Сполука	РХ-МС (М+Н) <sup>+</sup>
156		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(2,6-дифторфеніл)піперидин-1-карбоксамід	518,2
157		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[2-(трифторметил)феніл]піперидин-1-карбоксамід	550,2
158		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[2-(трифторметокси)феніл] піперидин-1-карбоксамід	566,2
159		N-(4-бром-3-тієніл)-4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксамід	566,1 568,1
160		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(2,6-дихлорфеніл)піперидин-1-карбоксамід	550,1
161		N-(2-хлор-6-метилфеніл)-4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксамід	530,1
162		N-(2-хлор-4-фторфеніл)-4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксамід	534,1

№ Прикладу	R	Сполука	PX-MC (M+H) <sup>+</sup>
163		N-(2-хлорфеніл)-4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксамід	516,2
164		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[2-(дифторметокси)феніл] піперидин-1-карбоксамід	548,2
165		4-{3-(ціанометил)-3-[3-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[4-(трифторметил)піридин-3-іл]піперидин-1-карбоксамід	551,2
166		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-1-карбоксамід	550,2
167		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[4-(трифторметил)феніл]піперидин-1-карбоксамід	550,2
168		N-(5-хлор-2-метилфеніл)-4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксамід	530,2
169		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(2-фторфеніл)піперидин-1-карбоксамід	500,2
170		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[2-фтор-3-(трифторметил)феніл] піперидин-1-карбоксамід	568,2
171		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(2,4-дифторфеніл) піперидин-1-карбоксамід	518,2
172		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(2,3,4-трифторфеніл)піперидин-1-карбоксамід	536,2
173		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(2,3,5-трифторфеніл)піперидин-1-карбоксамід	536,2
174		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(2,5-дифторфеніл) піперидин-1-карбоксамід	518,2

№ Прикладу	R	Сполука	PX-MC (M+H) <sup>+</sup>
175		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(3,5-дифторфеніл) піперидин-1-карбоксамід	518,2
176		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(3,4-дифторфеніл) піперидин-1-карбоксамід	518,2
177		N-(3-хлор-2-фторфеніл)-4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксамід	534,1
178		N-(4-хлор-2-фторфеніл)-4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксамід	534,1
179		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-3-тієнілпіперидин-1-карбоксамід	488,1
180		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(2-метоксифеніл)піперидин-1-карбоксамід	512,2
181		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(3-метоксифеніл)піперидин-1-карбоксамід	512,2
182		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[4-(трифторметокси)феніл]піперидин-1-карбоксамід	566,2
183		N-(3-хлорфеніл)-4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксамід	516,1
184		N-(4-хлорфеніл)-4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксамід	516,1
185		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(2-метилфеніл)піперидин-1-карбоксамід	496,2
186		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(2,5-диметоксифеніл)піперидин-1-карбоксамід	542,2
187		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(4-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-карбоксамід	514,2

№ Прикладу	R	Сполука	PX-MC (M+H) <sup>+</sup>
188		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-1-карбоксамід	551,2
189		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(2,6-диметилпіридин-3-іл)піперидин-1-карбоксамід	511,2
190		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-1,3-тіазол-2-ілпіперидин-1-карбоксамід	489,1
191		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)піперидин-1-карбоксамід	503,1
192		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(4,5-диметил-1,3-тіазол-2-іл)піперидин-1-карбоксамід	517,2
193		N-1,3-бензотіазол-2-іл-4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксамід	539,1
194		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(1-метил-1Н-бензімідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксамід	536,2
195		N-[4-(4-хлорфеніл)-1,3-тіазол-2-іл]-4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксамід	599,1
196		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(1-етил-1Н-піразол-5-іл)піперидин-1-карбоксамід	500,2
197		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(1,3-диметил-1Н-піразол-5-іл)піперидин-1-карбоксамід	500,2
198		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(2-метилпіридин-3-іл)піперидин-1-карбоксамід	497,2
199		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(6-фтор-2-метилпіридин-3-іл)піперидин-1-карбоксамід	515,2
200		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(2-фтор-6-метилпіридин-3-іл)піперидин-1-карбоксамід	515,2

№ Прикладу	R	Сполука	PX-MC (M+H) <sup>+</sup>
201		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-1-карбоксамід	551,2
202		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(3-фторпіридин-2-іл)піперидин-1-карбоксамід	501,2
203		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(3,5-дифторпіридин-2-іл)піперидин-1-карбоксамід	519,2
204		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(2-метоксипіридин-3-іл)піперидин-1-карбоксамід	513,2
205		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[2-метил-6-(трифторметил)піридин-3-іл]піперидин-1-карбоксамід	565,2
206		метил 2-[[4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]аміно}бензоат	540,2
207		метил 2-[[4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]аміно}-5-фторбензоат	558,2
208		метил 4-[[4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]аміно}-3-фторбензоат	558,2

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 156: δ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,21 (м, 1H), 7,01 (м, 3H), 3,82 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,54 (м, 4H), 2,94 (т, 2H), 2,38 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 157: δ 12,10 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,60 (д, J=8 Гц, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,34 (м, 2H), 7,01 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,69 (д, J=8,4 Гц, 2H), 3,51 (м, 4H), 2,92 (м, 2H), 2,38 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,09 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 158: δ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,43 (дд, 1H), 7,26 (дд, 2H), 7,12 (т, 1H), 7,01 (д, 1H), 3,81 (дд, 2H), 3,67 (д, 2H), 3,51 (м, 4H), 2,95 (т, 2H), 2,40 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 159: δ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,43 (дд, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,96 (д, 1H), 3,80 (дд, 2H), 3,67 (д, 2H), 3,51 (м, 4H), 2,95 (т, 2H), 2,38 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 160: δ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,21 (т, 1H), 7,01 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 2,94 (т, 2H), 2,40 (м, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,12 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 161: δ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,05-7,13 (м, 2H), 7,01 (д, 1H), 3,87 (дд, 2H),

3,70 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 2,92 (т, 2H), 2,40 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,65 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 162: δ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,12 (т, 1H), 7,01 (д, 1H), 3,82 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 2,94 (т, 2H), 2,40 (м, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,12 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 163: δ 12,10 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,55 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,40 (м, 4H), 7,21 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 7,01 (д, J=3,2 Гц, 1H), 3,81 (м, 2H), 3,69 (д, J=8,4 Гц, 2H), 3,51 (м, 4H), 2,95 (м, 2H), 2,37 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,10 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 164: δ 12,10 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,60 (т, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,15 (м, 3H), 7,06 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,74 (д, J=8 Гц, 2H), 3,55 (м, 4H), 3,00 (м, 2H), 2,40 (м, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,15 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 166: δ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 2H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,38 (т, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 2,97 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,66 (м, 2H), 1,13 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 167: δ 12,10 (ушир., 1H), 8,82 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,62 (д, 2H), 7,55 (д, 1H), 7,51 (д, 2H), 7,01 (д, 1H), 3,86 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 2,97 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,66 (м, 2H), 1,13 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 168: δ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 6,99 (м, 2H), 3,82 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,51 (м, 4H), 2,94 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 2,06 (с, 3H), 1,65 (м, 2H), 1,12 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 169: δ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,11 (м, 1H), 7,03 (м, 3H), 3,83 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 2,93 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,13 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 170: δ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,52 (ушир., 1H), 8,36 (с, 1H), 7,65 (т, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,39 (т, 1H), 7,24 (т, 1H), 7,01 (д, 1H), 3,83 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 2,97 (т, 2H), 2,40 (м, 1H), 1,66 (м, 2H), 1,13 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 171: δ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,18 (м, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,95 (м, 1H), 3,80 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,51 (м, 4H), 2,95 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 172: δ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,45 (ушир., 1H), 8,36 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,12 (м, 2H), 7,01 (д, 1H), 3,81 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,51 (м, 4H), 2,95 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,12 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 173: δ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,40 (ушир., 1H), 8,36 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,12 (м, 2H), 7,01 (д, 1H), 3,80 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,53 (м, 4H), 2,97 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,12 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 174: δ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,30 (ушир., 1H), 7,55 (д, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,16 (м, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,82 (м, 1H), 3,80 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,53 (м, 4H), 2,98 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,63 (м, 2H), 1,13 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 175: δ 12,10 (ушир., 1H), 8,80 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,16 (м, 2H), 7,01 (д, 1H), 6,64 (м, 1H), 3,82 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,53 (м, 4H), 2,96 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,63 (м, 2H), 1,12 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 176: δ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (д, 2H), 8,36 (с, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,20 (м, 2H), 7,01 (д, 1H), 3,83 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,53 (м, 4H), 2,96 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,63 (м, 2H), 1,12 (м, 2H).



<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 181: δ 12,15 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,60 (м, 3H), 7,06 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,96 (с, 2H), 6,81 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,74 (д, J=8 Гц, 2H), 3,56 (м, 4H), 3,01 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 1,68 (м, 2H), 1,17 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 184: δ 12,10 (ушир., 1H), 8,81 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,38 (д, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,06 (д, 1H), 6,95 (м, 1H), 3,88 (м, 2H), 3,75 (д, 2H), 3,58 (м, 4H), 2,99 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,67 (м, 2H), 1,12 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 185: δ 12,10 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,55 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,10 (м, 3H), 7,05 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 3,81 (м, 2H), 3,68 (м, 2H), 3,50 (м, 4H), 2,90 (м, 2H), 2,45 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,62 (м, 2H), 1,10 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 186: δ 12,05 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,54 (д, J=7 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,34 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,00 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,82 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,45 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,75 (м, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,68 (м, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,52 (м, 4H), 2,95 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 187: δ 12,05 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,54 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,06 (м, 1H), 7,01 (м, 1H), 6,90 (м, 1H), 6,84 (м, 1H), 3,81 (м, 2H), 3,69 (м, 2H), 3,52 (м, 4H), 2,90 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,62 (м, 2H), 1,10 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 188: δ 8,81 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,95 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,90 (дд, J <sub>1</sub> =3,6 Гц, J <sub>2</sub> =8,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,40 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,05 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,90 (м, 2H), 3,75 (м, 2H), 3,55 (м, 4H), 3,02 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,10 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 189: δ 12,10 (ушир., 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 3,83 (дд, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,53 (м, 4H), 2,92 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,63 (м, 2H), 1,12 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 190: δ 12,10 (ушир., 1H), 8,75 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,30 (ушир., 1H), 7,55 (д, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,93 (с, 1H), 3,86 (дд, 2H), 3,69 (д, 2H), 3,53 (м, 4H), 2,98 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 191: δ 12,10 (ушир., 1H), 8,75 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,50 (с, 1H), 3,86 (дд, 2H), 3,69 (д, 2H), 3,53 (м, 4H), 2,98 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 2,10 (с, 3H), 1,64 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 196: δ 12,10 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,55 (дд, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,00 (дд, 1H), 5,90 (с, 1H), 3,83 (м, 4H), 3,76 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 2,96 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 1,67 (м, 2H), 1,20 (т, 3H), 1,10 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 197: δ 12,08 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,55 (дд, 1H), 7,00 (дд, 1H), 5,68 (с, 1H), 3,78 (м, 2H), 3,76 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 3,39 (с, 3H), 2,92 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 2,00 (с, 3H), 1,62 (м, 2H), 1,10 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 198: δ 12,06 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,13 (т, 2H), 7,55 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,09 (м, 1H), 7,00 (т, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 2,92 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 1,64 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 199: δ 12,08 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,62 (т, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 6,85 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,69 (д, 2H), 3,50 (м, 4H), 2,94 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,64 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 200: δ 12,09 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,04 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,68 (д, 2H), 3,50 (м, 4H), 2,92 (м, 2H), 2,45 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 1,63 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 204: δ 12,09 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,01 (м, 1H), 6,85 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,80 (м, 2H), 3,68 (д, 2H), 3,51 (м, 4H), 2,94 (м, 2H), 2,40 (м, 1H), 1,63 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).

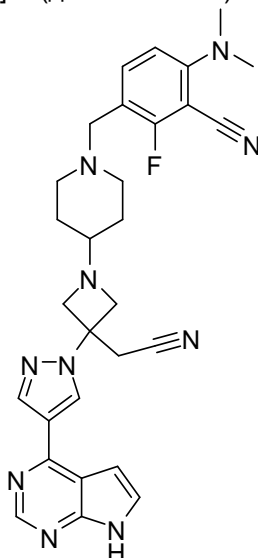
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 205: δ 12,08 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 2H), 7,81 (д, J=8 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,01 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,70 (д, J=8 Гц, 2H), 3,52 (м, 4H), 3,00 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 1,66 (м, 2H), 1,14 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 206: δ 12,07 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,25 (дд, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 6,98 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,76 (м, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 3,05 (м, 2H), 2,44 (м, 1H), 1,68 (м, 2H), 1,17 (м, 2H).

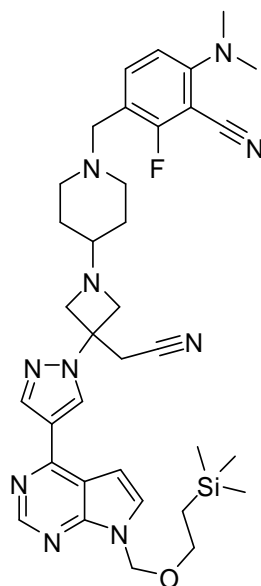
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 207: δ 12,06 (с, 1H), 10,05 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,20 (м, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,40 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,76 (м, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 3,05 (м, 2H), 2,43 (м, 1H), 1,68 (м, 2H), 1,16 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 208: δ 12,08 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,60 (м, 3H), 7,55 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 3,81 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,70 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 3,00 (м, 2H), 2,40 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,15 (м, 2H).

Приклад 209. 3-[(4-{3-(Ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)метил]-6-(диметиламіно)-2-фторбензонітрил



5      Етап    А:    3-[(4-{3-(Ціанометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)метил]-6-(диметиламіно)-2-фторбензонітрил

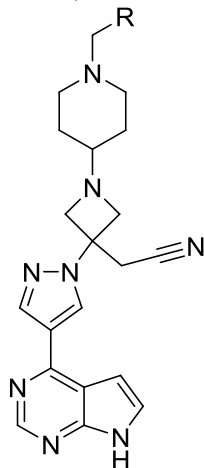


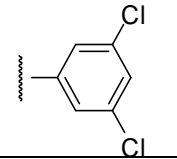
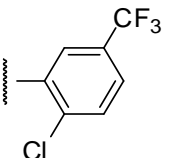
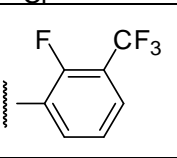
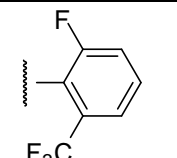
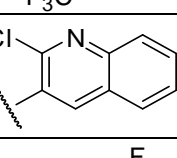
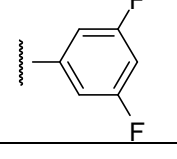
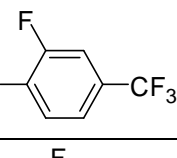
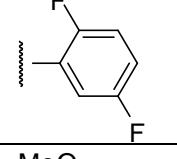
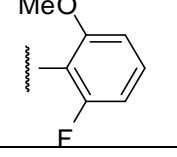
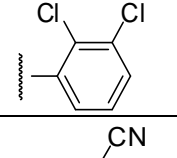
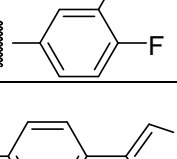
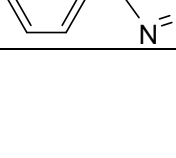
До розчину {1-піперидин-4-іл-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу тригідрохлориду (200 мг, 0,4 ммоль) у ТГФ (10 мл) і триетиламіну (0,1643 мл, 1,179 ммоль) додавали 6-(диметиламіно)-2-фтор-3-формілбензонітрил (75,52 мг, 0,3929 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, а потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (249,8 мг, 1,179 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після додавання водного розчину  $\text{NaHCO}_3$  і  $\text{EtOAc}$  органічний шар відділяли, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. У результаті очищення ВЕРХ одержували 150 мг продукту, 3-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)метил]-6-(диметиламіно)-2-фторбензонітрилу у вигляді твердої білої речовини. РХ/МС: 669,2 (M+H)<sup>+</sup>.

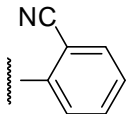
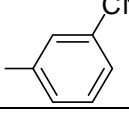
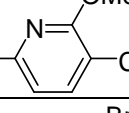
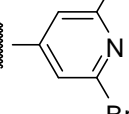
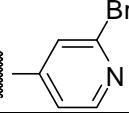
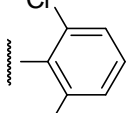
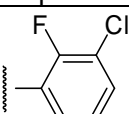
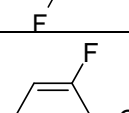
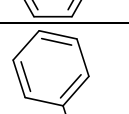
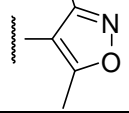
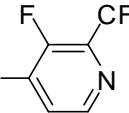
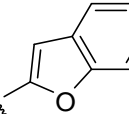
Етап В: 3-[(4-{3-(Ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)метил]-6-(диметиламіно)-2-фторбензонітрил

У реакційну пробірку вміщували 3-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)метил]-6-(диметиламіно)-2-фторбензонітрил (56 мг, 0,1 ммоль), трифтороцтову кислоту (1,5 мл) і метиленхлорид (1,5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в 5 мл метанольного розчину, що містить 20 % етилендіаміну. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години суміш очищали ВЕРХ (спосіб В) для одержання вказаної в заголовку сполуки. РХ-МС: 539,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,10 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,59 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,42 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,05 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,78 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,68 (д, J=8,4 Гц, 2H), 3,51 (м, 4H), 3,38 (с, 2H), 3,01 (с, 6H), 2,67 (м, 2H), 2,17 (м, 1H), 1,97 (м, 2H), 1,63 (м, 2H), 1,15 (м, 2H).

Наступні сполуки були отримані способом, аналогічним способу Прикладу 209.



№ Прикладу	R	Сполука	PX-MC (M+H) <sup>+</sup>
210		{1-[1-(3,5-дихлорбензил)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	521,1
211		{1-[1-[2-хлор-5-(трифторметил)бензил]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	555,1
212		{1-[1-[2-фтор-3-(трифторметил)бензил]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	539,2
213		{1-[1-[2-фтор-6-(трифторметил)бензил]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	539,2
214		{1-[1-[(2-хлорхінолін-3-іл)метил]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	538,2
215		{1-[1-(3,5-дифторбензил)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	489,2
216		{1-[1-[2-фтор-4-(трифторметил)бензил]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	539,2
217		{1-[1-(2,4-дифторбензил)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	489,2
218		{1-[1-(2-фтор-6-метоксибензил)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	501,2
219		{1-[1-(2,3-дихлорбензил)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	521,1
220		5-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)метил]-2-фторбензонітрил	496,2
221		{1-[1-[4-(1,2,3-оксадіазол-4-іл)бензил]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	521,2

№ Прикладу	R	Сполука	PX-MC (M+H) <sup>+</sup>
222		2-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)метил]бензонітрил	478,2
223		3-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)метил]бензонітрил	478,2
224		6-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)метил]-2-метоксинікотинонітрил	509,2
225		{1-{1-[(2,6-дибромпіридин-4-іл)метил]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	610,0 612,0 614,0
226		{1-{1-[(2-бромпіридин-4-іл)метил]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	532,0 534,0
227		{1-{1-(2-хлор-6-фторбензил)піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	505,1
228		{1-{1-(3-хлор-2,6-дифторбензил)піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	523,1
229		4-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)метил]-2-фторбензонітрил	496,2
230		{1-{1-[(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)метил]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	534,2
231		{1-{1-[(3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл)метил]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	540,2
232		{1-{1-(1-бензофуран-2-іл)метил]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	493,2
233		{1-{1-(3-феноксибензил)піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	545,2

№ Прикладу	R	Сполука	PX-MC (M+H) <sup>+</sup>
234		{1-[1-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілметил)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	511,2
235		N-{4-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)метил]піридин-2-іл}-2,2-диметилпропанамід	553,2
236		{1-[1-[3-хлор-2-фтор-6-(трифторметил)бензил]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	573,1
237		{1-[1-[3,5-дихлорпіридин-4-іл)метил]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	522,1
238		{1-[1-[2-хлор-6-метоксихінолін-3-іл)метил]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	568,2
239		{1-[1-(2-хлор-3,4-диметоксибензил)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	547,2

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 210: δ 12,15 (ушир., 1Н), 8,73 (с, 1Н), 8,62 (с, 1Н), 8,34 (с, 1Н), 8,0 (с, 1Н), 7,60 (с, 1Н), 7,55 (д, 1Н), 7,34 (с, 1Н), 7,00 (д, 1Н), 3,70 (дд, 2Н), 3,68 (д, 2Н), 3,53 (м, 4Н), 2,74 (с, 2Н), 2,20 (м, 1Н), 2,07 (м, 2Н), 1,64 (м, 2Н), 1,11 (м, 2Н).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 211: δ 12,15 (ушир., 1Н), 8,80 (с, 1Н), 8,62 (с, 1Н), 8,34 (с, 1Н), 8,0 (с, 1Н), 7,60 (д, 1Н), 7,55 (д, 1Н), 7,34 (с, 1Н), 7,00 (д, 1Н), 3,70 (дд, 2Н), 3,68 (д, 2Н), 3,53 (м, 4Н), 2,74 (с, 2Н), 2,20 (м, 1Н), 2,07 (м, 2Н), 1,645 (м, 2Н), 1,12 (м, 2Н).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 212: δ 12,10 (ушир., 1Н), 8,80 (с, 1Н), 8,68 (с, 1Н), 8,40 (с, 1Н), 7,73 (м, 1Н), 7,67 (м, 1Н), 7,60 (д, 1Н), 7,38 (с, 1Н), 7,04 (д, 1Н), 3,68 (дд, 2Н), 3,57 (м, 2Н), 3,52 (м, 4Н), 2,71 (с, 2Н), 2,20 (м, 1Н), 2,07 (м, 2Н), 1,645 (м, 2Н), 1,12 (м, 2Н).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 213: δ 12,17 (ушир., 1Н), 8,94 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 7,77 (м, 1Н), 7,61 (м, 3Н), 7,06 (д, 1Н), 3,68 (дд, 2Н), 3,57 (м, 2Н), 3,52 (м, 4Н), 2,71 (с, 2Н), 2,20 (м, 1Н), 2,07 (м, 2Н), 1,70 (м, 2Н), 1,14 (м, 2Н).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 214: δ 12,10 (ушир., 1Н), 8,81 (с, 1Н), 8,68 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 8,07 (м, 2Н), 7,93 (м, 1Н), 7,80 (м, 1Н), 7,64 (м, 1Н), 7,60 (д, 1Н), 7,06 (д, 1Н), 3,71 (м, 2Н), 3,67 (м, 2Н), 3,55 (м, 4Н), 2,82 (с, 2Н), 2,22 (м, 1Н), 2,15 (м, 2Н), 1,73 (м, 2Н), 1,15 (м, 2Н).

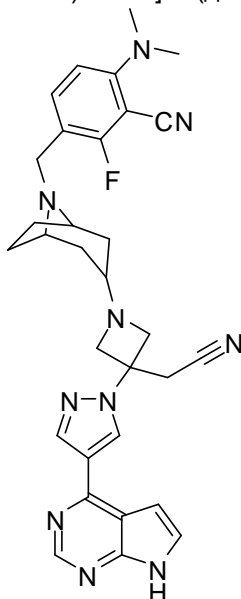
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 215: δ 12,13 (ушир., 1Н), 8,80 (с, 1Н), 8,68 (с, 1Н), 8,40 (с, 1Н), 7,60 (м, 1Н), 7,02 (м, 4Н), 3,71 (м, 2Н), 3,52 (м, 6Н), 2,72 (с, 2Н), 2,22 (м, 1Н), 2,05 (м, 2Н), 1,68 (м, 2Н), 1,21 (м, 2Н).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 216: δ 12,15 (ушир., 1Н), 8,80 (с, 1Н), 8,67 (с, 1Н), 8,40 (с, 1Н), 7,60 (м, 4Н), 7,04 (м, 1Н), 3,70 (д, 2Н), 3,53 (м, 6Н), 2,74 (д, 2Н), 2,20 (м, 1Н), 2,07 (т, 2Н), 1,67 (м, 2Н), 1,22 (м, 2Н).

<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 218: δ 12,10 (ушир., 1H), 8,73 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,79 (д, 1H), 6,79 (т, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,62 (д, 2H), 3,43 (м, 6H), 2,67 (м, 2H), 2,22 (м, 1H), 1,95 (м, 2H), 1,56 (м, 2H), 1,08 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 220: δ 12,14 (ушир., 1H), 8,79 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,04 (м, 1H), 3,70 (д, 2H), 3,51 (м, 6H), 2,67 (м, 2H), 2,21 (м, 1H), 2,00 (м, 2H), 1,67 (м, 2H), 1,21 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 221: δ 12,10 (ушир., 1H), 9,53 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,03 (д, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,00 (м, 1H), 3,64 (д, 2H), 3,45 (м, 6H), 2,68 (м, 2H), 2,17 (м, 1H), 1,96 (м, 2H), 1,63 (м, 2H), 1,18 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 222: δ 12,13 (ушир., 1H), 8,80 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 3,70 (д, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,52 (м, 4H), 2,72 (м, 2H), 2,23 (м, 1H), 2,09 (м, 2H), 1,63 (м, 2H), 1,19 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 223: δ 12,14 (ушир., 1H), 8,79 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,71 (м, 2H), 7,60 (м, 2H), 7,54 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 3,70 (д, 2H), 3,52 (м, 6H), 2,70 (м, 2H), 2,20 (м, 1H), 1,99 (м, 2H), 1,63 (м, 2H), 1,19 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 227: δ 12,13 (ушир., 1H), 8,80 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 3,72 (д, 2H), 3,54 (м, 6H), 2,75 (д, 2H), 2,25 (м, 1H), 2,14 (т, 2H), 1,69 (д, 2H), 1,26 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 228: δ 12,13 (ушир., 1H), 8,78 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,19 (т, 1H), 7,04 (д, 1H), 3,69 (д, 2H), 3,55 (м, 6H), 2,74 (д, 2H), 2,19 (м, 1H), 2,10 (т, 2H), 1,63 (д, 2H), 1,15 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 229: δ 12,12 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,85 (т, 1H), 7,59 (дд, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,05 (дд, 1H), 3,69 (д, 2H), 3,52 (м, 4H), 3,50 (с, 2H), 2,68 (м, 2H), 2,20 (м, 1H), 2,00 (м, 2H), 1,65 (м, 2H), 1,20 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 230: δ 12,10 (ушир., 1H), 8,79 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,88 (м, 3H), 7,60 (м, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,05 (м, 1H), 3,70 (д, 2H), 3,51 (м, 4H), 3,23 (с, 2H), 2,72 (д, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,22 (м, 1H), 2,01 (т, 2H), 1,68 (д, 2H), 1,19 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 232: δ 12,05 (ушир.с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,18 (м, 2H), 7,00 (д, 1H), 6,70 (с, 1H), 3,64 (д, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,48 (м, 4H), 2,75 (м, 2H), 2,12 (м, 1H), 2,03 (м, 2H), 1,61 (м, 2H), 1,15 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 233: δ 12,06 (ушир.с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,27 (т, 1H), 7,06 (т, 1H), 7,00 (м, 2H), 6,92 (д, 2H), 6,85 (с, 1H), 6,80 (д, 1H), 3,64 (д, 2H), 3,46 (м, 4H), 3,36 (с, 2H), 2,62 (м, 2H), 2,14 (м, 1H), 1,90 (м, 2H), 1,58 (м, 2H), 1,10 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 234: δ 12,06 (ушир.с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,63 (м, 3H), 4,14 (с, 4H), 3,62 (д, 2H), 3,46 (м, 4H), 3,24 (с, 2H), 2,62 (м, 2H), 2,12 (м, 1H), 1,88 (м, 2H), 1,58 (м, 2H), 1,10 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 235: δ 12,08 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,22 (дд, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,05 (дд, 1H), 7,00 (д, 1H), 3,65 (д, 2H), 3,46 (м, 4H), 3,38 (с, 2H), 2,62 (м, 2H), 2,20 (м, 1H), 1,90 (м, 2H), 1,62 (м, 2H), 1,17 (м, 2H), 1,15 (с, 9H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 236: δ 12,10 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,05 (д, 1H), 3,67 (д, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,50 (м, 4H), 2,65 (м, 2H), 2,20 (м, 1H), 2,10 (м, 2H), 1,62 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) Прикладу 237: δ 12,06 (ушир.с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,54

(с, 2H), 8,34 (с, 1H), 7,54 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,00 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,62 (д, J=8,4 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,46 (м, 4H), 2,65 (м, 2H), 2,16 (м, 3H), 1,55 (м, 2H), 1,10 (м, 2H).

Приклад 240. 3-[(3-{3-(Ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)метил]-6-(диметиламіно)-2-фторбензонітрил

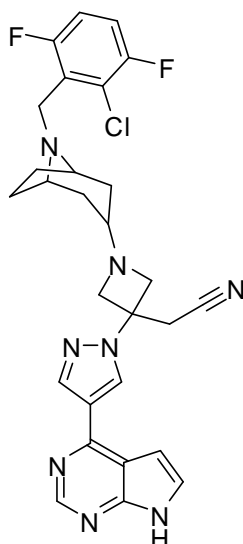


До розчину {1-(8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу (40 мг, 0,08 ммоль) у ТГФ (2 мл) додавали 6-(диметиламіно)-2-фтор-3-формілбензонітрил (17,2 мг, 0,089 ммоль) і триетиламін (0,034 мл, 0,24 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, а потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (51,6 мг, 0,24 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Отриманий розчин обробляли водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар промивали насиченим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення кислотною препаративною РХМС одержували 25 мг (41,6 %) заданої проміжної сполуки 3-[(3-{3-(ціанометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)метил]-6-(диметиламіно)-2-фторбензонітрилу. Знайдено РХ/МС: 695,3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Отриману вище тверду білу речовину (25 мг, 0,036 ммоль) розчиняли в 50 М розчині трифтороцтової кислоти в метиленхлориді (2 мл, 100 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години і концентрували під зниженим тиском. Залишок розчиняли в метанолі (2 мл, 50 ммоль) і етилендіаміні (0,03 мл, 0,4 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом однієї години суміш очищали за допомогою ВЕРХ (спосіб В) для одержання приблизно 10 мг (50 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини. Знайдено РХ/МС: 565,3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,20 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,71 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,67 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,65 (м, 6H), 3,48 (с, 2H), 3,12 (с, 6H), 3,07 (м, 2H), 2,60 (м, 1H), 2,05 (м, 2H), 1,96 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,57 (м, 2H).

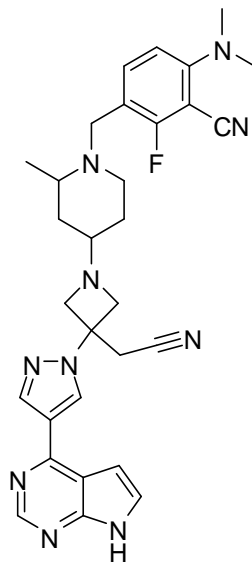
Приклад 241. {1-[8-(2-Хлор-3,6-дифторбензил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил





Вказану в заголовку сполуку одержували способом, аналогічним способу Прикладу 240. РХ-МС: 549,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклади 242 і 243. Діастереомери 3-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-2-метилпіперидин-1-іл)метил]-6-(диметиламіно)-2-фторбензонітрилу

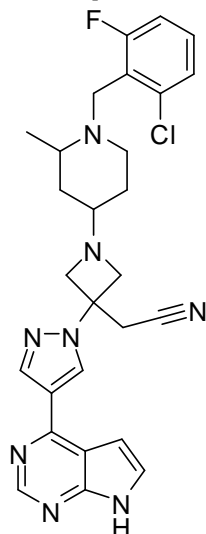


До розчину {1-(2-метилпіперидин-4-іл)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу (40 мг, 0,08 ммоль) у ТГФ (2 мл) додавали 6-(диметиламіно)-2-фтор-3-формілбензонітрил (17,16 мг, 0,0893 ммоль) і триетиламін (0,034 мл, 0,244 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, а потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (51,62 мг, 0,244 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Отриману суміш гасили водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і EtOAc. Органічний шар відділяли і промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали кислотною препаративною ВЕРХ для одержання 25 мг (47 %) проміжної сполуки 3-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-2-метилпіперидин-1-іл)метил]-6-(диметиламіно)-2-фторбензонітрилу у вигляді твердої білої речовини. Знайдено РХ/МС: 683,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Отриманий вище твердий білий порошок (25 мг, 0,037 ммоль) розчиняли в 2 мл трифтороцтової кислоти і 2 мл метиленхлориду. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Розчинники видаляли під зниженим тиском. Залишок розчиняли в метанолі (2 мл) і етилендіаміні (0,03 мл, 0,4 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом однієї години суміш очищали за допомогою ВЕРХ (спосіб В) для одержання двох заданих продуктів із Прикладу 245 і Прикладу 246 у вигляді твердих білих речовин: у Прикладі 245 (7 мг) був діастереомер, що швидко рухається, на ВЕРХ, а в Прикладі

246 (7 мг) – діастереомер, який повільно рухається, на ВЕРХ. Знайдено РХ/МС: 553,2 (М+Н)<sup>+</sup> для обох ізомерів.

Приклади 244 і 245. Діастереомери {1-[1-(2-хлор-6-фторбензил)-2-метилпіперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу

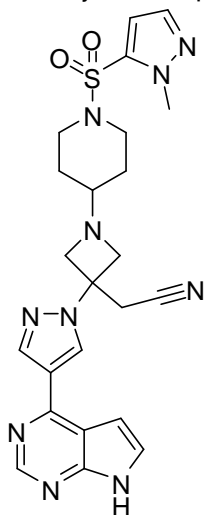


5

Вказані в заголовку сполуки одержували способом, аналогічним способу, що застосовувався в Прикладах 242 і 243. У Прикладі 247 був діастереомер, що швидко рухається, на ВЕРХ, а в Прикладі 248 – діастереомер, що повільно рухається, на ВЕРХ. Знайдено РХ/МС: 519,2 (М+Н)<sup>+</sup> для обох ізомерів.

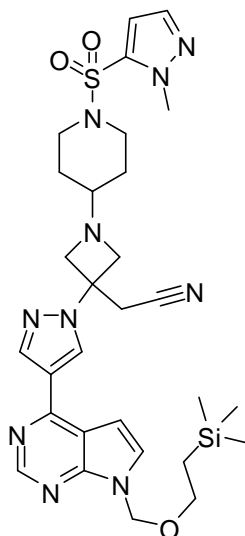
10

Приклад 246. {1-[1-[(1-Метил-1Н-піразол-5-іл)сульфоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



Етап А: {1-[1-[1-Метил-1Н-піразол-5-іл)сульфоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил

15



Суміш {3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу тригідрохлориду (44,4 мг, 0,108 ммоль), 1-метил-1Н-піразол-5-сульфонілхлориду (19,6 мг, 0,108 ммоль) і триетиламіну (0,0412 мл, 0,296 ммоль) у ТГФ (10,0

5

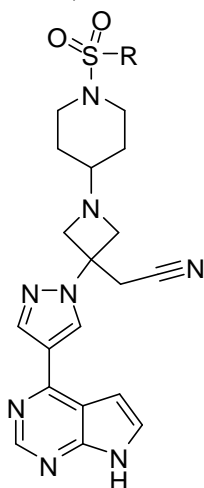
Етап В: {1-{1-[1-Метил-1Н-піразол-5-іл]сульфоніл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил

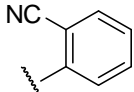
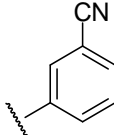
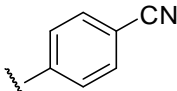
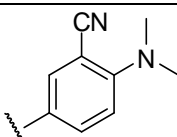
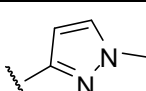
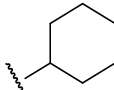
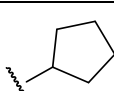


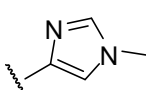
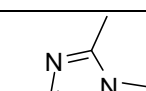
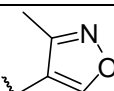
10

До розчину {1-{1-[(1-метил-1Н-піразол-5-іл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу (56 мг, 0,1 ммоль) у метиленхлориді (1,5 мл) додавали трифтороцтову кислоту (1,5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, і концентрували in vacuo. Залишок розчиняли в 2 мл метанольного розчину, що містить 20 % етилендіаміну. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години суміш очищали за допомогою ВЕРХ (спосіб В) для одержання 20 мг (64,5 %) {1-{1-[(1-метил-1Н-піразол-5-іл)сульфоніл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу. РХ-МС: 507,2 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,08 (ушир.с, 1Н), 8,72 (д, 1Н), 8,62 (с, 1Н), 8,34 (с, 1Н), 7,55 (д, 2Н), 6,99 (д, 1Н), 6,75 (с, 1Н), 3,95 (с, 3Н), 3,62 (дд, 2Н), 3,45 (дд, 2Н), 3,40 (м, 2Н), 3,25 (с, 2Н), 3,19 (м, 1Н), 2,75 (м, 2Н), 1,70 (м, 2Н), 1,25 (м, 2Н).

20

Наступні сполуки були отримані способом, аналогічним способу Прикладу 246.



№ Прикладу	R	Сполука	PX-МС (M+H) <sup>+</sup>
247		2-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)сульфоніл]бензонітрил	528,1
248		3-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)сульфоніл]бензонітрил	528,1
249		4-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)сульфоніл]бензонітрил	528,1
250		5-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)сульфоніл]-2-(диметиламіно)бензонітрил	571,2
251		{1-[1-[(1-метил-1H-піразол-3-іл)сульфоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	507,2
252		{1-[1-(циклогексилсульфоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	509,2
253		{1-[1-(циклопентилсульфоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	495,2
254	Me	{1-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	441,1
255	Et	{1-[1-(етилсульфоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	455,1
256		{1-[1-(циклопропілсульфоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	467,1
257		{1-[1-(ізопропілсульфоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	469,2
258		{1-[1-[(1-метил-1H-імідазол-4-іл)сульфоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	507,2
259		{1-[1-[(1,2-диметил-1H-імідазол-4-іл)сульфоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	521,2
260		{1-[1-[(3,5-диметилізоксазол-4-іл)сульфоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	522,2

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 250 (сіль ТФК): δ 12,27 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,67 (т, 1H), 7,19 (т, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,01 (д, 1H), 6,83 (т, 1H), 4,9 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,17 (с, 6H), 2,5 (м, 2H), 2,27 (м, 3H), 2,05 (м, 3H), 1,39 (м, 3H).

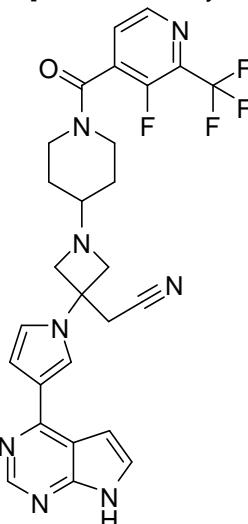
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 251: 12,28 (ушир.с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 6,75 (д, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,55 (м, 2H), 4,30 (м, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,39 (м, 4H), 3,02 (м, 1H), 2,12 (м, 2H), 1,63 (м, 2H), 1,08 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 252: δ 12,03 (ушир.с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 3,68 (д, 2H), 3,51 (д, 2H), 3,52-3,38 (м, 3H), 3,27 (с, 2H), 3,35-3,20 (м, 1H), 3,06-2,87 (м, 3H), 2,35 (м, 1H), 1,89 (д, 2H), 1,70-1,49 (м, 4H), 1,35-0,95 (м, 6H).

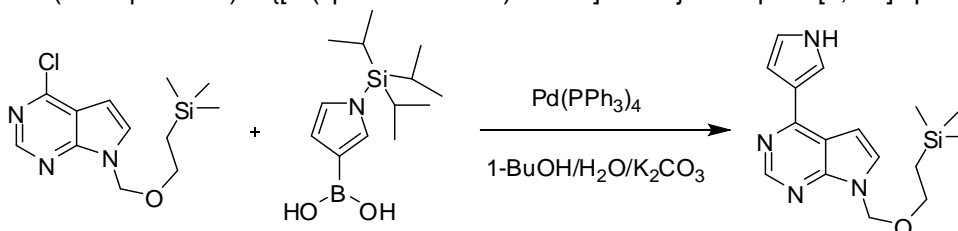
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 253: δ 12,13 (ушир.с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 3,70 (д, 2H), 3,55 (д, 2H), 3,45 (м, 3H), 3,35 (с, 2H), 3,40-3,30 (м, 4H), 2,95 (т, 2H), 2,41 (м, 1H), 1,89 (м, 2H), 1,80-1,40 (м, 4H), 1,22 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 254: δ 12,13 (ушир.с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 3,72 (д, 2H), 3,55 (д, 2H), 3,52 (м, 1H), 3,36 (м, 1H), 3,31 (с, 2H), 2,85 (м, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,35 (м, 1H), 1,73 (м, 2H), 1,30 (м, 2H).

Приклад 261. {1-{1-[3-Фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл}-3-[3-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



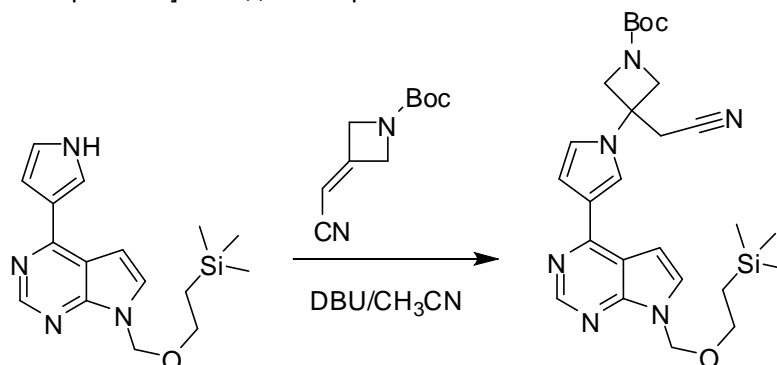
5      Етап А: 4-(1H-Пірол-3-іл)-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин



В 100 мл круглодонну колбу завантажували 4-хлор-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин (1,00 г, 3,52 ммоль), 1-бутанол (25,0 мл), [1-(триізопропілсиліл)-1H-пірол-3-іл]боронову кислоту (1,41 г, 5,28 ммоль), воду (25,0 мл) і карбонат калію (1,27 г, 8,8 ммоль). Цей розчин дегазували 4 рази, щораз наповнюючи азотом. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,41 г, 0,35 ммоль) і дегазували суміш 4 рази, щораз наповнюючи азотом. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 100 °С і охолоджували до кімнатної температури. Суміш фільтрували через шар целіту і промивали целіт етилацетатом (42 мл). Фільтрат об'єднували і відділяли органічний шар. Водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти об'єднували і концентрували під вакуумом з температурою бані 30-70 °С для одержання вказаної в заголовку сполуки 4-(1H-пірол-3-іл)-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідину. Вихід: 83 %; РХ-МС: 315,2 (M+H)<sup>+</sup>.

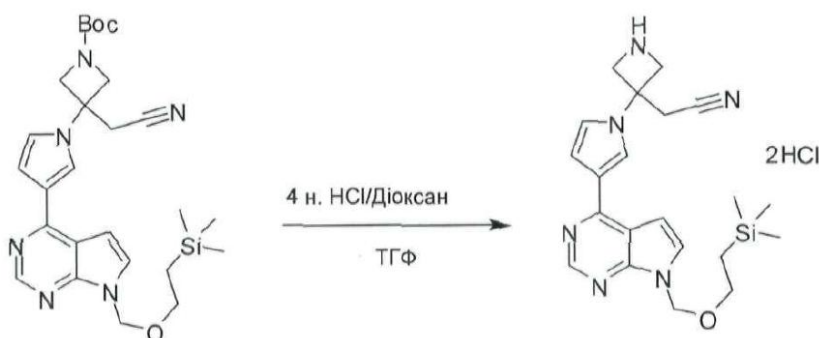
Етап В: трет-Бутил 3-(ціанометил)-3-[3-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-

d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]азетидин-1-карбоксилат



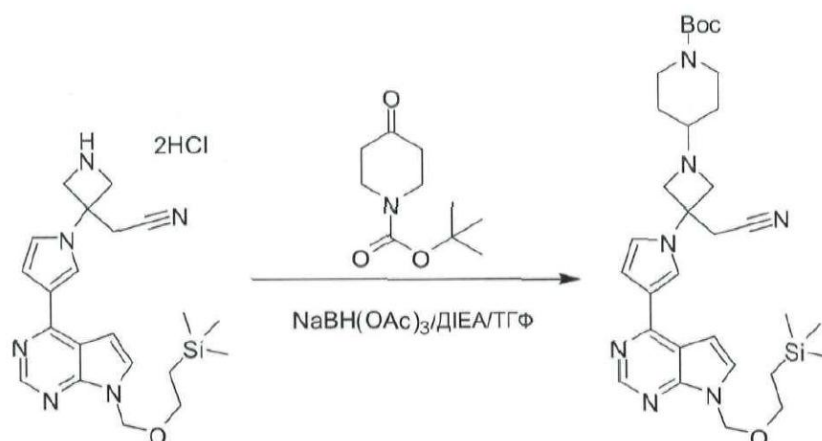
В 100 мл круглодонну колбу, оснащену верхньою мішалкою, септою і подачею азоту, завантажували трет-бутил-3-(ціанометил)азетидин-1-карбоксилат (1,8 г, 9,5 ммоль), 4-(1H-пірол-3-іл)-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин (3,0 г, 9,5 ммоль) і ацетонітрил (60 мл). Отриманий розчин був гетерогенним. До цього розчину частинами через шприц за 3 хвилини додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (1,4 мл, 9,5 моль) при кімнатній температурі. Розчин повільно ставав гомогенним і забарвлювався в жовтий колір. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчин концентрували на ротаційному випарнику для видалення ацетонітрилу. Додавали EtOAc (100 мл) і насичений сольовий розчин (100 мл). Органічну фазу відділяли, а водний шар екстрагували 3×30 мл EtOAc. Об'єднані екстракти сушили над безводним MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували in vacuo для одержання помаранчевої маслянистої речовини, яку очищали флеш-хроматографією (120 грам діоксиду кремнію, 30-55 % EtOAc/гексан, завантаження з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Задані фракції об'єднували і концентрували для одержання жовтої маслянистої речовини, яку вміщували в насос глибокого вакууму для одержання 4 г (83 %) трет-бутил 3-(ціанометил)-3-[3-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]азетидин-1-карбоксилату у вигляді білої пінистої речовини. PX-МС: [M+H]<sup>+</sup> = 509,3.

Етап С: {3-[3-(7-[[2-(Триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу дигідрохлорид



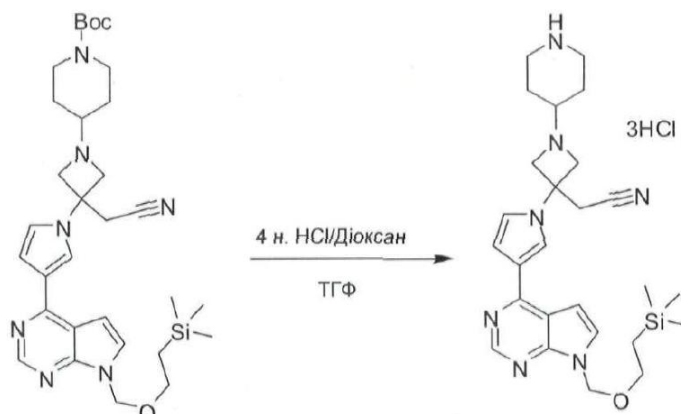
До розчину трет-бутил 3-(ціанометил)-3-[3-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]азетидин-1-карбоксилату (4 г, 7,87 ммоль) в 20 мл ТГФ додавали 20 мл 4 н. HCl у діюксані. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години розчинники видаляли in vacuo для одержання 3,9 г (99 %) заданого продукту, {3-[3-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу дигідрохлориду, який використовували для наступної реакції. PX-МС: [M+H]<sup>+</sup> = 409,3.

Етап D: трет-Бутил 4-{3-(ціанометил)-3-[3-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксилат



До суспензії 3-[3-(7-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу дигідрохлориду (3,0 г, 7,3 ммоль) у ТГФ (30 мл) додавали трет-бутил 4-оксо-1-піперидинкарбоксилат (1,4 г, 7,3 ммоль), N, N-діізопропілетиламін (6,4 мл, 37 ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (3,1 г, 15 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали насичений сольовий розчин (20 мл) і EtOAc (20 мл). Органічну фазу відділяли, а водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували і випарювали in vacuo. Залишок очищали з використанням комбінованої флеш-колонки, елюючи 20-50 % EtOAc у гексанах для одержання трет-бутил 4-{3-(ціанометил)-3-[3-(7-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-1-іл]піперидин-1-карбоксилату у вигляді маслянистої речовини. Вихід: 3,37 г (78 %); РХ-МС:  $[M+H]^+ = 592,3$ .

Етап Е: {1-Піперидин-4-іл-3-[3-(7-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу тригідрохлорид



До розчину трет-бутил 4-{3-(ціанометил)-3-[3-(7-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-1-іл]піперидин-1-карбоксилату (3,3 г, 5,6 ммоль) у ТГФ (17 мл) додавали 4 н. розчин НСl у діоксані (17 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і концентрували для одержання {1-піперидин-4-іл-3-[3-(7-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу тригідрохлориду у вигляді твердого білого порошку, який використовували для наступної реакції. Вихід: 99 %; РХ-МС:  $[M+H]^+ = 492,3$ .

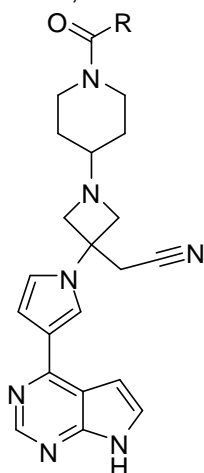
Етап F: {1-{1-[3-Фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[3-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрил

Суміш {1-піперидин-4-іл-3-[4-(7-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу тригідрохлориду (1,22 г, 2,03 ммоль), 3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотинової кислоти (460 мг, 2,2 ммоль), бензотриазол-1-ілокситріс(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфату (1,07 г, 2,42 ммоль) і триетиламіну (2,0 мл, 14 ммоль) у ДМФ (20,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Дані РХ-МС показали, що реакція завершена. До реакційної суміші додавали EtOAc (60 мл) і насичений водний розчин  $\text{NaHCO}_3$  (60 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, органічну фазу відділяли, а водний шар екстрагували EtOAc три рази. Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,

фільтрували і випарювали під зниженим тиском. У результаті очищення флеш-хроматографією одержували {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил у вигляді білого порошку.

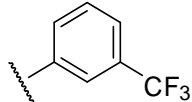
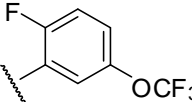
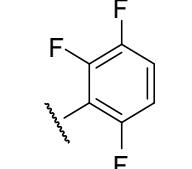
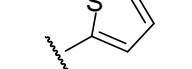
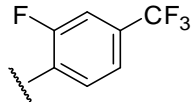
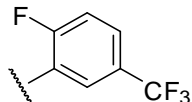
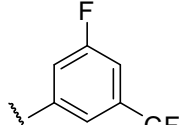
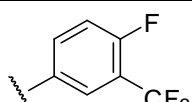
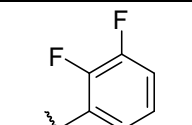
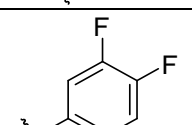
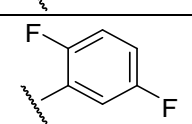
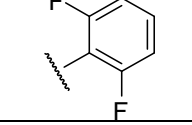
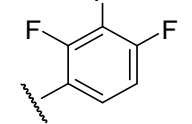
Білий порошок розчиняли в трифтороцтовій кислоті (5 мл) і метиленхлориді (5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, і концентрували in vacuo. Залишок розчиняли в 10 мл метанольного розчину, що містить 20 % етилендіаміну. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години, очищення ВЕРХ (спосіб В), одержували вказану в заголовку сполуку, {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл}-3-[3-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил. РХ-МС: 553,3 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,10 (м, 1Н), 8,77 (с, 1Н), 8,57 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 7,57 (с, 1Н), 7,53 (т, J=4,7 Гц, 1Н), 7,31 (дд, J<sub>1</sub>=3,6 Гц, J<sub>2</sub>=2,2 Гц, 1Н), 6,97 (дд, J<sub>1</sub>=2,9 Гц, J<sub>2</sub>=1,5 Гц, 1Н), 6,83 (дд, J<sub>1</sub>=3,8 Гц, J<sub>2</sub>=2,1 Гц, 1Н), 6,81 (т, J=2,6 Гц, 1Н), 4,17 (м, 1Н), 3,76 (м, 2Н), 3,50 (дд, J<sub>1</sub>=9,1 Гц, J<sub>2</sub>=7,4 Гц, 2Н), 3,44 (м, 2Н), 3,21 (с, 2Н), 3,09 (м, 1Н), 2,52 (м, 1Н), 1,81 (м, 1Н), 1,69 (м, 1Н), 1,51 (м, 1Н), 1,23 (м, 1Н).

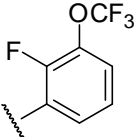
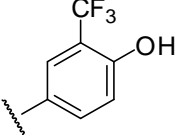
Наступні сполуки були отримані способом, аналогічним способу Прикладу 261.



№ Прикладу	R	Сполука	РХ-МС (М+Н) <sup>+</sup>
262		3-[(4-{3-(ціанометил)-3-[3-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]бензонітрил	491,2
263		3-[(4-{3-(ціанометил)-3-[3-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]-5-фторбензонітрил	509,2
264		4-[(4-{3-(ціанометил)-3-[3-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]-3-фторбензонітрил	509,2
265		4-[(4-{3-(ціанометил)-3-[3-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]-3,5-дифторбензонітрил	527,2
266		{1-{1-[5-фтор-2-(трифторметил)бензоїл]піперидин-4-іл}-3-[3-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	552,2
267		{1-{1-[3-фтор-4-(трифторметил)бензоїл]піперидин-4-іл}-3-[3-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	552,2



№ Прикладу	R	Сполука	PX-MC (M+H) <sup>+</sup>
268		{3-[3-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]-1-[1-[3-(трифторметил)бензоїл]піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	534,2
269		{1-[1-[2-фтор-5-(трифторметокси)бензоїл]піперидин-4-іл]-3-[3-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	568,2
270		{3-[3-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]-1-[1-(2,3,6-трифторбензоїл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	520,2
271		{3-[3-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]-1-[1-(2-тієнілкарбоніл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	472,1
272		{1-[1-[2-фтор-4-(трифторметил)бензоїл]піперидин-4-іл]-3-[3-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	552,2
273		{1-[1-[2-фтор-5-(трифторметил)бензоїл]піперидин-4-іл]-3-[3-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	552,2
274		{1-[1-[3-фтор-5-(трифторметил)бензоїл]піперидин-4-іл]-3-[3-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	552,2
275		{1-[1-[4-фтор-3-(трифторметил)бензоїл]піперидин-4-іл]-3-[3-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	552,2
276		{1-[1-(2,3-дифторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[3-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	502,2
277		{1-[1-(3,4-дифторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[3-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	502,2
278		{1-[1-(2,5-дифторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[3-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	502,2
279		{1-[1-(2,6-дифторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[3-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	502,2
280		{3-[3-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]-1-[1-(2,3,4-трифторбензоїл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	520,2

№ Прикладу	R	Сполука	PX-MC (M+H) <sup>+</sup>
281		{1-{1-[2-фтор-3-(трифторметокси)бензоїл]піперидин-4-іл}-3-[3-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	568,2
282		{1-{1-[4-гідрокси-3-(трифторметил)бензоїл]піперидин-4-іл}-3-[3-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	550,2

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 262: δ 11,98 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,63 (т, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 6,93 (м, 2H), 4,10 (м, 1H), 3,56 (м, 5H), 3,45 (м, 3H), 3,17 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,25 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 263: δ 11,97 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,95 (м, 1H), 7,82 (т, 1H), 7,76 (т, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 6,93 (м, 2H), 4,05 (м, 1H), 3,56 (м, 5H), 3,45 (м, 3H), 3,18 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,25 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 264: δ 11,97 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,98 (дд, 1H), 7,81 (т, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,61 (т, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,07 (т, 1H), 6,93 (д, 2H), 4,05 (м, 1H), 3,56 (м, 5H), 3,47 (с, 2H), 3,35 (м, 1H), 3,21 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 1,60 (м, 1H), 1,25 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 265: δ 11,96 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,81 (т, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,06 (т, 1H), 6,92 (т, 2H), 4,06 (м, 1H), 3,56 (м, 4H), 3,47 (с, 2H), 3,40 (м, 1H), 3,30 (м, 2H), 3,20 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 1,60 (м, 1H), 1,20 (м, 2H).

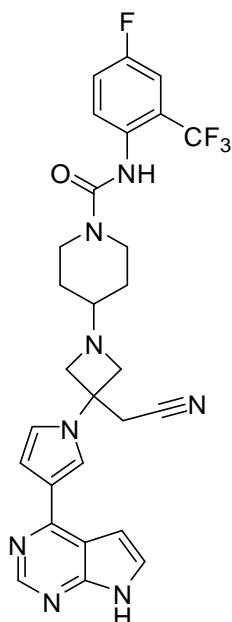
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 266: δ 11,96 (ушир.с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,71 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,09 (дд, 1H), 7,07 (дд, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 3,97 (д, 2H), 3,60 (д, 2H), 3,57 (д, 2H), 3,47 (м, 1H), 3,32 (с, 2H), 3,24 (м, 2H), 1,72 (м, 2H), 1,23 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 267: δ 11,96 (ушир.с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,50 (дд, 1H), 7,49 (дд, 1H), 7,47 (дд, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,58 (д, 2H), 3,53 (д, 2H), 3,46 (м, 1H), 3,32 (с, 2H), 3,30 (м, 1H), 3,21 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 1,70 (м, 2H), 1,21 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 269: δ 11,96 (ушир.с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,53 (м, 1H), 3,55 (д, 2H), 3,46 (д, 2H), 3,41 (м, 1H), 3,32 (с, 2H), 3,18 (м, 1H), 3,04 (м, 1H), 1,73 (м, 1H), 1,60 (м, 1H), 1,21 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 270: δ 11,91 (ушир.с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,56 (дд, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,53 (д, 2H), 3,50 (м, 1H), 3,46 (д, 2H), 3,39 (м, 1H), 3,27 (с, 2H), 3,20 (м, 1H), 3,04 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,57 (м, 1H), 1,13 (м, 2H).

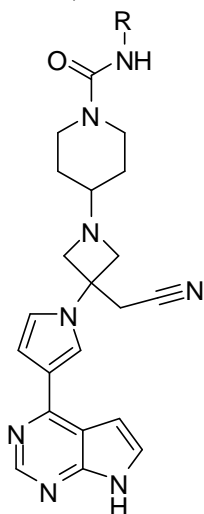
Приклад 283. 4-{3-(Ціанометил)-3-[3-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)феніл]піперидин-1-карбоксамід

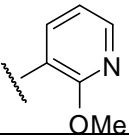
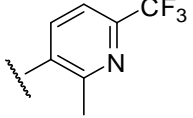
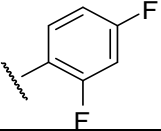
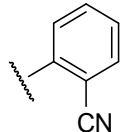
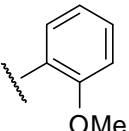
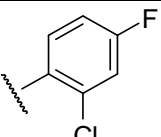

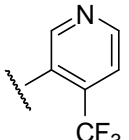
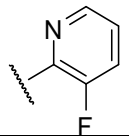
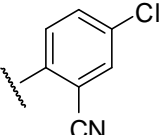


До розчину {1-піперидин-4-іл-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу тригідрохлориду (500 мг, 1 ммоль) у ТГФ (30 мл) додавали триетиламін (0,29 г, 2,8 ммоль) і 4-фтор-1-ізоціанато-2-(трифторметил)бензол (190 мг, 0,95 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Розчинник видаляли при зниженому тиску. У результаті комбінованого флеш-очищення з використанням 30-100 % EtOAc/гексани одержували продукт у вигляді порошку. РХ-МС: 697,1 (M+H)<sup>+</sup>.

До отриманої вищезгаданої твердої речовини додавали 50 М розчин трифтороцтової кислоти в метиленхлориді (20 мл, 1000 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом однієї години розчинник видаляли. Залишок розчиняли в метанолі (20 мл) і етилендіаміні (1,0 г, 17 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом однієї години суміш очищали за допомогою ВЕРХ (спосіб В) для одержання 4-{3-(ціанометил)-3-[3-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)феніл]піперидин-1-карбоксаміду у вигляді білого порошку. РХ-МС: 567,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,95 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,40 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,94 (м, 2H), 3,83 (м, 2H), 3,60 (д, J=8,0 Гц, 2H), 3,54 (д, J=8,0 Гц, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,97 (т, J=10,4 Гц, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,14 (м, 2H).

Наступні сполуки були отримані способом, аналогічним способу Прикладу 283.



№ Прикладу	R	Сполука	PX-МС (M+H) <sup>+</sup>
284		4-{3-(ціанометил)-3-[3-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(2-метоксипіридин-3-іл)піперидин-1-карбоксамід	512,2
285		4-{3-(ціанометил)-3-[3-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[2-метил-6-(трифторметил)піридин-3-іл]піперидин-1-карбоксамід	564,2
286		4-{3-(ціанометил)-3-[3-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(2,4-дифторфеніл)піперидин-1-карбоксамід	517,2
287		4-{3-(ціанометил)-3-[3-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(2-ціанофеніл)піперидин-1-карбоксамід	506,2
288		4-{3-(ціанометил)-3-[3-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(2-метоксифеніл)піперидин-1-карбоксамід	511,2
289		N-(2-хлор-4-фторфеніл)-4-{3-(ціанометил)-3-[3-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксамід	533,2
290		4-{3-(ціанометил)-3-[3-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-1-карбоксамід	550,2
291		4-{3-(ціанометил)-3-[3-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[4-(трифторметил)піридин-3-іл]піперидин-1-карбоксамід	550,2
292		4-{3-(ціанометил)-3-[3-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(3-фторпіридин-2-іл)піперидин-1-карбоксамід	500,2
293		4-{3-(ціанометил)-3-[3-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(4-хлор-2-ціанофеніл)піперидин-1-карбоксамід	540,2

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 284: δ 11,85 (ушир., 1H), 8,55 (с, 1H), 7,87 (дд, 1H), 7,77 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,03 (м, 1H), 6,87 (м, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,77 (м, 2H), 3,55 (д, 2H), 3,48 (д, 2H), 3,42 (с, 2H), 2,95 (т, 2H), 2,34 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,13 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Примера 285: δ 11,95 (ушир., 1H), 8,60 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,83 (м, 2H), 7,66 (д, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,94 (м, 2H), 3,87 (м, 2H), 3,61 (д, 2H), 3,56 (д, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,05 (т, 2H), 2,42 (с, 4H), 1,70 (м, 2H), 1,20 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 286: δ 11,99 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,77 (т, J=5 Гц, 1H), 7,45 (д, J=9 Гц, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,18 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,88 (м,

2H), 3,80 (м, 2H), 3,55 (м, 2H), 3,50 (м, 2H), 3,42 (с, 2H), 2,95 (м, 2H), 2,35 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,05 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 288: δ 11,91 (ушир., 1H), 8,55 (с, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,57 (м, 2H), 7,45 (м, 1H), 7,02 (м, 1H), 6,90 (м, 4H), 6,79 (м, 1H), 3,78 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,55 (д, 2H), 3,50 (д, 2H), 3,42 (с, 2H), 2,94 (т, 2H), 2,34 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,13 (м, 2H).

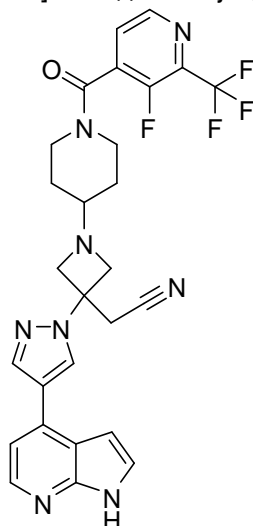
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 289: δ 11,90 (ушир., 1H), 8,55 (с, 1H), 8,20 (ушир., 1H), 7,77 (м, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,11 (м, 1H), 7,02 (м, 1H), 6,88 (м, 2H), 3,79 (м, 2H), 3,55 (д, 2H), 3,50 (д, 2H), 3,42 (с, 2H), 2,94 (т, 2H), 2,35 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,12 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 290: δ 12,10 (с, 1H), 10,30 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,25 (д, J=9 Гц, 1H), 7,86 (д, J=10 Гц, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,01 (м, 1H), 6,98 (м, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,75 (м, 2H), 3,55 (м, 4H), 3,03 (м, 2H), 2,40 (м, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,08 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 291: δ 12,05 (с, 1H), 10,05 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,20 (м, 1H), 7,58 (м, 2H), 7,38 (м, 1H), 7,01 (м, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,75 (м, 2H), 3,54 (м, 4H), 3,03 (м, 2H), 2,40 (м, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,08 (м, 2H).

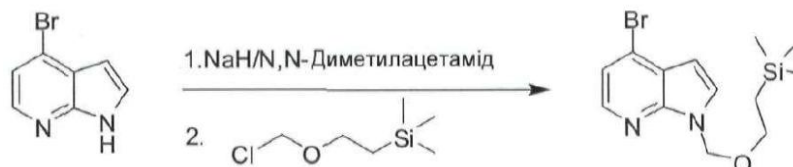
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 292: δ 12,05 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,60 (м, 4H), 7,00 (д, J=9 Гц, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,75 (м, 2H), 3,54 (м, 4H), 3,00 (м, 2H), 2,40 (м, 1H), 1,62 (м, 2H), 1,08 (м, 2H).

Приклад 294. {1-{1-[3-Фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[3-(7H-піроло[2,3-d]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



Етап А: 4-Бром-1-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-1H-піроло[2,3-b]піридин

5

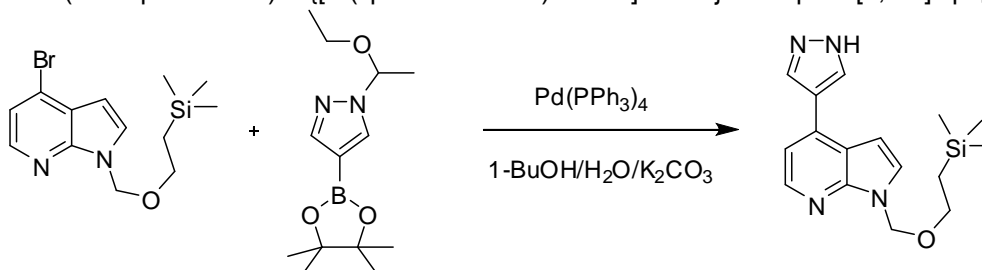


10

Розчин 4-бром-1H-піроло[2,3-b]піридину (10,0 г, 0,0508 моль) у ДМФ (40 мл) охолоджували під азотом до 0 °С. Частинами додавали гідрід натрію (3,0 г, 0,075 моль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години. До цієї суміші повільно додавали [2-(триметилсиліл)етокси]метилхлорид (10,8 мл, 0,061 моль). Після перемішування при 0 °С протягом 1 години реакцію гасили водою і двічі екстрагували EtOAc. Об'єднані екстракти промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали силікагелевою хроматографією, елюючи 0-25 % EtOAc/гексани для одержання 15,7 г (94,5 %) заданого продукту у вигляді жовтуватої маслянистої речовини. Знайдено РХ/МС: 327,1, 329,1 (М+Н)<sup>+</sup>.

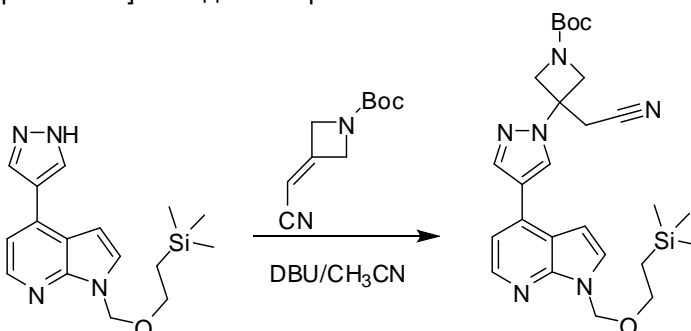
15

Етап В: 4-(1Н-Піразол-4-іл)-1-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-1Н-піроло[2,3-б]піридин



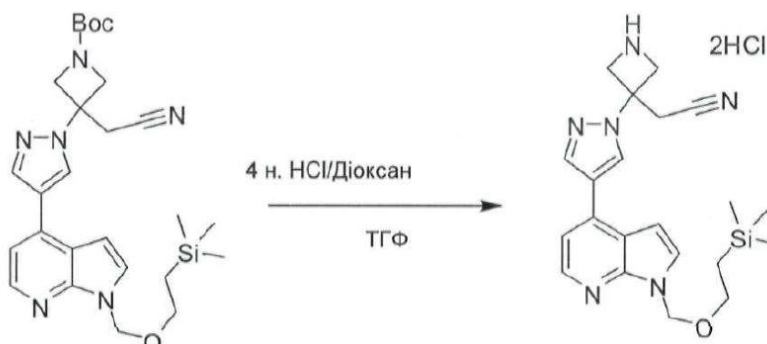
Суміш 4-бром-1-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-1Н-піроло[2,3-б]піридину (15,70 г, 47,97 ммоль), 1-(1етоксіетил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу (14,04 г, 52,77 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (2,772 г, 2,398 ммоль) і карбонату натрію (15,25 г, 143,9 ммоль) в 1,4-діоксані (150 мл) і воді (75 мл) перемішували при 110 °С протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли EtOAc, і промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи 10-30 % EtOAc/гексани. Очищену проміжну сполуку розчиняли в ТГФ (21 мл), воді (90 мл) і хлороводні (75 мл, 240 ммоль). Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш доводили до pH = 9-10 за допомогою 6 н. NaOH. Додавали гексани (150 мл). Тверді речовини, що утворилися, фільтрували і промивали водою (3×) для одержання 12,9 г (85 %) 4-(1Н-піразол-4-іл)-1-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-1Н-піроло[2,3-б]піридину у вигляді твердої білої речовини. Знайдено РХ/МС: 315,2 (М+Н)<sup>+</sup>.

Етап С: трет-Бутил 3-(ціанометил)-3-[4-(1-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-карбоксилат



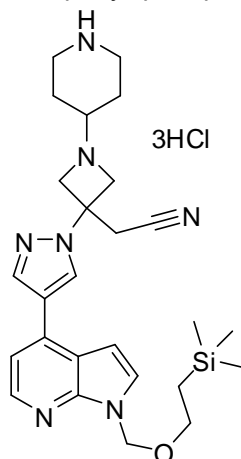
До розчину 4-(1Н-піразол-4-іл)-1-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-1Н-піроло[2,3-б]піридину (230 мг, 0,73 ммоль) і трет-бутил 3-(ціанометил)азетидин-1-карбоксилату (142 мг, 0,73 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,11 мл, 0,73 ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин при кімнатній температурі суміш ставала розчином. Дані РХ-МС показали, що реакція завершена. Ацетонітрил випарювали і додавали етилацетат. Суміш промивали 1 н. HCl, насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали силікагелевою хроматографією (0-80 % EtOAc/гексани) для одержання 341 мг трет-бутил 3-(ціанометил)-3-[4-(1-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-карбоксилату у вигляді безбарвної маслянистої речовини. Знайдено РХ/МС: 509,2 (М+Н)<sup>+</sup>.

Етап D: {3-[4-(1-{{2-(Триметилсиліл)етокси}метил}-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил•2[HCl]



До розчину трет-бутил 3-(ціанометил)-3-[4-(1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-карбоксилату (341 мг, 0,67 ммоль) у ТГФ (5 мл) і метанолі (5 мл) додавали 4,0 М розчин хлороводню в 1,4-діоксані (5 мл, 20 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і концентрували для одержання 347 мг (100 %) {3-[4-(1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу•2[HCl] у вигляді жовтуватої твердої речовини. Знайдено РХ/МС: 409,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Етап Е: {1-Піперидин-4-іл-3-[4-(1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу тригідрохлорид



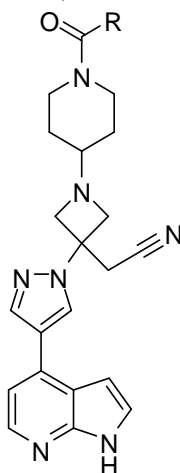
До суміші {3-[4-(1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу•2[HCl] (347 мг, 0,70 ммоль), трет-бутил 4-оксо-1-піперидинкарбоксилату (134 мг, 0,70 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (0,467 мл, 2,68 ммоль) у ТГФ (10,0 мл) додавали триацетоксиборгідрид натрію (284 мг, 1,34 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, і гасили насиченим сольовим розчином. Отриманий розчин екстрагували EtOAc (2 рази). Об'єднані екстракти промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після фільтрування і випарювання залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи 50-100 % EtOAc/гексани. Очищену проміжну сполуку (МС: [M+H]<sup>+</sup> = 592,3) розчиняли в ТГФ (6 мл). До цього розчину додавали 4,0 М розчин HCl в 1,4-діоксані (6 мл, 24 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і концентрували для одержання 260 мг {1-піперидин-4-іл-3-[4-(1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу тригідрохлориду у вигляді жовтуватої твердої речовини. Знайдено РХ/МС: 492,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ 9,45 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,33 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,10 (м, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,93 (д, 2H), 4,54 (д, 2H), 3,75-3,60 (м, 1H), 3,55 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,52 (т, 2H), 3,49-3,37 (м, 2H), 2,81 (м, 2H), 2,12 (д, 2H), 1,80 (м, 2H), 0,82 (т, 2H), -0,11 (с, 9H).

Етап F: {1-{1-[3-Фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил

Суміш {1-піперидин-4-іл-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-д]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу тригідрохлориду (1,22 г, 2,03 ммоль), 3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотинової кислоти (460 мг, 2,2 ммоль), бензотриазол-1-ілокситріс(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфату (1,07 г, 2,42 ммоль) і триетиламіну (2,0 мл, 14 ммоль) у ДМФ (10,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Дані РХ-МС показали, що реакція завершена. До реакційної суміші додавали EtOAc (60 мл) і насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub> (60 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, органічну фазу відділяли, а водний шар екстрагували EtOAc три рази. Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і випарювали під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією і одержували {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил у вигляді білого порошку. Порошок розчиняли в 10 мл ТФК/ДХМ (1:1). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин розчин концентрували. Залишок розчиняли в 10 мл розчину 20 % етилендіаміну/MeOH. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин розчин концентрували. У результаті очищення ВЕРХ (спосіб В) одержували кінцеву сполуку {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[3-

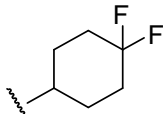
(7H-піроло[2,3-d]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрил. PX-MC: 553,3 (M+H)<sup>+</sup>.  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,42 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,57 (д, J=4,7 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,06 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,53 (т, J=4,5 Гц, 1H), 7,38 (дд, J<sub>1</sub>=3,6 Гц, J<sub>2</sub>=2,4 Гц, 1H), 7,16 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,69 (дд, J<sub>1</sub>=3,7 Гц, J<sub>2</sub>=2,1 Гц, 1H), 4,21 (м, 1H), 3,76 (м, 2H), 3,63 (дд, J<sub>1</sub>=7,4 Гц, J<sub>2</sub>=5,8 Гц, 2H), 3,46 (м, 2H), 3,35 (с, 2H), 3,11 (м, 1H), 2,56 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,49 (м, 1H), 1,40 (м, 1H).

Наступні сполуки були отримані способом, аналогічним способу Прикладу 294.



№ Прикладу	R	Сполука	PX-MC (M+H) <sup>+</sup>
295		4-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]-3-фторбензонітрил	509,2
296		{1-[1-(3-фтор-4-гідроксибензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	500,2
297		{1-[1-(2-фтор-4-гідроксибензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	500,2
298		{1-[1-[5-хлор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл]-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	569,2
299		[3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-(1-{2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбоніл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрил	536,2
300		[3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-(1-{[6-(трифторметил)піразин-2-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил	536,3
301		[3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-(1-{[5-(трифторметил)піразин-2-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил	536,3



№ Прикладу	R	Сполука	PX-MC (M+H) <sup>+</sup>
302		{1-{1-[(4,4-дифторциклогексил)карбоніл]піперидин-4-іл}-3-[4-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	508,2

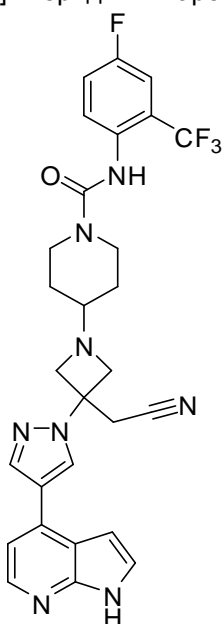
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) Прикладу 296: δ 8,94 (с, 1H), 8,24 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,05 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,52 (дд, J<sub>1</sub>=8,0 Гц, J<sub>2</sub>=1,5 Гц, 1H), 7,49 (дд, J<sub>1</sub>=8,1 Гц, J<sub>2</sub>=6,1 Гц, 1H), 7,42 (дд, J<sub>1</sub>=8,4 Гц, J<sub>2</sub>=0,8 Гц, 1H), 7,36 (дд, J<sub>1</sub>=3,6 Гц, J<sub>2</sub>=2,3 Гц, 1H), 7,16 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,69 (дд, J<sub>1</sub>=3,6 Гц, J<sub>2</sub>=1,8 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,74 (м, 2H), 3,62 (дд, J<sub>1</sub>=7,6 Гц, J<sub>2</sub>=3,5 Гц, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,35 (с, 2H), 3,09 (м, 1H), 2,53 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,45 (м, 1H), 1,22 (м, 1H), 0,85 (м, 1H).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) Прикладу 297: δ 11,64 (ушир.с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,12 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,45 (д, J=3,60 Гц, 1H), 7,26 (д, J=5,10 Гц, 1H), 7,09 (т, J=8,40 Гц, 1H), 6,80 (д, J=3,30 Гц, 1H), 6,56 (м, 2H), 4,01 (м, 1H), 3,65 (м, 2H), 3,50 (м, 2H), 3,46 (с, 2H), 3,38 (м, 2H), 3,01 (м, 1H), 2,51 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) Приклада 300: δ 12,09 (ушир.с, 1H), 9,59 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 7,82 (дд, 1), 7,63 (дд, 1H), 7,16 (д, 1H), 4,39 (м, 1H), 4,02 (д, 2H), 3,90 (дд, 2H), 3,83 (м, 1H), 3,61 (с, 2H), 3,58 (м, 1H), 3,45 (м, 1H), 2,86 (м, 1H), 2,02 (м, 2H), 1,59 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) Прикладу 301: δ 12,07 (ушир.с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,68 (с, 2H), 8,41 (с, 2H), 7,61 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 4,55 (м, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,75 (дд, 2H), 3,59 (дд, 2H), 3,55 (м, 2H), 3,32 (с, 2H), 3,30 (м, 1H), 1,80 (м, 2H), 1,30 (м, 2H).

Приклад 303. 4-{3-(Ціанометил)-3-[4-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)феніл]піперидин-1-карбоксамід

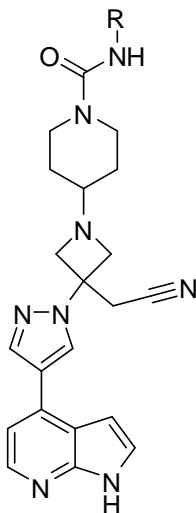


- 5 До розчину {1-піперидин-4-іл-3-[4-(1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу тригідрохлориду (40 мг, 0,08 ммоль) в ТГФ (8 мл) додавали триетиламін (0,025 г, 0,24 ммоль) і 4-фтор-1-ізоціанато-2-(трифторметил)бензол (18 мг, 0,086 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години і концентрували. У результаті очищення комбінованою флеш-хроматографією з використанням 30-100 % EtOAc/гексани одержували продукт у вигляді порошку. PX-MC: 697,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Отриману вищезгадану тверду речовину розчиняли в 50 М розчині трифтороцтової кислоти в метиленхлориді (2 мл, 100 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом однієї години розчинники видаляли. Залишок розчиняли в метанолі (2 мл) і етилендіаміні (0,024

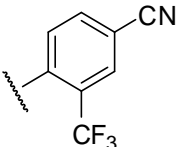
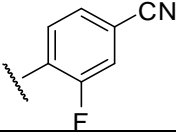
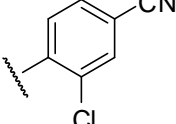
г, 0,40 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом однієї години розчин очищали за допомогою ВЕРХ (спосіб В) для одержання 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)феніл]піперидин-1-карбоксаміду у вигляді білого порошку. РХ-МС: 567,2 (М+Н). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,70 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,26 (м, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,18 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,57 (дд, J<sub>1</sub>=7,2 Гц, J<sub>2</sub>=3,2 Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,41 (м, 1H), 7,32 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,86 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,86 (м, 2H), 3,73 (д, J=8,0 Гц, 2H), 3,58 (д, J=8,4 Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,99 (т, J=10,6 Гц, 2H), 2,43 (м, 1H), 1,68 (м, 2H), 1,12 (м, 2H).

Наступні сполуки були отримані способом, аналогічним способу Прикладу 303.



10

№ Прикладу	R	Сполука	PX-МС (M+H) <sup>+</sup>
304		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(2,4-дифторфеніл)піперидин-1-карбоксамід	517,2
305		N-(2-хлор-4-фторфеніл)-4-{3-(ціанометил)-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксамід	533,2
306		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(2-метоксипіридин-3-іл)піперидин-1-карбоксамід	512,3
307		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[3-(трифторметил)піридин-4-іл]піперидин-1-карбоксамід	550,2
308		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[4-(трифторметил)піридин-3-іл]піперидин-1-карбоксамід	550,2
309		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(2-фторфеніл)піперидин-1-карбоксамід	499,3
310		N-(2-хлорфеніл)-4-{3-(ціанометил)-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксамід	515,2

№ Прикладу	R	Сполука	PX-МС (M+H) <sup>+</sup>
311		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[4-ціано-2-(трифторметил)феніл]піперидин-1-карбоксамід	574,2
312		N-(4-ціано-2-фторфеніл)-4-{3-(ціанометил)-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксамід	524,1
313		N-(2-хлор-4-ціанофеніл)-4-{3-(ціанометил)-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксамід	540,2

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 304: δ 11,65 (ушир., 1H), 8,62 (с, 1H), 8,21 (с, 2H), 8,13 (д, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,28 (м, 2H), 7,16 (м, 1H), 6,93 (м, 1H), 6,81 (м, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,68 (д, 2H), 3,53 (д, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,93 (т, 2H), 2,40 (м, 1H), 1,64 (д, 2H), 1,12 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 305: δ 11,65 (ушир., 1H), 8,63 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,27 (д, 1H), 7,10 (м, 1H), 6,81 (м, 1H), 3,82 (м, 2H), 3,68 (д, 2H), 3,53 (д, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,94 (т, 2H), 2,38 (м, 1H), 1,65 (д, 2H), 1,13 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 306: δ 11,65 (ушир., 1H), 8,63 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,45 (д, 1H), 6,87 (м, 1H), 6,81 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,79 (м, 2H), 3,68 (д, 2H), 3,53 (д, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,95 (т, 2H), 2,38 (м, 1H), 1,65 (д, 2H), 1,13 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Примклада 307: δ 11,65 (ушир., 1H), 8,67 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,36 (м, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,27 (д, 1H), 6,81 (м, 1H), 3,79 (м, 2H), 3,68 (м, 2H), 3,53 (д, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,01 (т, 2H), 2,38 (м, 1H), 1,66 (д, 2H), 1,15 (м, 2H).

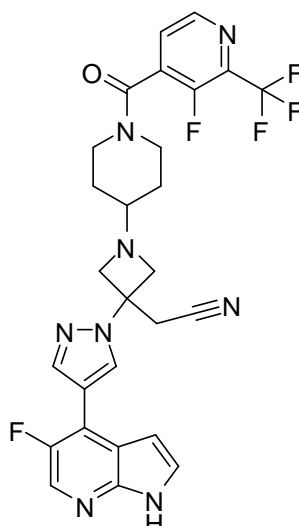
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 309: δ 11,65 (ушир., 1H), 8,63 (с, 1H), 8,21 (д, 2H), 8,13 (д, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,27 (д, 1H), 7,11 (м, 1H), 7,03 (м, 2H), 6,81 (м, 1H), 3,82 (м, 2H), 3,68 (д, 2H), 3,53 (д, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,94 (т, 2H), 2,38 (м, 1H), 1,65 (д, 2H), 1,12 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 310: δ 11,65 (ушир., 1H), 8,63 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,12 (м, 2H), 7,46 (м, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,27 (д, 1H), 7,21 (т, 1H), 7,04 (т, 1H), 6,81 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,68 (д, 2H), 3,53 (д, 2H), 3,48 (м, 2H), 2,99 (т, 2H), 2,38 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,14 (м, 2H).

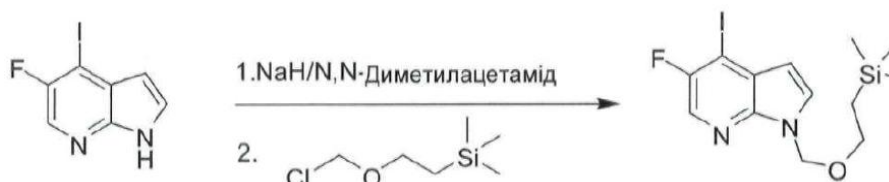
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 312: δ 11,65 (ушир., 1H), 8,65 (ушир., 1H), 8,62 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,12 (м, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,51 (д, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,27 (д, 1H), 6,81 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,68 (д, 2H), 3,53 (д, 2H), 3,48 (м, 2H), 2,98 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,14 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 313: δ 11,65 (ушир., 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (ушир., 1H), 8,21 (с, 1H), 8,12 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,27 (д, 1H), 6,81 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,68 (д, 2H), 3,53 (д, 2H), 3,48 (м, 2H), 3,00 (т, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,66 (м, 2H), 1,15 (м, 2H).

Приклад 314. (3-[4-(5-Фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}азетидин-3-іл)ацетонітрил

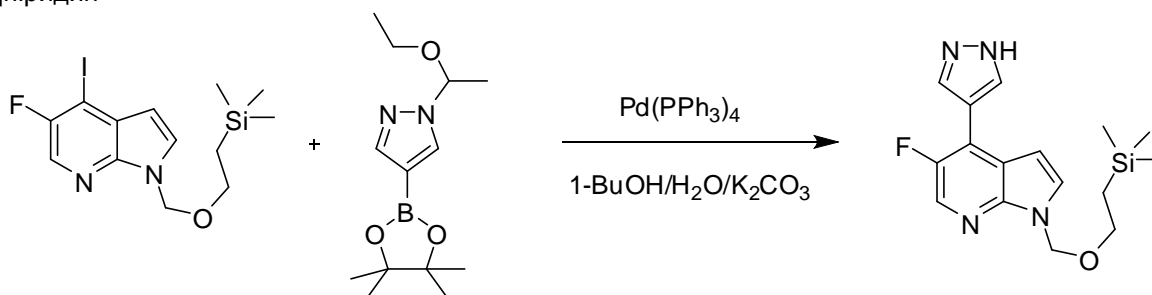


Етап А: 5-Фтор-4-йод-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин



До розчину 5-фтор-4-йод-1Н-піроло[2,3-б]піридину (5,0 г, 0,019 моль) у ДМФ (30,0 мл), охолоджену при 0 °С під азотом, частинами додавали гідрид натрію (1,13 г, 0,0282 моль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години. До цієї суміші повільно додавали [β-(триметилсиліл)етокси]метилхлорид (4,05 мл, 0,0229 моль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години і гасили водою. Отриманий розчин екстрагували EtOAc (2 рази). Об'єднані екстракти промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали силікагелевою хроматографією, елюючи 0-25 % EtOAc/гексани для одержання 7,1 г (95 %) 5-фтор-4-йод-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1Н-піроло[2,3-б]піридину у вигляді жовтуватої маслянистої речовини. Знайдено РХ/МС: 393,0 (М+Н)<sup>+</sup>.

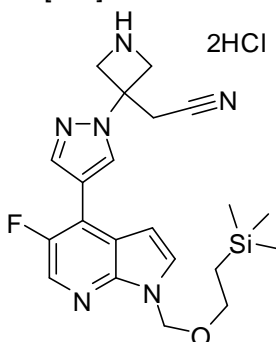
Етап В: 4-(1Н-Піразол-4-іл)-5-фтор-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин



Суміш 5-фтор-4-йод-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1Н-піроло[2,3-б]піридину (7,20 г, 18,4 ммоль), 1-(1етоксіетил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксборолан-2-іл)-1Н-піразолу (5,36 г, 20,1 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (1,06 г, 0,918 ммоль) і карбонату натрію (5,84 г, 55,1 ммоль) в 1,4-діоксані (50 мл) і воді (25 мл) перемішували при 110 °С під азотом протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли EtOAc, промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи 10-30 % EtOAc/гексани. Очищену проміжну сполуку додавали в розчин суміші ТГФ (8,0 мл), води (30 мл) і хлороводню (30 мл, 100 ммоль). Отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш доводили до рН = 9-10 за допомогою 6 н. NaOH і екстрагували EtOAc (2×). Об'єднані екстракти промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після фільтрування і концентрації залишок додавали в суміш розчинників гексану і EtOAc (9/1, 50 мл). Тверду речовину, що утворилася, фільтрували для одержання 4,2 г (69 %) 4-

(1H-піразол-4-іл)-5-фтор-1-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-1H-піроло[2,3-b]піридину у вигляді твердої світло-зеленої речовини. Знайдено РХ/МС: 333,2 (М+Н)<sup>+</sup>.

Етап С: {3-[4-(5-Фтор-1-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил•2[НCl]



5

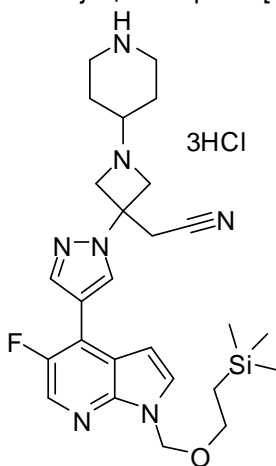
До розчину 5-фтор-4-(1H-піразол-4-іл)-1-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-1H-піроло[2,3-b]піридину (2,00 г, 6,02 ммоль) і трет-бутил 3-(ціанометил)азетидин-1-карбоксилату (1,168 г, 6,02 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,8996 мл, 6,02 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували. Залишок очищали силікагелевою хроматографією (0-80 % EtOAc/гексани) для одержання 3,05 г (96,3 %) трет-бутил 3-(ціанометил)-3-[4-(5-фтор-1-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-карбоксилату у вигляді безбарвної маслянистої речовини. Знайдено РХ/МС: 527,3 (М+Н)<sup>+</sup>.

10

До розчину трет-бутил 3-(ціанометил)-3-[4-(5-фтор-1-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-карбоксилату (3,05 г, 5,79 ммоль) у ТГФ (40 мл) додавали 4,0 М розчин хлороводню в 1,4-діоксані (70 мл, 280 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і концентрували для одержання 3,08 г (99,2 %) {3-[4-(5-фтор-1-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу•2[НCl] у вигляді жовтуватої твердої речовини. Знайдено РХ/МС: 427,2 (М+Н)<sup>+</sup>.

20

Етап D: {3-[4-(5-Фтор-1-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-піперидин-4-іл азетидин-3-іл}ацетонітрил•3[НCl]



До суміші {3-[4-(5-фтор-1-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу•2[НCl] (3,10 г, 5,78 ммоль), трет-бутил 4-оксо-1-піперидинкарбоксилату (1,152 г, 5,784 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (3,022 мл, 17,35 ммоль) у ТГФ (100,0 мл) додавали триацетоксиборгідрид натрію (2,452 г, 11,57 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, і гасили насиченим сольовим розчином. Отриманий розчин екстрагували EtOAc (2 рази). Об'єднані екстракти промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після фільтрування і випарювання залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи 50-100 % EtOAc/гексани. Очищену проміжну сполуку ([М+Н]<sup>+</sup> = 610,3) розчиняли в ТГФ (50 мл). До цього розчину при 10 °С додавали 4,0 М розчин хлороводню в 1, 4-діоксані (50,0 мл, 200 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і концентрували для одержання 3,57 г {3-[4-(5-фтор-1-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-піперидин-4-іл азетидин-3-іл}ацетонітрилу•3[НCl] вигляді бруднувато-білої твердої речовини.

25

30

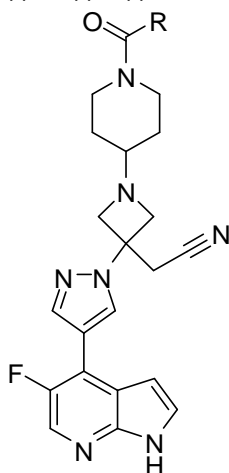
35

Знайдено РХ/МС: 510,3 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,41 (с, 1Н), 8,81 (с, 1Н), 8,72 (с, 1Н), 8,35 (д, 1Н), 8,32 (с, 1Н), 7,85 (д, 1Н), 7,00 (д, 1Н), 5,63 (с, 2Н), 4,93 (д, 2Н), 4,55 (д, 2Н), 3,78-3,60 (м, 1Н), 3,55 (с, 2Н), 3,51 (т, 2Н), 3,47-3,37 (м, 2Н), 2,79 (м, 2Н), 2,11 (м, 2Н), 1,80 (м, 2Н), 0,81 (т, 2Н), -0,12 (с, 9Н).

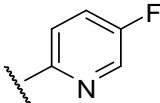
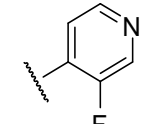
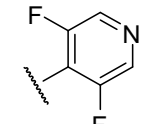
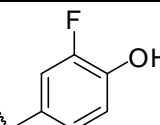
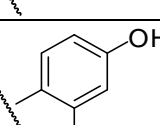
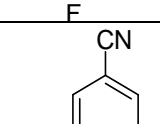
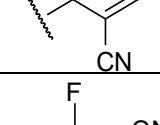
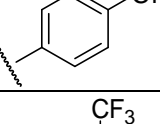
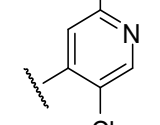
5      Етап      Е:      (3-[4-(5-Фтор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}азетидин-3-іл)ацетонітрил

Розчин 3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотинової кислоти (70,0 мг, 0,335 ммоль), {3-[4-(5-фтор-1-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-піперидин-4-іл азетидин-3-іл}ацетонітрилу•3[НCl] (207 мг, 0,335 ммоль), бензотриазол-1-ілокситріс(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфату (148 мг, 0,335 ммоль) і триетиламіну (0,234 мл, 1,68 ммоль) у метиленхлориді (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. До цієї суміші додавали трифтороцтову кислоту (2 мл, 20 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і концентрували. Залишок розчиняли в метанолі (2 мл) і етилендіаміні (0,5 мл, 7 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин суміш очищали ВЕРХ (спосіб В) для одержання 11,2 мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої білої речовини. Знайдено РХ/МС: 571,3 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,85 (ушир.с, 1Н), 8,65 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 8,23 (д, J=3,2 Гц, 1Н), 8,20 (с, 1Н), 7,89 (с, 1Н), 7,61 (с, 1Н), 6,85 (с, 1Н), 4,04 (м, 1Н), 3,72 (м, 2Н), 3,58 (м, 2Н), 3,53 (м, 2Н), 3,53 (м, 2Н), 3,40 (м, 1Н), 3,25 (м, 1Н), 3,06 (т, J=9,2 Гц, 1Н), 2,54 (м, 1Н), 1,75 (м, 1Н), 1,62 (м, 1Н), 1,26 (м, 1Н), 1,21 (м, 1Н).

Наступні Приклади були отримані відповідно до способів, що описані для Прикладу 314.



№ Прикладу	R	Сполука	РХ-МС (М+Н) <sup>+</sup>
315		5-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]ізофталонітрил	534,3
316		3-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]-5-фторбензонітрил	527,2
317		4-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]-3-фторбензонітрил	527,2
318		5-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]-2-фторбензонітрил	527,2

№ Прикладу	R	Сполука	PX-MC (M+H) <sup>+</sup>
319		{1-[1-(5-фторпіридин-2-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-3-[4-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	503,2
320		{1-[1-(3-фторізонікотиноїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	503,2
321		{1-[1-(3,5-дифторізонікотиноїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	521,2
322		{1-[1-(3-фтор-4-гідроксибензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	518,2
323		{1-[1-(2-фтор-4-гідроксибензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	518,2
324		2-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]терефталонітрил	534,3
325		4-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]-2-фторбензонітрил	527,2
326		{1-[1-[5-хлор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл]-3-[4-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	587,2
327		{1-[1-[4,4-дифторциклогексил)карбоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(5-фтор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил	526,3

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 316: δ 11,81 (ушир.с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,18 (д, J=3,00 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,88 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,61 (д, J=7,80 Гц, 1H), 7,56 (д, J=3,30 Гц, 1H), 6,81 (д, J=3,30 Гц, 1H), 3,97 (м, 1H), 3,68 (м, 2H), 3,52 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,27 (м, 1H), 3,11 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 2,43 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,56 (м, 1H), 1,20 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 317: δ 11,81 (ушир.с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,18 (д, J=3,30 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,93 (дд, J<sub>1</sub>=9,30 Гц, J<sub>2</sub>=1,20 Гц, 1H), 7,72 (дд, J<sub>1</sub>=7,80 Гц, J<sub>2</sub>=1,20 Гц, 1H), 7,56 (м, 2H), 6,80 (д, J=3,30 Гц, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,67 (м, 2H), 3,53 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,16 (м, 2H), 2,96 (м, 1H), 2,48 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,55 (м, 1H), 1,15 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 318: δ 11,81 (ушир.с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,18 (д, J=3,30 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,95 (дд, J<sub>1</sub>=6,30 Гц, J<sub>2</sub>=2,10 Гц, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,54 (м, 2H), 6,81 (м, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,68 (м, 2H), 3,52 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,01 (м, 3H), 2,45 (м, 1H), 1,64

(м, 2H), 1,20 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 319: δ 11,81 (ушир.с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,52 (д, J=2,70 Гц, 1H), 8,18 (д, J=3,60 Гц, 1H), 8,15 (д, J=1,80 Гц, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,58 (м, 2H), 6,81 (д, J=3,60 Гц, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,67 (м, 2H), 3,52 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,08 (м, 3H), 2,46 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,58 (м, 1H), 1,16 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 321: δ 11,86 (ушир.с, 1H), 8,65 (с, 2H), 8,59 (с, 1H), 8,23 (д, J=3,20 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=3,20 Гц, 1H), 6,86 (д, J=3,60 Гц, 1H), 4,07 (м, 1H), 3,72 (м, 2H), 3,58 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,42 (м, 1H), 3,28 (м, 1H), 3,10 (м, 1H), 2,54 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,64 (м, 1H), 1,20 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 322: δ 11,86 (ушир.с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,23 (д, J=3,60 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,00 Гц, 1H), 7,61 (д, J=3,20 Гц, 1H), 7,14 (дд, J<sub>1</sub>=11,60 Гц, J<sub>2</sub>=1,60 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,00 Гц, 1H), 6,92 (т, J=8,00 Гц, 1H), 6,86 (д, J=3,60 Гц, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,72 (м, 2H), 3,56 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,08 (м, 3H), 2,51 (м, 1H), 1,67 (м, 2H), 1,19 (м, 2H).

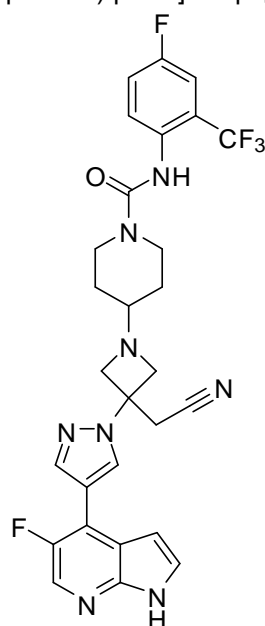
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 323: δ 11,82 (ушир.с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,18 (д, J=3,60 Гц, 1H), 8,15 (д, J=1,80 Гц, 1H), 7,56 (д, J=3,90 Гц, 1H), 7,09 (т, J=8,40 Гц, 1H), 6,81 (д, J=3,60 Гц, 1H), 6,54 (м, 2H), 4,00 (м, 1H), 3,66 (м, 2H), 3,51 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,35 (2H), 3,01 (м, 1H), 2,47 (м, 1H), 1,61 (м, 2H), 1,11 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 325: δ 11,81 (ушир.с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,18 (д, J=3,30 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,94 (т, J=6,90 Гц, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,34 (дд, J<sub>1</sub>=8,10 Гц, J<sub>2</sub>=1,20 Гц, 1H), 6,81 (м, 1H), 3,99 (м, 1H), 3,68 (м, 2H), 3,52 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,05 (м, 3H), 2,47 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,16 (м, 1H), 1,18 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 326: δ 11,82 (ушир.с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,18 (д, J=3,60 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,10 Гц, 1H), 8,06 (д, J=13,20 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,81 (д, J=3,30 Гц, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,68 (м, 2H), 3,50 (м, 4H), 3,19 (м, 2H), 2,94 (м, 1H), 2,48 (м, 1H), 1,67 (м, 2H), 1,20 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 327: δ 11,81 (ушир.с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,18 (д, J=3,30 Гц, 1H), 8,15 (д, J=1,80 Гц, 1H), 7,56 (д, J=3,30 Гц, 1H), 6,81 (д, J=3,60 Гц, 1H), 3,93 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,66 (м, 2H), 3,52 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,09 (м, 1H), 2,83 (м, 1H), 2,72 (м, 1H), 2,42 (м, 1H), 1,90 (м, 4H), 1,61 (м, 6H), 1,06 (м, 2H).

Приклад 328. 4-{3-(Ціанометил)-3-[4-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)феніл]піперидин-1-карбоксамід



До суміші {3-[4-(5-фтор-1-{2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-



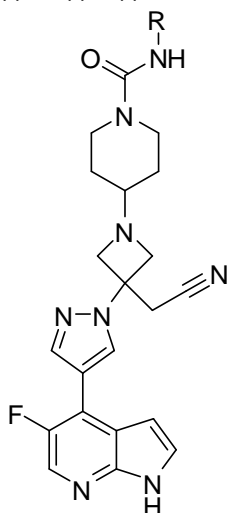
піразол-1-іл]-1-піперидин-4-азетидин-3-іл]ацетонітрилу•3[HCl] (70,0 мг, 0,113 ммоль) і триетиламіну (41,3 мкл, 0,296 ммоль) у ТГФ (4 мл) додавали 4-фтор-1-ізоціанато-2-(трифторметил)бензол (23,1 мг, 0,113 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і концентрували. Залишок розбавляли ацетонітрилом (2 мл) і водою (2 мл).

5 Суміш піддали очищенню ВЕРХ для одержання 34 мг (49 %) заданої проміжної сполуки. Знайдено РХ-МС: 715,3 (М+Н)<sup>+</sup>.

Очищену проміжну сполуку розчиняли в метиленхлориді (1 мл) і трифтороцтовій кислоті (1 мл, 10 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і концентрували. Залишок обробляли метанолом (1 мл) і етилендіаміном (0,2 мл, 3 ммоль).

10 Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і очищали ВЕРХ (спосіб В) для одержання вказаної в заголовку сполуки. Знайдено РХ-МС: 585,1 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,86 (ушир.с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,24 (д, J=3,30 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,40 Гц, 1H), 7,61 (т, J=3,30 Гц, 1H), 7,49 (м, 3H), 6,86 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,72 (м, 2H), 3,58 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,97 (м, 2H), 2,44 (м, 1H), 1,66 (м, 2H), 1,13 (м, 2H).

15 Наступні приклади були отримані відповідно до способів, описаних для Прикладу 328.



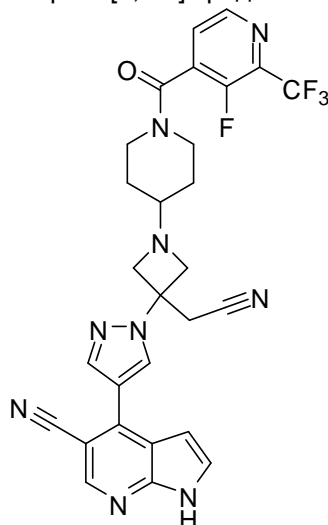
№ Прикладу	R	Сполука	РХ-МС (М+Н) <sup>+</sup>
329		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-1-карбоксамід	568,2
330		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[4-(трифторметил)піридин-3-іл]піперидин-1-карбоксамід	568,2
331		4-{3-(ціанометил)-3-[4-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[3-(трифторметил)піридин-4-іл]піперидин-1-карбоксамід	568,2

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 330: δ 11,82 (ушир.с, 1H), 8,60 (с, 2H), 8,49 (с, 1H), 8,23 (д, J=3,30 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,10 Гц, 1H), 7,68 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,61 (т, J=3,30 Гц, 1H), 6,86 (м, 1H), 3,84 (м, 2H), 3,72 (м, 2H), 3,58 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,01 (м, 2H), 2,49 (м, 1H), 1,68 (м, 2H), 1,15 (м, 2H).

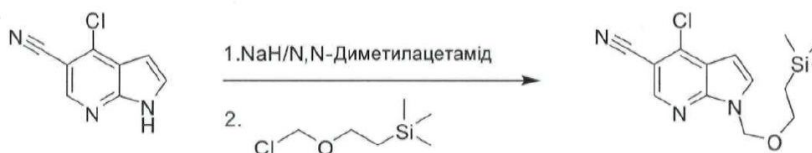
<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 331: δ 11,82 (ушир.с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,51 (д, J=5,70 Гц, 1H), 8,19 (д, J=3,60 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,10 Гц, 1H), 7,56 (т, J=3,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=5,70 Гц, 1H), 6,81 (дт, J<sub>1</sub>=3,30 Гц, J<sub>2</sub>=1,00 Гц, 1H), 3,77 (м, 2H), 3,68 (м, 2H), 3,53 (м, 2H),

3,49 (с, 2H), 3,00 (м, 2H), 2,42 (м, 1H), 1,64 (м, 2H), 1,13 (м, 2H).

Приклад 332. 4-[1-(3-(Ціанометил)-1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}азетидин-3-іл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил

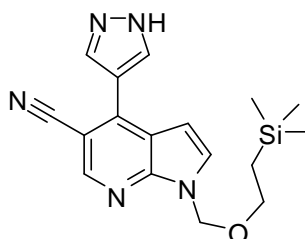


5      Етап А: 4-Хлор-5-ціано-1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1H-піроло[2,3-b]піридин



10      До суспензії гідриду натрію (1,8 г, 45,1 ммоль) в N, N-диметилацетаміді (10 мл) при -5 °С (баня з льоду і солі) повільно додавали темний розчин 4-хлор-5-ціано-піроло[2,3-d]піридину (6,0 г, 39 ммоль) в N, N-диметилацетаміді (10 мл). Колбу і краплинну лійку промивали N, N-Диметилацетамідом (5 мл). Відразу виділилася велика кількість газу. Суміш ставала злегка мутного помаранчевого кольору, її перемішували при 0 °С протягом 1 години до одержання світло-коричневої мутної суміші. До цієї суміші повільно [β-(триметилсиліл)етокси]метилхлорид (7,6 г, 45 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години і гасили додаванням 12 мл H<sub>2</sub>O. Після гасіння реакції додавали H<sub>2</sub>O (120 мл). Потім додавали МТБЕ (120 мл). Суміш перемішували протягом 10 хвилин. Відділяли органічний шар. Водний шар екстрагували ще однією порцією МТБЕ (120 мл). Органічні екстракти об'єднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували під зниженим тиском для одержання 10 г (95 %) неочищеного продукту, 4-хлор-5-ціано-1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1H-піроло[2,3-b]піридину у вигляді темної маслянистої речовини. РХ-МС: 308,1 (M+H)<sup>+</sup>. Неочищений продукт використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

20      Етап В: 4-(1H-Піразол-4-іл)-5-ціано-1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1H-піроло[2,3-b]піридин

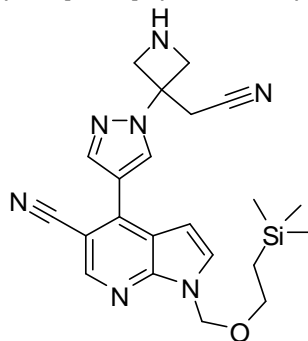


25      В 250 мл круглодонну колбу завантажували 4-хлор-5-ціано-1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1H-піроло[2,3-d]піридин (5,00 г, 17,6 ммоль), 1-бутанол (25,0 мл), 1-(1-етоксіетил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (7,06 г, 26,4 ммоль), воду (25,0 мл) і карбонат калію (6,17 г, 44,08 ммоль). Цей розчин дегазували 4 рази, щораз наповнюючи азотом. До розчину додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (2,071 г, 1,773 ммоль). Розчин дегазували 4 рази, щораз наповнюючи азотом, і перемішували при 100 °С протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували через шар

целіту і промивали целіт етилацетатом (42 мл). Фільтрат об'єднували і відділяли органічний шар. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували, випарювали під зниженим тиском для одержання маслянистого залишку, який очищали на комбінованій флеш-колонці для одержання 3,8 г (53 %) заданої проміжної сполуки. РХ-МС: 412,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Суміш 3,8 г отриманої вищезгаданої проміжної сполуки в 20 мл 2 н. водного розчину HCl і 20 мл  $\text{CHCl}_3$  перемішували при кімнатній температурі протягом вихідних днів. Органічний шар відділяли, а водний шар екстрагували EtOAc (3 × 50 мл). Об'єднані екстракти сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували, випарювали під зниженим тиском для одержання 2,9 г (97 %) 4-(1H-піразол-4-іл)-5-ціано-1-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-1H-піроло[2,3-b]піридину. РХ-МС: 340,2 (M+H)<sup>+</sup>.

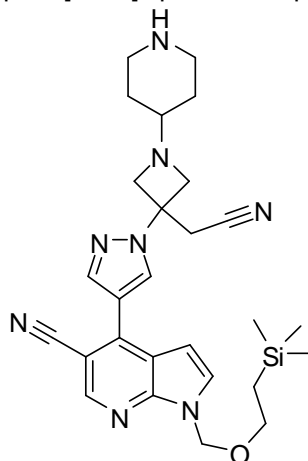
Етап С: 4-{1-[3-(Ціанометил)азетидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл}-1-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил•2[HCl]



До розчину 4-(1H-піразол-4-іл)-1-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрилу (2,26 г, 6,66 ммоль) і трет-бутил 3-(ціанометил)азетидин-1-карбоксилату (1,293 г, 6,66 ммоль) в ацетонітрилі (40 мл) додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,996 мл, 6,66 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували. У результаті очищення силікагелевою хроматографією (0-80 % EtOAc/гексани) одержували 2,20 г (62 %) проміжної сполуки, трет-бутил 3-(ціанометил)-3-[4-(5-ціано-1-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-карбоксилату у вигляді безбарвної маслянистої речовини. Знайдено РХ-МС: 534,3 (M+H)<sup>+</sup>.

До розчину отриманої вище маслянистої проміжної сполуки (2,20 г, 4,12 ммоль) у ТГФ (40 мл) додавали 4,0 М розчин хлороводню в 1,4-діоксані (70 мл, 280 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і концентрували для одержання 2,23 г (99,6 %) заданого продукту у вигляді жовтуватої твердої речовини. Знайдено РХ/МС: 434,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Етап D: 4-{1-[3-(Ціанометил)-1-піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}-1H-піразол-4-іл}-1-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил•3[HCl]



До суміші 4-{1-[3-(ціанометил)азетидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл}-1-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрилу•2[HCl] (2,0 г, 3,68 ммоль), трет-бутил 4-оксо-1-піперидинкарбоксилату (0,734 г, 3,68 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (3,21 мл, 18,4 ммоль) в ТГФ (70,0 мл) додавали триацетоксиборгідрид натрію (1,56 г, 7,37 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і гасили насиченим сольовим розчином. Отриманий розчин екстрагували EtOAc (2 рази). Об'єднані екстракти промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Після фільтрування і

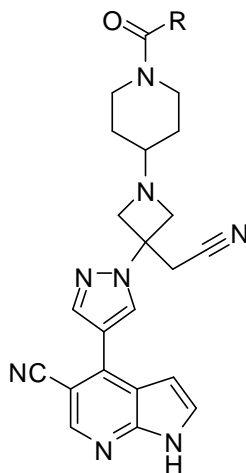
випарювання залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи 50-100 % EtOAc/гексани. Очищену проміжну сполуку розчиняли в ТГФ (30 мл). До цього розчину при 10 °C додавали 4,0 М розчин хлороводню в 1,4-діоксані (30,0 мл, 1,20 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і концентрували для одержання 2,01 г (87,2 %) заданого продукту у вигляді бруднувато-білої твердої речовини. Знайдено РХ/МС: 517,3 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,29 (с, 1Н), 8,88 (с, 1Н), 8,74 (с, 1Н), 8,37 (с, 1Н), 7,97 (д, 1Н), 6,97 (с, 1Н), 5,69 (с, 2Н), 5,94 (м, 2Н), 4,55 (м, 2Н), 3,73-3,56 (м, 2Н), 3,63 (т, 2Н), 3,52 (м, 2Н), 3,47-3,35 (м, 3Н), 2,81 (м, 2Н), 2,10 (м, 2Н), 1,75 (м, 2Н), 0,82 (т, 2Н), -0,11 (с, 9Н).

Етап Е: 4-[1-(3-(Ціанометил)-1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}азетидин-3-іл)-1Н-піразол-4-іл]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонітрил

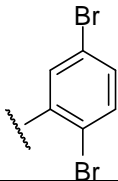
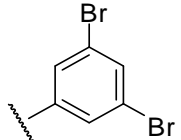
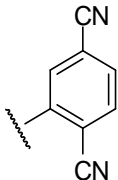
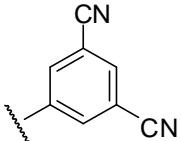
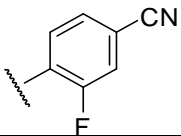
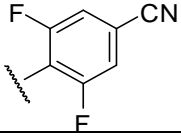
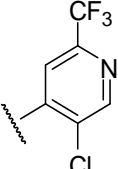
Суміш 3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотинової кислоти (70,0 мг, 0,335 ммоль), 4-{1-[3-(ціанометил)-1-піперидин-4-іл]-азетидин-3-іл}-1Н-піразол-4-іл]-1-{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонітрилу•3[НCl] (210 мг, 0,335 ммоль), бензотриазол-1-ілокситріс(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфату (149 мг, 0,335 ммоль) і триетиламіну (0,234 мл, 1,68 ммоль) у ДМФ (2,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли водою, потім екстрагували EtOAc (2 рази). Об'єднані екстракти промивали насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, водою, насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після фільтрування і випарювання залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи 0-10 % MeOH/EtOAc для одержання 143 мг проміжної сполуки. Знайдено РХ-МС: 708,1 (М+Н)<sup>+</sup>.

Очищену проміжну сполуку, згадану вище (143 мг), розчиняли в метиленхлориді (10 мл) і трифтороцтовій кислоті (10 мл, 100 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і концентрували. Залишок обробляли метанолом (10 мл) і етилендіаміном (5 мл, 70 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. У результаті очищення флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи 5-15 % MeOH/EtOAc, одержували 63 мг (55 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді бруднувато-білої твердої речовини. Знайдено РХ/МС: 578,2 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,34 (ушир.с, 1Н), 8,66 (с, 1Н), 8,60 (д, J=4,80 Гц, 1Н), 8,56 (с, 1Н), 8,19 (с, 1Н), 7,84 (т, J=4,80 Гц, 1Н), 7,68 (д, J=3,60 Гц, 1Н), 6,79 (д, J=3,60 Гц, 1Н), 4,01 (м, 1Н), 3,68 (м, 2Н), 3,54 (м, 2Н), 3,49 (м, 2Н), 3,36 (м, 1Н), 3,22 (м, 1Н), 3,03 (м, 1Н), 2,50 (м, 1Н), 1,69 (м, 1Н), 1,57 (м, 1Н), 1,16 (м, 2Н).

Наступні сполуки були отримані відповідно до способів, описаних для Прикладу 332.



№ Прикладу	R	Сполука	РХ-МС (М+Н) <sup>+</sup>
333		4-{1-[1-[1-(3-ціано-5-фторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-(ціанометил)азетидин-3-іл]-1Н-піразол-4-іл]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонітрил	534,2
334		4-{1-[1-[1-(4-ціано-3-фторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-(ціанометил)азетидин-3-іл]-1Н-піразол-4-іл]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонітрил	534,2

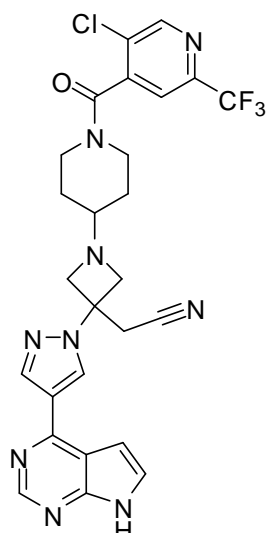
№ Прикладу	R	Сполука	PX-МС (M+H) <sup>+</sup>
335		4-(1-{3-(ціанометил)-1-[1-(2,5-дибромбензоїл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил	649,1
336		4-(1-{3-(ціанометил)-1-[1-(3,5-дибромбензоїл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил	649,1
337		2-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(5-ціано-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]терефталонітрил	541,2
338		5-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(5-ціано-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]ізофталонітрил	541,2
339		4-{1-[1-[1-(4-ціано-2-фторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-(ціанометил)азетидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил	534,2
340		4-{1-[1-[1-(4-ціано-2,6-дифторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-(ціанометил)азетидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил	552,1
341		4-{1-[1-[1-[5-хлор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл]-3-(ціанометил)азетидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил	594,2

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 339: δ 12,28 (ушир.с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,92 (дд, J<sub>1</sub>=9,30 Гц, J<sub>2</sub>=1,20 Гц, 1H), 7,72 (дд, J<sub>1</sub>=7,80 Гц, J<sub>2</sub>=1,20 Гц, 1H), 7,67 (д, J=3,90 Гц, 1H), 7,56 (т, J=7,20 Гц, 1H), 6,78 (д, J=3,60 Гц, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,67 (м, 2H), 3,54 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,21 (м, 2H), 2,96 (м, 1H), 2,49 (м, 1H), 1,63 (м, 2H), 1,18 (м, 2H).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 340: δ 8,66 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,89 (д, J=7,80 Гц, 1H), 7,67 (д, J=3,90 Гц, 1H), 6,78 (д, J=3,60 Гц, 1H), 4,01 (м, 1H), 3,71 (м, 2H), 3,57 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,38 (м, 2H), 3,03 (м, 1H), 2,46 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,55 (м, 1H), 1,14 (м, 2H).

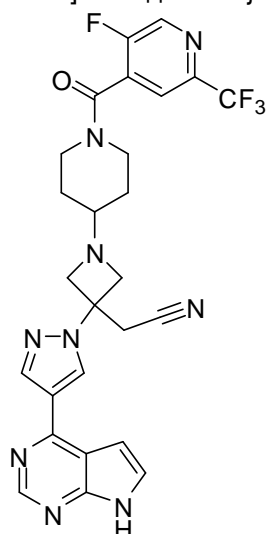
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) Прикладу 341: δ 12,26 (ушир.с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,06 (д, J=10,5 Гц, 1H), 7,67 (д, J=3,90 Гц, 1H), 6,79 (д, J=3,60 Гц, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,68 (м, 2H), 3,55 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,23 (м, 2H), 2,95 (м, 1H), 2,49 (м, 1H), 1,60 (м, 2H), 1,21 (м, 2H).

Приклад 342. {1-[1-[5-Хлор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрил



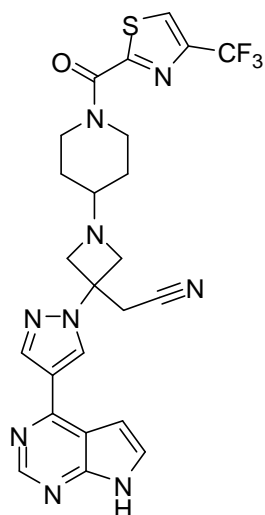
По реакції {1-піперидин-4-іл-3-[4-(7-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу тригідрохлориду з 5-хлор-2-трифторметилізонікотиною кислотою, яка виконана способом, описаним для Прикладу 1, з наступним очищенням ВЕРХ (спосіб В), одержували вказану в заголовку сполуку. РХ-МС: 570,2 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,08 (ушир.с, 1Н), 8,92 (, 1Н), 8,80 (с, 1Н), 8,67 (с, 1Н), 8,40 (с, 1Н), 8,11 (д, J=14,09 Гц, 1Н), 7,59 (д, J=3,30 Гц, 1Н), 7,04 (д, J=3,30 Гц, 1Н), 4,07 (м, 1Н), 3,73 (м, 2Н), 3,56 (м, 2Н), 3,52 (с, 2Н), 3,26 (м, 2Н), 2,98 (м, 1Н), 2,53 (м, 1Н), 1,69 (м, 2Н), 1,25 (м, 2Н).

Приклад 343. {1-{1-[5-Фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрил



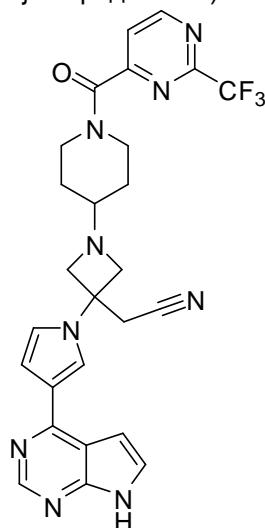
По реакції {1-піперидин-4-іл-3-[4-(7-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу тригідрохлориду з 5-фтор-2-трифторметилізонікотиною кислотою, яка виконана способом, описаним для Прикладу 1, з наступним очищенням ВЕРХ (спосіб В), одержували вказану в заголовку сполуку. РХ-МС: 554,2 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,08 (ушир.с, 1Н), 8,84 (с, 1Н), 8,76 (с, 1Н), 8,63 (с, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 8,09 (д, J=4,80 Гц, 1Н), 7,55 (д, J=3,60 Гц, 1Н), 7,00 (д, J=3,60 Гц, 1Н), 4,02 (м, 1Н), 3,69 (м, 2Н), 3,52 (м, 2Н), 3,49 (с, 2Н), 3,34 (м, 1Н), 3,20 (м, 1Н), 3,00 (м, 1Н), 2,49 (м, 1Н), 1,70 (м, 1Н), 1,57 (м, 1Н), 1,22 (м, 2Н).

Приклад 344. [3-[4-(7Н-Піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-(1-{4-(трифторметил)-1,3-тіазол-2-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



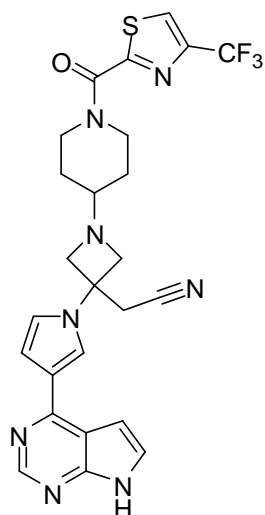
По реакції {1-піперидин-4-іл-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-  
d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу тригідрохлориду з 4-  
трифторметилтіазол-2-ілкарбоною кислотою, яка виконана способом, описаним для  
5 Прикладу 1, з наступним очищенням ВЕРХ (спосіб В), одержували вказану в заголовку сполуку.  
РХ-МС: 542,2 (М+Н)<sup>+</sup>.

Приклад 345. [3-[3-(7Н-Піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]-1-(1-{[2-  
(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)азетидин-3-іл}ацетонітрил



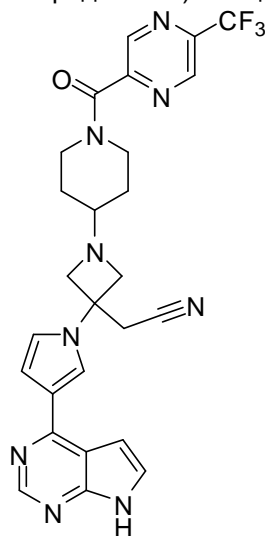
10 По реакції {1-піперидин-4-іл-3-[3-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-  
d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу тригідрохлориду з 2-  
трифторметилпіримідин-4-карбоною кислотою, яка виконана способом, описаним для  
Прикладу 261, з наступним очищенням ВЕРХ (спосіб В), одержували вказану в заголовку  
15 сполуку. РХ-МС: 536,2 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,93 (ушир.с, 1Н), 9,18 (д, 1Н),  
8,59 (с, 1Н), 7,95 (д, 1Н), 7,79 (с, 1Н), 7,48 (д, 1Н), 7,05 (д, 1Н), 6,91 (д, 2Н), 4,00 (м, 1Н), 3,55 (д,  
2Н), 3,40 (д, 2Н), 3,35 (м, 1Н), 3,30 (с, 2Н), 3,23 (м, 2Н), 3,11 (м, 1Н), 2,58 (м, 1Н), 1,80-1,52 (м,  
2Н), 1,22 (м, 2Н).

Приклад 346. [3-[3-(7Н-Піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]-1-(1-{[4-(трифторметил)-  
1,3-тіазол-2-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)азетидин-3-іл}ацетонітрил



По реакції {1-піперидин-4-іл-3-[3-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-  
d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу тригідрохлориду з 4-  
трифторметилтіазол-2-ілкарбоною кислотою, що виконана способом, описаним для Прикладу  
5 261, з наступним очищенням ВЕРХ (спосіб В), одержували вказану в заголовку сполуку. РХ-МС:  
541,2 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,92 (ушир.с, 1Н), 8,75 (с, 1Н), 8,57 (с, 1Н), 7,78 (с,  
1Н), 7,43 (д, 2Н), 7,02 (с, 1Н), 6,90 (с, 1Н), 4,45 (м, 1Н), 3,95 (м, 1Н), 3,70 (м, 1Н), 3,55 (д, 2Н),  
3,45 (д, 2Н), 3,37 (с, 2Н), 3,20 (м, 2Н), 1,80-1,60 (м, 2Н), 1,25 (м, 2Н).

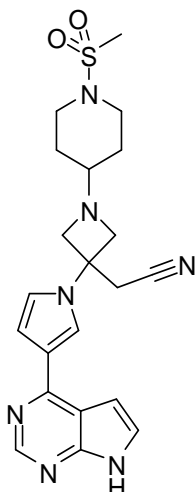
Приклад 347. [3-[3-(7Н-Піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]-1-(1-{[5-  
10 (трифторметил)піразин-2-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



По реакції {1-піперидин-4-іл-3-[3-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-  
d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу тригідрохлориду з 5-  
трифторметилпіразин-2-ілкарбоною кислотою, яка виконана способом, описаним у Прикладі  
15 261, з наступним очищенням ВЕРХ (спосіб В), одержували вказану в заголовку сполуку. РХ-МС:  
536,1 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,99 (ушир.с, 1Н), 9,23 (с, 1Н), 9,07 (с, 1Н), 8,62 (с,  
1Н), 7,84 (с, 1Н), 7,55 (д, 1Н), 7,11 (с, 1Н), 6,98 (д, 2Н), 4,12 (м, 1Н), 3,65 (д, 2Н), 3,55 (д, 2Н), 3,41  
(м, 1Н), 3,31 (с, 2Н), 3,15 (м, 2Н), 2,60 (м, 1Н), 1,90-1,60 (м, 2Н), 1,30 (м, 2Н).

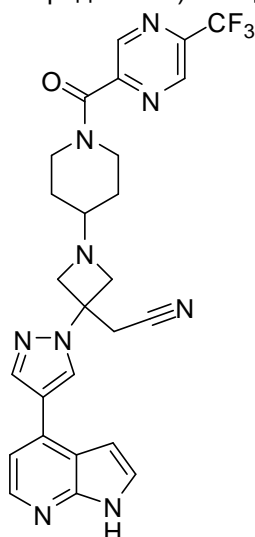
Приклад 348. {1-{1-(Метилсульфоніл)піперидин-4-іл}-3-[3-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-  
20 пірол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил





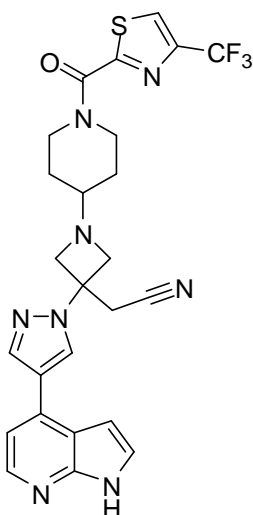
По реакції {1-піперидин-4-іл-3-[3-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-  
d]піримідин-4-іл)-1Н-пірол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу тригідрохлориду з  
метансульфонілхлоридом, що виконана способом, описаним у Прикладі 246, з наступним  
очищенням ВЕРХ (спосіб В), одержували вказану в заголовку сполуку. LC-MS: 440,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H  
ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,91 (ушир.с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,01 (д,  
1H), 6,88 (д, 2H), 3,52 (д, 2H), 3,47 (д, 2H), 3,30 (м, 2H), 3,27 (с, 2H), 2,80 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,27  
(м, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,23 (м, 2H).

Приклад 349. [3-[4-(1Н-Піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-(1-{[5-  
(трифторметил)піразин-2-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



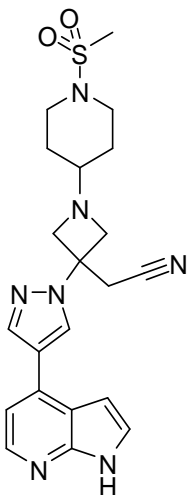
По реакції {1-піперидин-4-іл-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-  
d]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу тригідрохлориду з 5-  
трифторметилпіразин-2-карбоною кислотою, яка виконана способом, описаним у Прикладі  
294, з наступним очищенням ВЕРХ (спосіб В), одержували вказану в заголовку сполуку. РХ-МС:  
536,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,07 (ушир.с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,68 (с,  
2H), 8,41 (с, 2H), 7,61 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 4,55 (м, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,75 (дд, 2H), 3,59 (дд, 2H),  
3,55 (м, 2H), 3,32 (с, 2H), 3,30 (м, 1H), 1,80 (м, 2H), 1,30 (м, 2H).

Приклад 350. [3-[4-(1Н-Піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-(1-{[4-(трифторметил)-  
1,3-тіазол-2-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



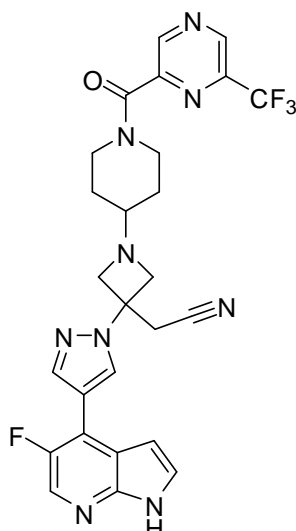
По реакції {1-піперидин-4-іл-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-  
d]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу тригідрохлориду з 4-  
трифторметилтіазол-2-карбоною кислотою, описану у Прикладі 294, з наступним очищенням  
5 ВЕРХ (спосіб В), одержували вказану в заголовку сполуку. РХ-МС: 541,2 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300  
МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,01 (ушир.с, 1Н), 9,09 (с, 1Н), 8,99 (с, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 8,48 (д, 1Н), 7,82 (дд,  
1Н), 7,62 (д, 1Н), 7,16 (д, 1Н), 4,85 (м, 1Н), 4,35 (м, 1Н), 4,05 (д, 2Н), 4,03 (м, 1Н), 3,90 (д, 1Н),  
3,80 (м, 1Н), 3,62 (с, 2Н), 3,58 (м, 1Н), 2,90 (м, 1Н), 2,08 (м, 2Н), 1,62 (м, 2Н).

Приклад 351. {1-{1-(Метилсульфоніл)піперидин-4-іл}-3-[4-(1Н-піроло[2,3-  
10 піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



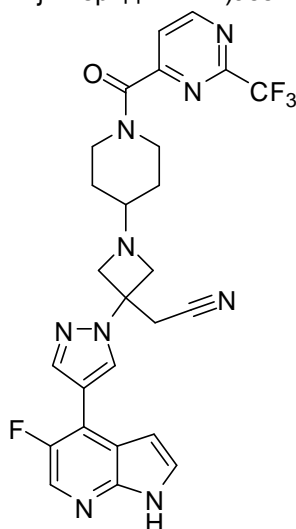
По реакції {1-піперидин-4-іл-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-  
d]піридин-4-іл)-1  
15 піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу тригідрохлориду з  
метансульфонілхлоридом, що виконана способом, описаним у Прикладі 246, з наступним  
очищенням ВЕРХ (спосіб В), одержували вказану в заголовку сполуку. РХ-МС: 440,1 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н  
ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,91 (ушир.с, 1Н), 8,55 (с, 1Н), 7,76 (с, 1Н), 7,43 (д, 1Н), 7,01 (д,  
1Н), 6,88 (д, 2Н), 3,52 (д, 2Н), 3,47 (д, 2Н), 3,30 (м, 2Н), 3,27 (с, 2Н), 2,80 (м, 2Н), 2,75 (с, 3Н), 2,27  
(м, 1Н), 1,65 (м, 2Н), 1,23 (м, 2Н).

Приклад 352. [3-[4-(5-Фтор-1Н-піроло[2,3-  
20 піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-(1-{[6-  
(трифторметил)піразин-2-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)азетидин-3-іл}ацетонітрил



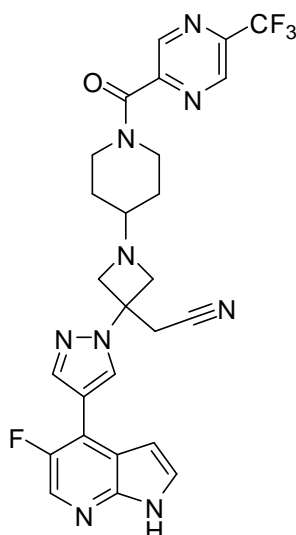
По реакції {3-[4-(5-фтор-1-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-піперидин-4-іл азетидин-3-іл}ацетонітрилу•3[НCl] з 6-трифторметилпіразин-2-карбоною кислотою, яка виконана способом, описаним у Прикладі 314, з наступним очищенням ВЕРХ (спосіб В), одержували вказану в заголовку сполуку. РХ-МС: 554,1 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,11 (ушир.с, 1H), 9,23 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 6,82 (д, 1H), 4,03 (м, 1H), 3,68 (д, 2H), 3,55 (д, 2H), 3,45 (м, 1H), 3,26 (с, 2H), 3,24 (м, 1H), 3,11 (м, 1H), 2,55 (м, 1H), 1,80-1,57 (м, 2H), 1,25 (м, 2H).

Приклад 353. [3-[4-(5-Фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-(1-{2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбоніл)піперидин-4-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



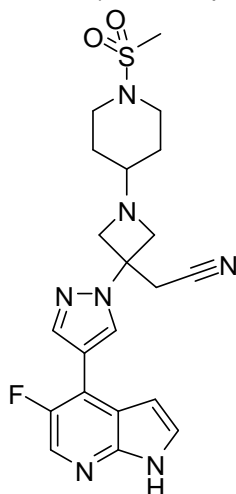
По реакції {3-[4-(5-фтор-1-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-піперидин-4-іл азетидин-3-іл}ацетонітрилу•3[НCl] з 2-трифторметилпіримідин-4-карбоною кислотою, яка виконана способом, описаним у Прикладі 314, з наступним очищенням ВЕРХ (спосіб В), одержували вказану в заголовку сполуку. РХ-МС: 554,1 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,83 (ушир.с, 1H), 9,15 (д, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 6,82 (д, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,70 (д, 2H), 3,55 (д, 2H), 3,45 (м, 1H), 3,40 (с, 2H), 3,15 (м, 1H), 3,08 (м, 1H), 2,52 (м, 1H), 1,80-1,52 (м, 2H), 1,23 (м, 2H).

Приклад 354. [3-[4-(5-Фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-(1-{5-(трифторметил)піразин-2-іл}карбоніл)піперидин-4-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



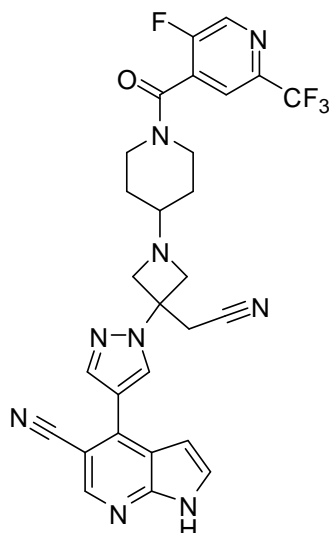
По реакції {3-[4-(5-фтор-1-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-піперидин-4-іл азетидин-3-іл}ацетонітрилу•3[НCl] з 5-трифторметилпіразин-2-карбоною кислотою, що виконана способом, описаним у Прикладі 314, з наступним очищенням ВЕРХ (спосіб В), одержували вказану в заголовку сполуку. РХ-МС: 554,1 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,82 (ушир.с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,20 (д, 2H), 7,59 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,70 (д, 2H), 3,55 (д, 2H), 3,45 (м, 1H), 3,35 (с, 2H), 3,15 (м, 2H), 2,59 (м, 1H), 1,80-1,55 (м, 2H), 1,22 (м, 2H).

Приклад 355. (3-[4-(5-Фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



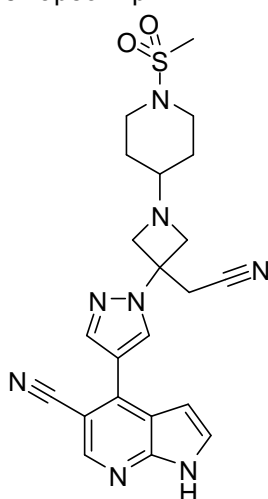
По реакції {3-[4-(5-фтор-1-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-піперидин-4-іл азетидин-3-іл}ацетонітрилу•3[НCl] з метансульфонілхлоридом, що виконана способом, описаним у Прикладі 246, з наступним очищенням ВЕРХ (спосіб В), одержували вказану в заголовку сполуку. РХ-МС: 458,1 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,87 (ушир.с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,23 (д, J=3,60 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,10 Гц, 1H), 7,61 (д, J=3,60 Гц, 1H), 6,86 (д, J=3,30 Гц, 1H), 3,71 (м, 2H), 3,57 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,36 (м, 2H), 2,86 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,37 (м, 1H), 1,73 (м, 2H), 1,30 (м, 2H).

Приклад 356. 4-[1-(3-(Ціанометил)-1-{1-[5-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}азетидин-3-іл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрил



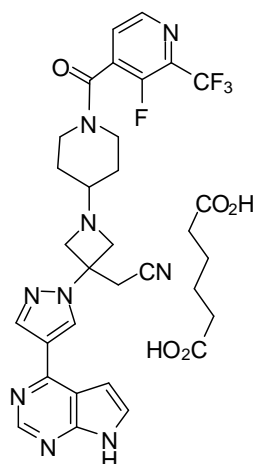
По реакції 4-{1-[3-(ціанометил)-1-піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}-1Н-піразол-4-іл}-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонітрилу•3[НCl] з 5-фтор-2-трифторметилізоніотиною кислотою, яка виконана способом, описаним у Прикладі 332, з наступним очищенням ВЕРХ (спосіб В), одержували вказану в заголовку сполуку. РХ-МС: 578,2 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,84 (с, 1Н), 8,67 (с, 1Н), 8,55 (с, 1Н), 8,19 (с, 1Н), 8,09 (д, J=4,80 Гц, 1Н), 7,68 (д, J=3,60 Гц, 1Н), 6,79 (д, J=3,60 Гц, 1Н), 3,99 (м, 1Н), 3,69 (м, 2Н), 3,54 (м, 2Н), 3,49 (с, 2Н), 3,42 (м, 2Н), 3,00 (м, 1Н), 2,51 (м, 1Н), 1,69 (м, 1Н), 1,57 (м, 1Н), 1,20 (м, 2Н).

Приклад 357. 4-{1-[3-(Ціанометил)-1-піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}-1Н-піразол-4-іл}-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонітрил



По реакції 4-{1-[3-(ціанометил)-1-піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}-1Н-піразол-4-іл}-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбонітрилу•3[НCl] з метансульфонілхлоридом, яка виконана способом, описаним у Прикладі 246, з наступним очищенням ВЕРХ (спосіб В), одержували вказану в заголовку сполуку. РХ-МС: 465,1 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,28 (ушир.с, 1Н), 8,66 (с, 1Н), 8,55 (с, 1Н), 8,20 (с, 1Н), 7,68 (д, J=3,60 Гц, 1Н), 6,79 (д, J=3,90 Гц, 1Н), 3,67 (м, 2Н), 3,53 (м, 2Н), 3,50 (с, 2Н), 3,31 (м, 2Н), 2,81 (м, 2Н), 2,78 (с, 3Н), 2,35 (м, 1Н), 1,68 (м, 2Н), 1,26 (м, 2Н).

Приклад 358. {1-[1-[3-Фтор-2-(трифторметил)ізоніотиноіл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу адипінокіснотна сіль



Скринінг: Вільна основа 1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотинойл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил (Приклад 1) є аморфною речовиною. Відбірне дослідження солі виконували з використанням фармацевтично прийнятних кислот для утворення кристалічних солей Прикладу 1. Адипінову кислоту визначили для одержання кристалічної солі адипінової кислоти Прикладу 1. Для оптимізації була вибрана спочатку отримана тверда форма (Форма I) солі адипінової кислоти Прикладу 1 з температурою плавлення 178 °С. Ця форма є кристалічною формою, що підтверджується рентгенівською порошковою дифрактометриєю (XRPD), диференціальною скануючою калориметрією (DSC) і термогравіметричним аналізом (ТГА). Установили, що стехіометрія цієї солі становить 1:1 (вільної основи до адипінової кислоти) по <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопії і елементному аналізі.

Поліморфне відбірне дослідження виконували на адипінатній солі Прикладу 1. Дослідження фазової рівноваги виконували суспендуванням кристалів Форми I у різних розчинниках (MeCN, CHCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, МІБК, МЕК, ацетон, толуол, гексан, гептан, ТГФ, МТБЕ, EtOH, i-PrOH, n-BuOH, EtOAc, i-PrOAc) при 25 °С або 50 °С. При 25 °С всі досліджені розчинники дали однакову кристалічну Форму I після суспендування. При 50 °С спостерігалися ті ж результати, за винятком етанолу. Діаграма XRPD твердої речовини, отриманої з етанольної суспензії, показала наявність вільної основи, що може бути пояснено простою дисоціацією солі. Результати досліджень фазової рівноваги дозволяють припустити, що Форма I є стійкою кристалічною формою. Крім того, багаторазові партії (об'ємом від грама до кілограма) адипінокислої солі Прикладу 1, що отримані на сьогоднішній день, установлені як партії однієї і тієї ж кристалічної форми (Форми I). Для запуску утворення Форми I при кристалізації використовувалися затравки. Однак також спостерігалось, що Форма I була отримана навіть при кристалізації без затравки.

Одержання: Адипінову кислоту (790 г, 5,406 моль) розчиняли в метанолі (29 л) при 16 °С. 2-(3-(4-(7H-Піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-1-(1-(3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотинойл)піперидин-4-іл)азетидин-3-іл)ацетонітрил, вільну основу (2,85 кг, 5,149 моль) додавали до розчину адипінової кислоти в метанолі при 16 °С. Реакційну суміш нагрівали з дефлегматором протягом 2 годин. Отриману реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і видаляли розчинник дистиляцією під зниженим тиском для одержання неочищеної солі адипінової кислоти. Неочищену сіль адипінової кислоти розчиняли в ацетоні (14 л) при кімнатній температурі. До розчину неочищеної солі адипінової кислоти в ацетоні додавали н-гептан (20 л) протягом 2 годин при 18 °С для осадження солі. Отриману суспензію перемішували при 18 °С протягом 1 години. Сіль виділяли фільтрацією. Вологий осад на фільтрі промивали н-гептаном (6 л). Продукт сушили на фільтрувальній лійці під усмоктуванням протягом 18 годин для одержання неочищеної солі адипінової кислоти 2-(3-(4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)-1-(1-(3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотинойл)піперидин-4-іл)азетидин-3-іл)ацетонітрилу (3,572 кг, 5,105 моль, вихід 99,2 %) у вигляді білої кристалічної речовини.

Неочищену сіль адипінової кислоти можна додатково очищали перекристалізацією. Неочищену сіль адипінової кислоти (3,378 кг, 4,828 моль) суспендували в ацетоні (24 л) при кімнатній температурі. Отриману суспензію нагрівали до 55 °С і перемішували при 50-60 °С для одержання прозорого розчину. Розчин фільтрували через прохідний фільтр для видалення твердих частинок. До розчину додавали н-гептан (24 л) при 55 °С протягом 2 годин для осадження солі. Після завершення додавання н-гептану завись охолоджували до 30 °С протягом 3 годин. Чисту сіль адипінової кислоти виділили фільтрацією. Вологий осад на фільтрі

промивали сумішшю н-гептану і ацетону (2:1, об./об., 6,8 л). Продукт сушили на фільтрувальній лійці під усмоктуванням протягом 15 годин і додатково сушили у вакуумній печі при 55 °C протягом 42 годин для одержання чистої солі адипінової кислоти 2-(3-(4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл)-1-(1-(3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотинііл)піперидин-4-іл)азетидин-3-іл)ацетонітрилу (3,116 кг, вихід 92,2 %) у вигляді білої кристалічної речовини.

Для солі адипінової кислоти: Т. пл. 178 °C; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,14 (с, 1H), 12,02 (ушир.с, 2H), 8,81 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,66 (д, J=4,7 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,90 (дд, J=4,7, 4,7, 1H), 7,60 (дд, J=2,3, 3,5 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=1,8, 3,6 Гц, 1H), 4,08 (м, 1H), 3,74 (м, 2H), 3,57 (м, 2H), 3,55 (м, 2H), 3,39 (м, 1H), 3,25 (м, 1H), 3,07 (м, 1H), 2,56 (м, 1H), 2,19 (м, 4H), 1,77 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,48 (м, 4H), 1,36-1,12 (м, 2H); <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 174,4, 160,3, 152,2 (<sup>1</sup>J<sub>CF</sub>=265,7 Гц), 152,2, 150,9, 149,6, 146,3 (<sup>4</sup>J<sub>CF</sub>=5,8 Гц), 139,5, 135,0 (<sup>2</sup>J<sub>CF</sub>=17,3 Гц), 134,5 (<sup>2</sup>J<sub>CF</sub>=35,3, 11,9 Гц), 129,2, 127,6, 126,8, 121,7, 120,6 (<sup>1</sup>J<sub>CF</sub>=274,0 Гц, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub>=4,8 Гц), 117,4, 113,0, 100,0, 61,4, 60,5, 57,0, 44,2, 33,4, 28,6, 27,9, 27,2, 24,0; <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ -64,54 (д, J=15,8 Гц, 3F), -129,34 (м, 1F); Аналітичні значення, розраховані для: C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>F<sub>4</sub>N<sub>9</sub>O<sub>5</sub>: C, 54,93; H, 4,75; F, 10,86; N, 18,02; знайдені: C, 54,68; H, 4,56; F, 10,94; N, 17,90. РХМС, розраховано для C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>4</sub>N<sub>9</sub>O (M+H)<sup>+</sup> для вільної основи: m/z 554,2; знайдено: 554,2.

Обернено-фазовою ВЕРХ визначили хімічну чистоту, що складає 99,57 % площі; термограма DSC виявила одну основну ендотермічну подію з початком піка при 175,9°, що приблизно пов'язане із плавленням сполуки з піком при 177,9° (дивися Фігуру 1). DSC сканували від вихідної температури 30°C до кінцевої температури 280°C при швидкості нагрівання 10°C/хв. Термограма ТГА показала невелику втрату ваги 0,29 %, спостережувану від 20°C до 100°C, і істотну втрату ваги 62 %, що спостерігалася при подальшому нагріванні від 100°C до 600°C (дивися Фігуру 2). Термограма ТГА була отримана при нагріванні зразка від 20° C до 600°C при швидкості нагрівання 20°C/хв. Діаграма XRPD демонструє кристалічну природу солі адипінової кислоти (дивися Фігуру 3). Дані DSC, ТГА і XRPD узгоджувалися з даними Форми І.

Параметри DSC: Прилад диференціальної скануючої калориметрії (DSC) Mettler Toledo, модель № 822; алюмінієва кювета для зразків (40 мкл); загальні умови: 30-280 °C при 10 °C /хв.

Параметри ТГА: Прилад ТА, модель № Q500. Загальні вихідні умови способу: зміна при швидкості 20 °C /хв. до 600 °C.

Умови XRPD: Прилад - рентгенівський порошковий дифрактометр (XRPD) Rigaku MiniFlex; рентгенівське випромінювання від міді Cu при 1,054056Å з фільтром K<sub>β</sub>; порошок зразка диспергували на тримачі зразків нульового фону; загальні умови вимірювання:

Початковий кут - 3

Кут зупинки - 45

Відбір зразків - 0,02

Швидкість сканування - 2

Таблиця 1

Дані XRPD

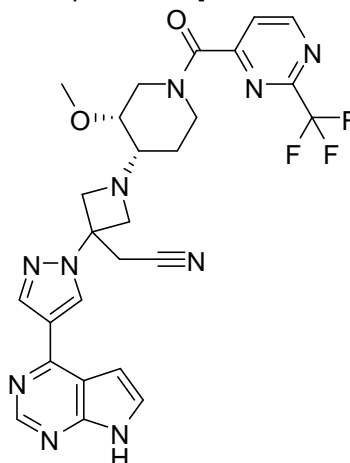
2-Тета (°)	d(Å)	Фон	Висота	Н%	Площа	А%	Повна ширина кривої на рівні напів-максимуму (FWHM)
3,84	22,9919	7	341	24,4	19142	100	0,955
6,92	12,7638	169	461	33	6796	35,5	0,25
8,78	10,0638	164	52	3,7	1571	8,2	0,513
9,28	9,5227	161	47	3,4	760	4	0,275
10,4	8,4994	203	1399	100	15230	79,6	0,185
10,981	8,0506	208	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

Таблиця 1

## Дані XRPD

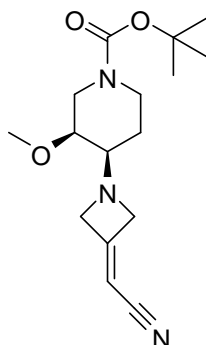
2-Тета (°)	d(Å)	Фон	Висота	Н%	Площа	А%	Повна ширина кривої на рівні напів-максимуму (FWHM)
19,861	4,4668	240	361	25,8	5072	26,5	0,239
20,98	4,2309	261	547	39,1	11823	61,8	0,368
22,12	4,0153	267	273	19,5	6037	31,5	0,377
22,46	3,9553	280	414	29,6	8893	46,5	0,365
23,28	3,8178	300	546	39	10395	54,3	0,324
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

Приклад 359. цис-{1-[(3-Метокси-1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрил



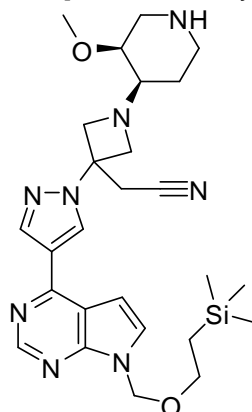
5      Етап 1. трет-Бутил цис-4-[3-(ціанометил)азетидин-1-іл]-3-метоксипіперидин-1-карбоксилат





До розчину трет-бутил 3-(ціанометилена)азетидин-1-карбоксилату (3,0 г, 15 ммоль) у тетрагідрофурані (8 мл) додавали 4,0 М розчин хлороводню в 1, 4-діоксані (10 мл, 40 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом двох годин реакційну суміш концентрували під зниженим тиском. Залишок розчиняли в тетрагідрофурані (20 мл) і додавали трет-бутил 3-метоксі-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (3,58 г, 15,62 ммоль) і триетиламін (3,126 г, 30,89 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хвилин додавали триацетоксиборгідрид натрію (8,184 г, 38,61 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Отриманий розчин промивали водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і EtOAc. Органічний шар відділяли і промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. У результаті комбінованого флеш-очищення (20-100 % EtOAc у гексанах) одержували 2,8 г (вихід 60 %) заданого продукту. Знайдено РХ/МС: 308,1 (М-56)<sup>+</sup>.

Етап 2. цис-{1-[3-Метоксипіперидин-4-іл]-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



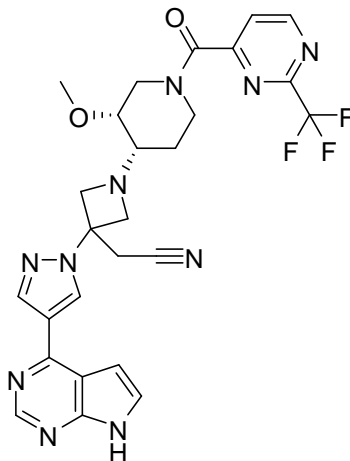
До розчину 4-(1Н-піразол-4-іл)-7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (0,256 г, 0,812 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали трет-бутил цис-4-[3-(ціанометилена)азетидин-1-іл]-3-метоксипіперидин-1-карбоксилат (0,20 г, 0,68 ммоль) і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,152 мл, 1,02 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5 хвилин реакційна суміш ставала прозорим розчином. Перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом ночі. Дані РХ-МС показали, що реакція завершена. Розчин концентрували під зниженим тиском і додавали етилацетат. Отриманий розчин промивали 1 н.  $\text{HCl}$  і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. У результаті очищення силікагелевою хроматографією (20-100 % EtOAc/гексани) одержували маслянистий продукт. Цей продукт розчиняли в ТГФ (5 мл). До нього додавали 4 н.  $\text{HCl}$  у діоксані (5 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин розчин концентрували під зниженим тиском для одержання 0,30 г (86 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. LCMS: 511,1 (М+1)<sup>+</sup>.

Етап 3. цис-{1-{(3-Метокси-1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил

В 20 мл пробірку вміщували 3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотинову кислоту (18,67 мг, 0,0893 ммоль) у ДМФ (3 мл), {1-[цис-3-метоксипіперидин-4-іл]-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил (50,17 мг, 0,098 ммоль), бензотриазол-1-ілокситріс(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (59,25 мг, 0,134 ммоль) і триетиламін (0,037 мл, 0,268 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і очищали препаративною РХМС для одержання 20 мг заданої проміжної сполуки у вигляді твердої білої речовини. Цю тверду білу речовину розчиняли в метиленхлориді (1 мл) і додавали трифтороцтову кислоту (1 мл). Після перемішування при кімнатній температурі

протягом однієї години розчин концентрували. Залишок розчиняли в метанолі (2 мл) і додавали етилендіамін (0,1 г, 2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин. У результаті очищення препаративною РХМС (рН=10, спосіб С) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді білого порошку. РХМС: 584,3 (М+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 12,93 (с, 1Н), 9,60 (д, J=2 Гц, 1Н), 9,48 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 9,46 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 9,21 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 8,64 (с, 1Н), 8,40 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 7,85 (д, J=3,2 Гц, 1Н), 4,81 (м, 1Н), 4,60 (м, 1Н), 4,55 (м, 1Н), 4,40 (м, 4Н), 4,28 (м, 1Н), 4,10 (м, 1Н), 3,95 (м, 1Н), 3,90 (с, 3Н), 3,56 (м, 1Н), 2,40 (м, 2Н), 2,25 (м, 1Н).

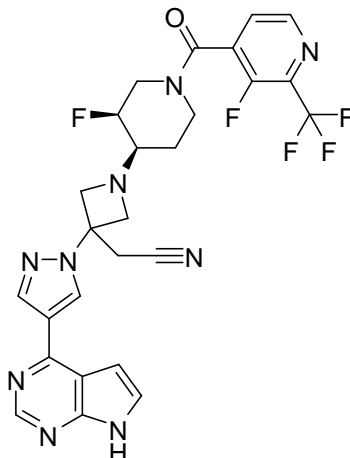
Приклад 360. {1-(цис-3-Метокси-1-[[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



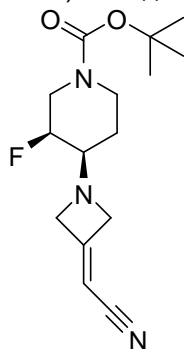
В 20 мл пробірку вміщували {1-[цис-3-метоксипіперидин-4-іл]-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил (660 мг, 1,3 ммоль) в ДМФ (10 мл), 2-(трифторметил)піримідин-4-карбонову кислоту (270 мг, 1,4 ммоль), бензотриазол-1-ілокситріс(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (610 мг, 1,4 ммоль) і триетиламін (0,48 мл, 3,4 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і очищали комбінованою флеш-хроматографією, використовуючи 5 % метанол (MeOH)/50 % EtOAc/гексани для одержання 400 мг заданої проміжної сполуки у вигляді твердої білої речовини. Знайдено РХ/МС: 697,2 (М+1)<sup>+</sup>.

Отриманий вищезгаданий залишок розчиняли в метиленхлориді (2 мл) і додавали трифтороцтову кислоту (2 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом однієї години розчин концентрували. Залишок розчиняли в метанолі (5 мл) і додавали етилендіамін (0,4 г, 7 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин. У результаті очищення препаративною РХМС (рН=10, спосіб С) одержували 210 мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. Знайдено РХМС: 567,2 (М+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 12,93 (с, 1Н), 10,00 (дд, J=5,6 & 5,2 Гц, 1Н), 9,60 (с, 1Н), 9,48 (с, 1Н), 9,21 (с, 1Н), 8,73 (дд, J=5,6 & 5,6 Гц, 1Н), 8,40 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 7,85 (д, J=3,2 Гц, 1Н), 4,78 (м, 1Н), 4,60 (м, 1Н), 4,56 (м, 1Н), 4,40 (м, 4Н), 4,25 (м, 1Н), 4,08 (м, 1Н), 3,95 (м, 1Н), 3,90 (с, 3Н), 3,60 (м, 1Н), 2,40 (м, 2Н), 2,25 (м, 1Н).

Приклад 361. {1-{цис-3-Фтор-1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил

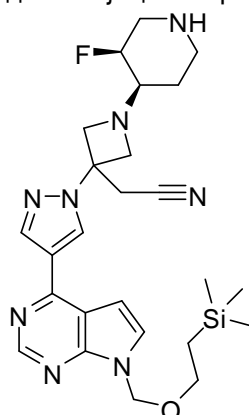


Етап 1. трет-Бутил цис-4-[3-(ціанометилен)азетидин-1-іл]-3-фторпіперидин-1-карбоксилат



До розчину трет-бутил 3-(ціанометилен)азетидин-1-карбоксилату (3,0 г, 15 ммоль) в тетрагідрофурани (8 мл) додавали 4,0 М розчин хлороводню в 1,4-діоксани (10 мл, 40 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом двох годин розчин концентрували під зниженим тиском. Залишок розчиняли в тетрагідрофурани (20 мл). До нього додавали трет-бутил 3-фтор-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (3,392 г, 15,62 ммоль) і триетиламін (3,126 г, 30,89 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хвилин додавали триацетоксиборгідрид натрію (8,184 г, 38,61 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і розбавляли водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  і EtOAc. Органічний шар відділяли і промивали насиченим сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під зниженим тиском. У результаті комбінованого флеш-очищення (20-100 % EtOAc у гексанах) одержували 0,5 г (вихід 66 %) заданого продукту. Знайдено  $\text{PX/MS}$ : 240,1 ( $\text{M}-56$ )<sup>+</sup>.

Етап 2. {1-[цис-3-Фторпіперидин-4-іл]-3-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



До розчину трет-бутил цис-4-[3-(ціанометилен)азетидин-1-іл]-3-фторпіперидин-1-карбоксилату (0,24 г, 0,81 ммоль) і 4-(1Н-піразол-4-іл)-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (0,31 г, 0,98 ммоль) в ацетонітрилі (8 мл) через шприц додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,15 г, 0,98 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин і концентрували. У результаті очищення комбінованої флеш-хроматографією, використовуючи як елюент 40-100 % EtOAc/гексани, одержували 0,30 г (вихід 61 %) заданої сполуки у вигляді твердої речовини. Знайдено  $\text{PXMS}$ : 611,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

Отриману вищезгадану тверду речовину розчиняли в тетрагідрофурани (4 мл). До неї додавали розчин 4,0 М  $\text{HCl}$  у діоксани (4 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і концентрували для одержання вказаної в заголовку сполуки.  $\text{PXMS}$ : 511,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

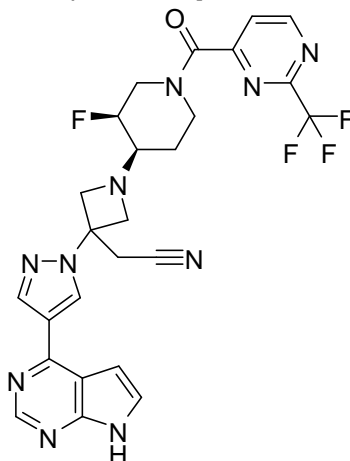
Етап 3. {1-[цис-3-Фтор-1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил

В 20 мл пробірку вміщували {1-[цис-3-фторпіперидин-4-іл]-3-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил (200 мг, 0,4 ммоль) в ДМФ (3 мл), 3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотинову кислоту (99 мг, 0,47 ммоль), бензотриазол-1-ілокситріс(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (225 мг, 0,509 ммоль) і триетиламін (0,14 мл, 1,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і очищали препаративною  $\text{PXMS}$  для одержання 50 мг заданої сполуки у вигляді твердої білої речовини. Знайдено  $\text{PX/MS}$ : 702,2 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

Отриманий вищезгаданий продукт розчиняли в метиленхлориді (2 мл). До нього додавали трифтороцтову кислоту (2 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі

протягом однієї години і концентрували. Залишок розчиняли в метанолі (5 мл) і додавали етилендіамін (0,5 г, 8 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин. У результаті очищення препаративною РХМС (рН=10, спосіб С) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді білого порошку. Знайдено РХМС: 572,2 (М+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 12,93 (с, 1Н), 9,62 (с, 1Н), 9,49 (с, 1Н), 9,48 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 9,22 (с, 1Н), 8,60 (м, 1Н), 8,40 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 7,85 (д, J=3,2 Гц, 1Н), 5,60 (м, 1Н), 5,20 (м, 1Н), 4,60 (м, 2Н), 4,42 (м, 2Н), 4,38 (м, 2Н), 4,20 (м, 1Н), 3,90 (м, 1Н), 3,58 (м, 1Н), 2,52 (м, 1Н), 2,35 (м, 2Н).

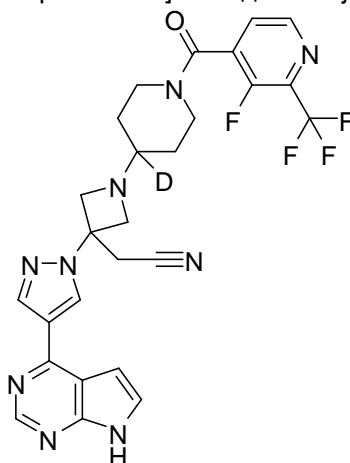
Приклад 362. {1-(цис-3-Фтор-1-[[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



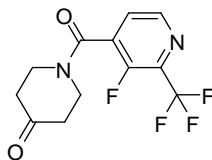
До розчину {1-[цис-3-фторпіперидин-4-іл]-3-[4-(7-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу (200 мг, 0,4 ммоль) і 2-(трифторметил)піримідин-4-карбонової кислоти (83 мг, 0,43 ммоль) в ДМФ (10 мл) додавали бензотриазол-1-ілокситріс(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (520Е2 мг, 1,17 ммоль) і триетиламін (0,14 мл, 0,98 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і очищали препаративною РХМС для одержання 100 мг (вихід 36 %) заданої сполуки у вигляді твердої білої речовини.

Отриманий залишок розчиняли в метиленхлориді (2 мл). До нього додавали трифтороцтову кислоту (2 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом однієї години розчин концентрували. Залишок розчиняли в метанолі (5 мл) і додавали етилендіамін (1 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом двох годин суміш очищали препаративною РХМС (рН=10, спосіб С) для одержання 41 мг (вихід 51 %) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого порошку. Знайдено РХМС: 555,3 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 12,93 (с, 1Н), 10,01 (дд, J=5,2 & 1,2 Гц, 1Н), 9,62 (с, 1Н), 9,49 (с, 1Н), 9,22 (с, 1Н), 8,71 (дд, J=22,4 & 4,8 Гц, 1Н), 8,40 (дд, J=3,4 & 2,4 Гц, 1Н), 7,85 (дд, J=3,6 & 1,2 Гц, 1Н), 5,60 (м, 1Н), 5,20 (м, 1Н), 4,62 (м, 2Н), 4,42 (м, 2Н), 4,38 (м, 2Н), 4,20 (м, 1Н), 3,96 (м, 1Н), 3,60 (м, 1Н), 2,56 (м, 1Н), 2,40 (м, 2Н).

Приклад 363. {1-{1-[3-Фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]-4-дейтеропіперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



Етап 1. 1-(3-Фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл)піперидин-4-он



До розчину піперидин-4-ону (1 г, 10 ммоль) і 3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотинової кислоти (2,32 г, 11,1 ммоль) в ДМФ (20 мл) додавали бензотриазол-1-ілокситріс(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (5,62 г, 12,7 ммоль) і триетиламін (4,43

5

мл, 31,8 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і розбавляли EtOAc. Розчин промивали насиченим сольовим розчином, сушили сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. У результаті очищення на силікагелі з 50-100 % EtOAc/гексани одержували 2,1 г (вихід 70 %) вказаної в заголовку сполуки. Знайдено РХ/МС: 291,2 (M+1)<sup>+</sup>.

10

Етап 2. {1-{1-[3-Фтор-2-(трифторметил)ізонікотинііл]-4-дейтеро піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил

До розчину {3-4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу (50 мг, 0,1 ммоль) і 1-(3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотинііл)піперидин-4-ону (39 мг, 0,13 ммоль) у тетрагідрофурані (3 мл, 40 ммоль) додавали ціанобордейтерид натрію (0,024 г, 0,37 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняли в EtOAc. Розчин промивали водним NaHCO<sub>3</sub> і насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення препаративною РХМС одержували 25 мг (вихід 36 %) заданого продукту у вигляді твердої речовини. Знайдено РХ/МС: 685,1 (M+1)<sup>+</sup>.

15

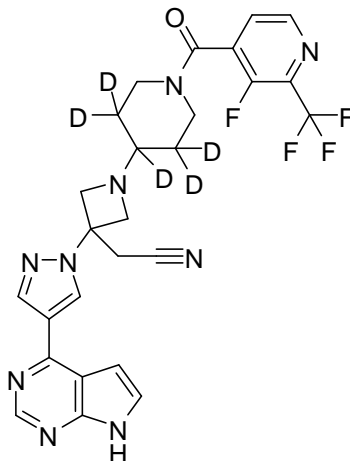
20

Отриману тверду речовину розчиняли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл). До неї додавали трифтороцтову кислоту (2 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години розчин концентрували. Залишок розчиняли в метанолі (2 мл). Додавали етилендіамін (0,1 г, 2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом двох годин. У результаті прямого очищення препаративною РХМС (спосіб С) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді білого порошку. Знайдено РХМС: 555,1 (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 12,93 (с, 1Н), 9,61 (с, 1Н), 9,49 (с, 1Н), 9,48 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 9,21 (с, 1Н), 8,70 (дд, J=4,8 & 4,8 Гц, 1Н), 8,40 (дд, J=3,2 & 2,4 Гц, 1Н), 7,86 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 4,85 (м, 1Н), 4,58 (м, 2Н), 4,38 (м, 4Н), 4,21 (м, 1Н), 4,08 (м, 1Н), 3,90 (м, 1Н), 2,58 (м, 1Н), 2,40 (м, 1Н), 2,02 (м, 2Н).

25

Приклад 364. {1-{1-[3-Фтор-2-(трифторметил)ізонікотинііл]-3,3,4,5,5-пентадейтеро піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил

30



Розчин 1-(3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотинііл)піперидин-4-ону (0,66 г, 2,3 ммоль) і триетиламіну (0,45 г, 4,4 ммоль) у метанолі-d<sub>4</sub> перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До нього додавали {3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил (1,1 г, 2,7 ммоль) і ціанобордейтерид натрію (0,45 г, 6,8 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин і концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc. Розчин і промивали водним NaHCO<sub>3</sub> і насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. У результаті очищення препаративною РХМС одержували 80 мг (вихід 5 %) заданої сполуки. Знайдено РХ/МС: 589,1, (M+1)<sup>+</sup>.

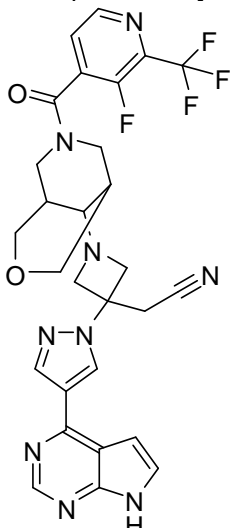
35

40

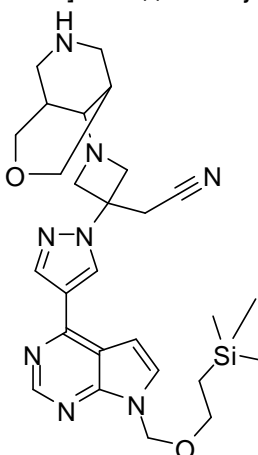
Отриманий продукт розчиняли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл). До нього додавали трифтороцтову кислоту (2 мл). Після перемішування протягом 1 години розчин концентрували. Залишок розчиняли в

метанолі (3 мл). До нього додавали етилендіамін (0,5 г, 8 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин суміш розділили препаративною ВЕРХ (спосіб С) для одержання вказаної в заголовку сполуки. Знайдено РХМС: 559,1 (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 12,94 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 9,46 (д, J=4,4 Гц, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,70 (дд, J=4,4 & 4,4 Гц, 1H), 8,40 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,86 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,82 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,54 (д, J=7,6 Гц, 2H), 4,39 (м, 4H), 4,20 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,05 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,85 (д, J=13,6 Гц, 1H).

Приклад 365. {1-{7-[3-Фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]-3-окса-7-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



Етап 1. {1-[3-Окса-7-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл]-3-[4-(7-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}



До суміші {3-[4-(7-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу (0,80 г, 1,95 ммоль) і трет-бутил 9-оксо-3-окса-7-азабіцикло[3.3.1]нон-7-карбоксилату (0,518 г, 2,148 ммоль) у тетрагідрофурані (20,0 мл) додавали триетиламін (1,62 мл, 11,7 ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (0,828 г, 3,91 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин реакцію гасили 20 мл води і 100 мл EtOAc. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували під зниженим тиском. У результаті комбінованого флеш-очищення (5 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) одержували 0,8 г (вихід 65 %) заданої проміжної сполуки. Знайдено РХМС: 635,3 (M+1)<sup>+</sup>.

Отриманий вищезгаданий продукт розчиняли в ТГФ (5 мл) і додавали 4 М розчин HCl у діоксані (5 мл). Після перемішування протягом 1 години розчин концентрували під зниженим тиском для одержання вказаної в заголовку сполуки. Знайдено РХМС: 535,2 (M+1)<sup>+</sup>.

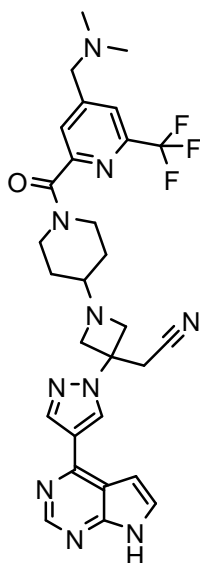
Етап 2. {1-{7-[3-Фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]-3-окса-7-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил

До суміші 3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотинової кислоти (50,0 мг, 0,239 ммоль) і {1-(3-окса-7-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл)-3-[4-(7-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу (128 мг, 0,239 ммоль) у ДМФ (2 мл) додавали триетиламін (0,100 мл, 0,717 ммоль) і бензотриазол-1-ілокситріс(диметиламіно)фосфонію

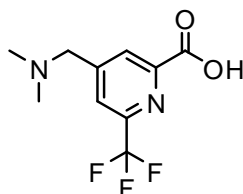
гексафторфосфат (127 мг, 0,287 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. У результаті прямого очищення препаративною РХМС (рН=10) одержували 50 мг (вихід 30 %) заданого продукту. Знайдено РХМС: 696,3 (M+1)<sup>+</sup>.

Отриманий продукт розчиняли в метиленхлориді (2 мл). До нього додавали ТФК (2 мл). Після перемішування протягом 1 години розчин концентрували. Залишок розчиняли в розчині 20 % етилендіаміну в MeOH (2 мл). Після перемішування протягом 2 годин суміш розділили препаративною ВЕРХ (спосіб С) для одержання вказаної в заголовку сполуки. Знайдено РХМС: 596,1 (M+1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,10 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,66 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,59 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,05 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,79 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,44 (д, J=10,1 Гц, 1H), 4,00-3,80 (м, 2H), 3,77-3,41 (м, 4H), 3,60 (с, 2H), 3,39-3,18 (м, 4H), 3,01 (м, 1H), 1,60 (м, 2H).

Приклад 366. {1-(1-[[4-[(диметиламіно)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



Етап А. 4-[[4-[(диметиламіно)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбоніла кислота



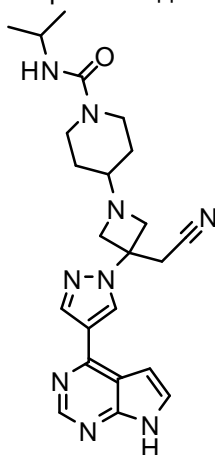
Суміш 4-бром-6-(трифторметил)піридин-2-карбонової кислоти (200 мг, 0,7 ммоль, Anichem), карбонату цезію (724 мг, 2,22 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфіну (42 мг, 0,089 ммоль, Aldrich), калію [(диметиламіно)метил](трифтор)борату(1-) (147 мг, 0,089 ммоль, Aldrich), ацетату паладію (10. мг, 0,044 ммоль, Sigma-Aldrich) і ТГФ:H<sub>2</sub>O (10:1, 4,6 мл) дегазували продуванням потоку азоту через розчин протягом 15 хвилин. Реакційну пробірку закривали і нагрівали при 80 °C протягом ночі. Неочищену суміш очищали ВЕРХ (Waters XBridge C18, розмір частинок 5 мкм, 30 × 100 мм; від 5 до 25 % MeCN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,15 % NH<sub>4</sub>OH за 5 хвилин), виявили продукт по УФ-поглинанню і збирали його. Фракції, що містять заданий продукт, випарювали на ротаційному випарнику і один раз одержували азеотроп з метанолом для одержання продукту. Вихід: 0,029 г (20 %); РХ-МС: 249,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Етап В. {1-(1-[[4-[(диметиламіно)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил

До розчину 4-[[4-[(диметиламіно)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбоніла кислоти (0,015 г, 0,060 ммоль, з етапу А) в N, N-диметилформаміді (1 мл) додавали N, N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронію гексафторфосфат (0,028 г, 0,072 ммоль, Aldrich) і N, N-діізопропілетиламін (0,042 мл, 0,24 ммоль). Цю суміш попередньо перемішували протягом 15 хвилин, потім додавали {1-піперидин-4-іл-3-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил (0,030 г, 0,061 ммоль, отриманий так, як описано в Прикладі 1, етап Н, за винятком виділення продукту для одержання вільної основи). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Додавали додаткову кількість N, N-діізопропілетиламіну (0,042 мл, 0,24 ммоль), 4-[[4-[(диметиламіно)метил]-6-

(трифторметил)піридин-2-карбонової кислоти (0,014 г, 0,056 ммоль) у ДМФ (1 мл) і N, N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-іл)уронію гексафторфосфату (0,018 г, 0,048 ммоль) і перемішували реакційну суміш ще 48 годин. Реакційну суміш потім розділили між етилацетатом і водою і розділяли шари. Додавали твердий NaCl для насичення водного шару, і екстрагували його двома додатковими порціями етилацетату. Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію, декантували і концентрували. З неочищеного продукту зняли захист перемішуванням із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1,5 годин з наступним випарюванням, а потім перемішуванням отриманого залишку з етилендіаміном (0,2 мл) у метанолі (4 мл). Суміш фільтрували і очищали препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O з вмістом 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Фракції, що містять продукт, заморозили і ліофілізували. Вихід: 0,015 г (42 %); РХ-МС: 593,2 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,70 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,51 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 4,32 (ддд, 1H), 3,86-3,70 (м, 5H), 3,64 (с, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,36-3,16 (м, 2H), 2,69-2,61 (м, 1H), 2,28 (с, 6H), 1,98-1,88 (м, 1H), 1,86-1,77 (м, 1H), 1,51-1,39 (м, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ -69,82 (с, 3F).

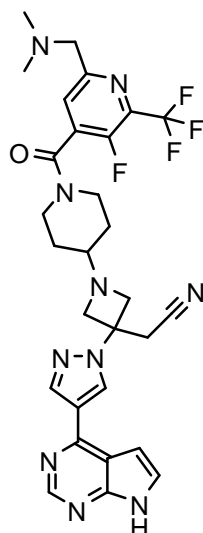
Приклад 367. 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-ізопропілпіперидин-1-карбоксамід



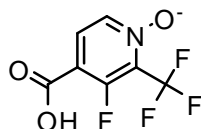
До розчину {1-піперидин-4-іл-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу (0,075 г, 0,15 ммоль, отриманого так, як описано в Прикладі 1, етап Н, за винятком виділення продукту для одержання вільної основи) у метиленхлориді (2 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (0,026 мл, 0,15 ммоль), а потім 2-ізоціанатопропан (20 мкл, 0,2 ммоль, Aldrich). Реакцію продовжували протягом 2 годин. З неочищеного продукту зняли захист додаванням 1 мл ТФК у розчин, що перемішували протягом 1 години і випарювали. Зняття захисту завершили перемішуванням з етилендіаміном (0,2 мл) у метанолі протягом 30 хвилин. Продукт очищали препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O з вмістом 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Фракції, що містять заданий продукт, заморозили і ліофілізували. Вихід: 0,025 г (37 %); РХ-МС: 448,2 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,21 (ушир.с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,41 (дд, 1H), 6,79 (дд, 1H), 4,22 (д, 1H), 4,04-3,87 (м, 1H), 3,81-3,69 (м, 4H), 3,61 (д, 2H), 3,40 (с, 2H), 3,00-2,86 (дк, 2H), 2,44-2,31 (м, 1H), 1,76-1,64 (м, 2H), 1,40-1,22 (м, 2H), 1,15 (д, 6H).

Приклад 368. {1-{1-[6-[(диметиламіно)метил]-3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиніол]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



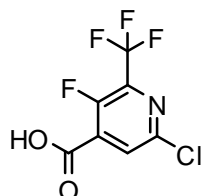


Етап А. 3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотинової кислоти 1-оксид



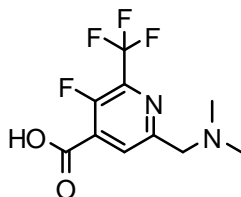
До розчину 3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотинової кислоти (2,00 г, 9,56 ммоль, Oakwood) і  
 5 комплексу сечовини з перекисом водню (5,00 г, 53,2 ммоль, Aldrich) у метиленхлориді (50 мл)  
 при 0 °С додавали трифтороцтовий ангідрид (7,51 мл, 53,2 ммоль). Баню забирали, а реакцію  
 залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Осад  
 фільтрували. Фільтрат розбавляли невеликою кількістю води і етилацетату, шари розділяли, а  
 10 водний шар екстрагували двома додатковими частинами етилацетату. Об'єднані екстракти  
 сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Розчинник видаляли in vacuo для  
 одержання жовтої твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення. РХ-МС:  
 225,9 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.20 (д, 1H), 8.04 (дд, 1H).

Етап В. 6-хлор-3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотинова кислота



15 Розчин 3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотинової кислоти 1-оксиду (1,0 г, 4,4 ммоль із етапу А)  
 у фосфорилхлориді (4 мл, 40 ммоль) нагрівали до 110 °С протягом 2 годин, потім залишили  
 перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. POCl<sub>3</sub> випарювали, а залишок  
 обробляли розчином бікарбонату натрію, що перемішували протягом 1 години. До цієї суміші  
 додавали тетрагідрофуран (20 мл) і літію гідроксид моногідрат (0,24 г, 5,7 ммоль). Суміш  
 20 перемішували протягом 3 годин. рН суміші потім довели до діапазону рН 4-5 додаванням до  
 HCl. Продукт екстрагували трьома порціями етилацетату. Об'єднані екстракти сушили над  
 сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Вихід: 0,54 г (50 %); РХ-МС: 244,1/245,9  
 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.07 (d, 1H).

Етап С. 6-[(диметиламіно)метил]-3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотинова кислота



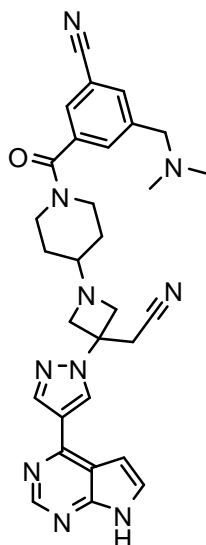
25 У пробірку, що закривається, вміщували 6-хлор-3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотинову  
 кислоту (0,200 г, 0,821 ммоль, з етапу В), ацетат паладію (0,13 г, 0,57 ммоль, Aldrich),  
 дициклогексил(2',4',6'-триізопропілбifenіл-2-іл)фосфін (0,55 г, 1,1 ммоль, Aldrich), карбонат  
 цезію (0,803 г, 2,46 ммоль) і калію [(диметиламіно)метил](трифтор)борат(1-) (0,163 г, 0,985

ммоль, Aldrich) і ТГФ:Н<sub>2</sub>О (10:1, 15 мл). Реакційну суміш дегазували чергуванням вакууму і N<sub>2</sub> у трьох циклах. Пробірку закривали і нагрівали до 80 °С протягом ночі. Суміш фільтрували, а розчинник видаляли in vacuo. Продукт очищали препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/Н<sub>2</sub>О з вмістом 0,1 % ТФК). Фракції, що містять продукт, випарювали на ротаційному випарнику для одержання залишку, що включає продукт і ДМФ. Ваговий відсоток кожного компонента встановили по ЯМР, і використовували продукт без додаткового очищення. Вихід: 0,077 г (35 %); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,26 (д, 1Н), 4,60 (с, 2Н), 2,98 (с, 6Н).

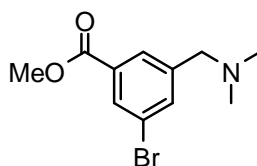
Етап D. {1-{1-[6-[(диметиламіно)метил]-3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил

Розчин 6-[(диметиламіно)метил]-3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотинової кислоти (0,0776 г, 0,291 ммоль, з етапу С) в N, N-диметилформаміді (1 мл) обробляли N, N-діізопропілетиламіном (0,3 мл, 2 ммоль) і бензотриазол-1-ілокситріс(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфатом (0,15 г, 0,35 ммоль). Цю суміш попередньо перемішували протягом 1 години, потім додавали {1-піперидин-4-іл-3-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил (0,158 г, 0,320 ммоль, отриманий так, як описано в Прикладі 1, етап Н, за винятком виділення продукту для одержання вільної основи). Через 3 години додавали додаткову кількість N, N-діізопропілетиламіну (0,507 мл, 2,91 ммоль) і бензотриазол-1-ілокситріс(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфату (0,26 г, 0,58 ммоль) і перемішували суміш протягом 48 годин. SEM-захисений продукт очищали препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/Н<sub>2</sub>О з вмістом 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Розчинник видаляли із фракцій, що містять заданий продукт, ротаційним випарюванням. З неочищеного продукту зняли захист перемішуванням із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1 години з наступним випарюванням, а потім перемішуванням з етилендіаміном (0,2 мл) у метанолі протягом 30 хвилин. Продукт очищали препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/Н<sub>2</sub>О з вмістом 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Фракції, що містять заданий продукт, заморозили і ліофілізували. Вихід: 0,006 г (3 %); РХ-МС: 611,2 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,69 (с, 1Н), 8,67 (с, 1Н), 8,40 (с, 1Н), 7,77 (д, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 6,98 (д, 1Н), 4,33-4,21 (м, 1Н), 3,87-3,71 (м, 4Н), 3,68 (с, 2Н), 3,59-3,45 (м, 3Н), 3,44-3,10 (м, 2Н), 2,71-2,58 (м, 1Н), 2,31 (с, 6Н), 1,97-1,85 (м, 1Н), 1,85-1,72 (м, 1Н), 1,56-1,24 (м, 2Н). <sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ -67,26 (д, 3F), -132,8 (м, 1F).

Приклад 369. 3-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]-5-[(диметиламіно)метил]бензонітрил



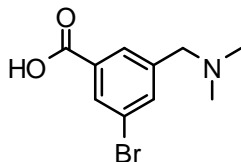
Етап А. метил 3-бром-5-[(диметиламіно)метил]бензоат



До розчину метил 3-бром-5-формілбензоату (1,8 г, 7,4 ммоль, отриманого так, як описано в WO 2003048111 з диметил 5-бромізофталату, Alfa Aesar) у метиленхлориді (20 мл) додавали розчин 2,0 М диметиламіну в тетрагідрофурани (7,4 мл, 15 ммоль). Цю суміш перемішували протягом 15 хвилин, а потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (4,7 г, 22 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі. Додавали насичений розчин бікарбонату натрію і

екстрагували продукт етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти двічі промивали водою, один раз насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували для одержання світло-жовтої маслянистої речовини. Вихід: 1,87 г (93 %); РХ-МС: 272,0, 274,0 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,06 (дд, 1Н), 7,89 (дд, 1Н), 7,69 (дд, 1Н), 3,91 (с, 3Н), 3,42 (с, 2Н), 2,24 (с, 6Н).

Етап В. 3-бром-5-[(диметиламіно)метил]бензойна кислота

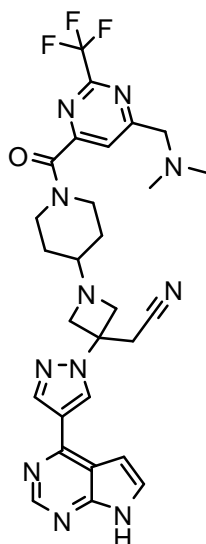


Метил 3-бром-5-[(диметиламіно)метил]бензоат (0,30 г, 1,1 ммоль, з етапу А) розчиняли в тетрагідрофурані (20 мл) і додавали літій гідроксид моногідрат (0,555 г, 13,2 ммоль) у воді (6 мл). Після перемішування протягом 3 годин суміш випарювали на ротаційному випарнику для видалення ТГФ і зменшення об'єму води. Суміш розбавляли еквівалентним об'ємом ацетонітрилу і фільтрували. Продукт очищали препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O з вмістом 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Розчинник видаляли із фракцій, що містять заданий продукт, ротаційним випарюванням для одержання твердої білої речовини. Вихід: 0,26 г (91 %); РХ-МС: 258,0, 260,0 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,86 (дд, 1Н), 7,76 (дд, 1Н), 7,43 (дд, 1Н), 3,38 (с, 2Н), 2,14 (с, 6Н).

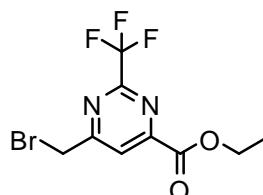
Етап С. 3-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]-5-[(диметиламіно)метил]бензонітрил

До розчину 3-бром-5-[(диметиламіно)метил]бензойної кислоти (31,4 мг, 0,122 ммоль, з етапу В) у тетрагідрофурані (1,0 мл) додавали триетиламін (0,045 мл, 0,32 ммоль) і N, N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронію гексафторфосфат (43,2 мг, 0,114 ммоль). Цю суміш попередньо перемішували протягом 15 хвилин, потім додавали {1-піперидин-4-іл-3-[4-(7-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил (40 мг, 0,081 ммоль, отриманий так, як описано в Прикладі 1, етап Н, за винятком виділення продукту для одержання вільної основи). Після перемішування протягом двох годин реакційну суміш розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали послідовно водою, 0,1 н. NaOH і насиченим розчином NaCl, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Залишок розчиняли в N, N-диметилформаміді (1,50 мл) і додавали ціанід цинку (57 мг, 0,49 ммоль). Розчин дегазували потоком азоту через суміш протягом 10 хвилин. Додавали тетракис(трифенілфосфін)паладій(0) (19 мг, 0,016 ммоль) і нагрівали реакційну суміш до 120 °С у мікрохвильовій печі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш обробляли поділом між водою і етилацетатом. Етилацетатний шар двічі промивали водою, один раз насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Залишок перемішували в суміші 1:1 ДХМ:ТФК протягом однієї години, потім концентрували. Залишок повторно розчиняли в метанолі (1 мл) і додавали етилендіамін (0,2 мл). Після завершення зняття захисту, продукт виділяли препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O з вмістом 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Вихід: 11,7 мг (26 %); РХ-МС: 549,3 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,15 (ушир.с, 1Н), 8,82 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 7,85 (с, 1Н), 7,82 (с, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 7,61 (дд, 1Н), 7,07 (дд, 1Н), 4,14-4,03 (м, 1Н), 3,80-3,28 (м, 9Н), 3,22-3,02 (м, 2Н), 2,59-2,51 (м, 1Н), 1,83-1,71 (м, 1Н), 1,69-1,58 (м, 1Н), 1,35-1,15 (м, 2Н).

Приклад 370. {1-(1-{[6-[(диметиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



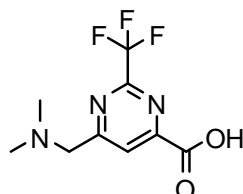
Етап А. етил 6-(бромметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбоксилат



Суміш етил 6-метил-2-(трифторметил)піримідин-4-карбоксилату (1,1 г, 4,5 ммоль, отриманого так, як описано в WO 2007/090748), N-бромсукциніміду (2,86 г, 16,1 ммоль) і перекису бензоїлу (0,21 г, 0,9 ммоль) у чотирехлористому вуглеці (9 мл) нагрівали в закритій ємності до 100 °С протягом ночі. Суміш розбавляли дихлорметаном (ДХМ), фільтрували, а розчинник видаляли *in vacuo*. У результаті очищення препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O з вмістом 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) одержували продукт, що при видаленні розчинника був маслянистою речовиною.

Вихід: 0,34 г (24 %); РХ-МС: 313,0, 315,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,48 (с, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,44 (кв., 2H), 1,36 (т, 3H).

Етап В. 6-[(диметиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонова кислота



До розчину 2,0 М диметиламіну в ТГФ (5,27 мл, 10,5 ммоль) додавали розчин етил 6-(бромметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбоксилату (0,33 г, 1,0 ммоль, з етапу А) у метиленхлориді (5,0 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, а потім концентрували. Залишок розчиняли в тетрагідрофурані (20 мл), додавали воду (6 мл), а потім літію гідроксид моногідрат (0,4 г, 10 ммоль). Суміш перемішували протягом однієї години, потім випарювали на ротаційному випарнику для видалення основної кількості ТГФ. рН довели до 7 додаванням концентрованої HCl. Додавали ацетонітрил (10 мл), суміш фільтрували, а потім очищали препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O з вмістом 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) для одержання продукту у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Вихід: 0,153 г (58 %); РХ-МС: 250,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,02 (с, 1H), 3,70 (с, 2H), 2,27 (с, 6H).

Етап С. {1-(1-[(6-[(диметиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил

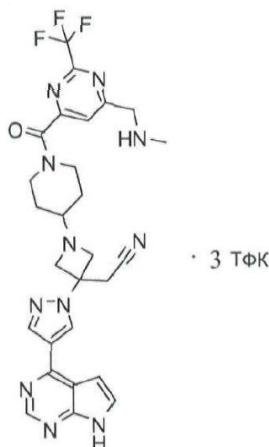
6-[(Диметиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонову кислоту (22,8 мг, 0,0913 ммоль, з етапу В) розчиняли в тетрагідрофурані (0,67 мл) і додавали триетиламін (33,9 мкл, 0,244 ммоль) і N, N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронію гексафторфосфат (32,4 мг, 0,0852 ммоль). Суміш перемішували протягом 15 хвилин, потім додавали {1-піперидин-4-іл-3-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-

іл]азетидин-3-іл]ацетонітрил (30,0 мг, 0,0609 ммоль, отриманий так, як описано в Прикладі 1, етап Н, за винятком виділення продукту для одержання вільної основи). Через дві години реакційну суміш розділили між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали водою, 0,1 н. NaOH і насиченим розчином NaCl, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Залишок

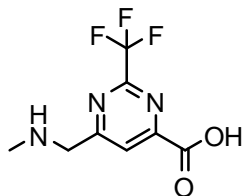
5 перемішували в суміші 1:1 ДХМ:ТФК протягом 1 години, концентрували і перемішували в метанолі (1 мл), що містить етилендіамін (0,2 мл) до завершення зняття захисту. У результаті очищення препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O з вмістом 0,15 % NH<sub>4</sub>OH), одержували задану сполуку у вигляді білого порошку. Вихід: 0,014 г (39 %); РХ-МС: 594,4 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,14 (ушир.с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,07 (дд, 1H), 4,07 (ддд, 1H), 3,77-3,72 (м, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,63-3,48 (м, 5H), 3,31-3,22 (м, 1H), 3,16-3,07 (м, 1H), 2,60-2,53 (м, 1H), 2,25 (с, 6H), 1,85-1,73 (м, 1H), 1,71-1,59 (м, 1H), 1,37-1,18 (м, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ -69,45 (с, 3F).

Приклад 371. {1-(1-[[6-[(метиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу трифторацетатна сіль

15



Етап А. 6-[[6-[(метиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонова кислота



Розчин метиламіну (33 ваг. % в етанолі, 1,12 ммоль, Aldrich) додавали частинами до розчину етил 6-(бромметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбоксилату (0,150 г, 0,321 ммоль, Приклад 5, етап А) у метиленхлориді (3,0 мл), до завершення реакції. Розчинник видаляли *in vacuo*. Залишок розчиняли в тетрагідрофурані (7,0 мл), додавали воду (2,0 мл) і літію гідроксид моногідрат (0,135 г, 3,21 ммоль). Через 5 хвилин часу реакції суміш обробляли 1 н. HCl для доведення рН до 7, потім очищали з використанням ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O з вмістом 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). РХ-МС: 236,1 (M+H)<sup>+</sup>.

20

25

Етап В. {1-(1-[[6-[(метиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрил

N, N,N',N'-Тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронію гексафторфосфат (32,4 мг, 0,0852 ммоль) додавали до суміші 6-[[6-[(метиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонової

30

кислоти (21,5 мг, 0,0913 ммоль, з етапу А), {1-піперидин-4-іл-3-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу (30,0 мг, 0,0609 ммоль, отриманому так, як описано в Прикладі 1, етап Н, за винятком виділення продукту для одержання вільної основи) і триетиламіну (33,9 мкл, 0,244 ммоль) в ацетонітрилі (0,30 мл) і ТГФ (0,67 мл) і перемішували реакційну суміш протягом ночі.

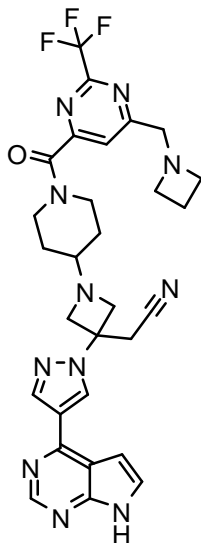
35

Реакційну суміш розділили між етилацетатом і водою. Органічний шар відділяли і промивали послідовно водою, 0,1 н. NaOH і насиченим розчином NaCl, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Потім залишок перемішували в суміші 1:1 ДХМ:ТФК протягом 1 години, концентрували, а потім перемішували з етилендіаміном (0,2 мл) у метанолі (1 мл) до завершення зняття захисту. Очистивши спочатку препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O з вмістом 0,15 % NH<sub>4</sub>OH), а потім знову елюючи MeCN/H<sub>2</sub>O з вмістом 0,1 % ТФК, одержували заданий продукт у вигляді трифторацетатної солі. Вихід: 0,0015 г (3 %);

40

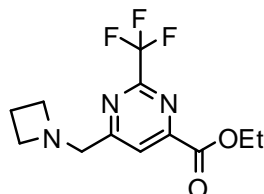
PX-МС: 580,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 372. {1-(1-{{6-(азетидин-1-ілметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



5

Етап А. Етил 6-(азетидин-1-ілметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбоксилат

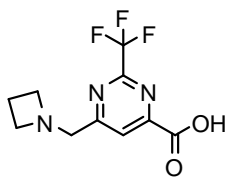


Азетидин (0,110 мл, 1,6 ммоль, Aldrich) додавали до розчину етил 6-(бромметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбоксилату (0,78 г, 1,1 ммоль, отриманому так, як у Прикладі 376, етап А) у ДХМ (11 мл). Після перемішування протягом 20 хвилин додавали додаткову кількість азетидину (0,10 мл, 1 ммоль). Через 10 хвилин надлишок реагентів і розчинник видаляли *in vacuo*. У результаті флеш-хроматографії, елюючи градієнтом 0-5 % MeOH у ДХМ одержували очищений продукт. Вихід: 0,29 г (87 %); PX-МС: 290,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,24 (с, 1H), 4,52 (кв., 2H), 3,90 (с, 2H), 3,39 (т, 4H), 2,19 (квін., 2H), 1,45 (т, 3H).

10

15

Етап В. 6-(азетидин-1-ілметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонова кислота, сіль хлористоводневої кислоти



· HCl

Етил 6-(азетидин-1-ілметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбоксилат (0,34 г, 1,2 ммоль, з етапу А) розчиняли в ТГФ (6,0 мл) і додавали воду (1,5 мл) і літію гідроксид моногідрат (0,108 г, 2,57 ммоль). Через 15 хвилин ТГФ видаляли *in vacuo*, а суміш обробляли розчином 1 н. HCl (5,3 мл) і ацетонітрилом (7,0 мл). Потім суміш фільтрували і концентрували для одержання твердої жовтої речовини, ймовірно з теоретичним виходом. PX-МС: 262,1 (M+H)<sup>+</sup>.

20

Етап С. {1-(1-{{6-(азетидин-1-ілметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил

25

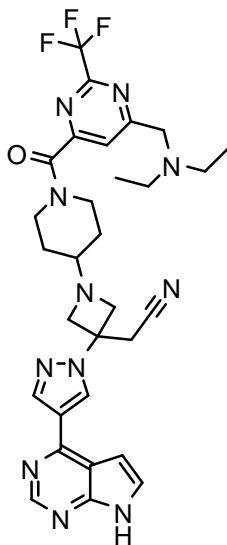
{1-Піперидин-4-іл)-3-[4-(7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил (0,150 г, 0,30 ммоль, отриманий так, як описано в Прикладі 1, етап Н, за винятком виділення продукту для одержання вільної основи) додавали до суміші 6-(азетидин-1-ілметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонової кислоти (0,20 г, 0,46 ммоль, у вигляді гідрохлоридної солі з етапу В), триетиламіну (0,255 мл, 1,83 ммоль) і N, N, N', N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронію гексафторфосфату (0,150 г, 0,396 ммоль) у тетрагідрофурані (3,0 мл) і ДХМ (3,0 мл), що попередньо перемішували протягом 30 хвилин. Після перемішування протягом 2 годин реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали

30

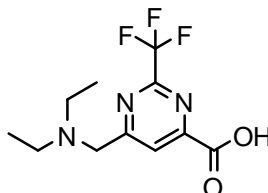
послідовно водою, 0,1 н. NaOH і насиченим сольовим розчином. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Залишок розчиняли в суміші 1:1 ДХМ:ТФК, перемішували протягом 1 години, концентрували, а потім перемішували в метанолі (3 мл), що містить етилендіамін (0,2 мл). Після завершення зняття захисту продукт очищали

5 препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O з вмістом 0,1 % ТФК), потім знову елюючи з MeCN/H<sub>2</sub>O з вмістом 0,15 % NH<sub>4</sub>OH для одержання заданого продукту. Вихід: 0,043 г (23 %); РХ-МС: 606,2 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,15 (ушир.с, 1Н), 8,82 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 7,81 (с, 1Н), 7,61 (д, 1Н), 7,06 (д, 1Н), 4,10-4,01 (м, 1Н), 3,81 (с, 2Н), 3,75 (дд, 2Н), 3,62-3,44 (м, 5Н), 3,31-3,21 (м, 5Н), 3,14-3,05 (м, 1Н), 2,60-2,52 (м, 1Н), 2,04 (квин., 2Н), 1,83-1,73 (м, 1Н), 1,69-1,60 (м, 1Н).

10 Приклад 373. {1-(1-[[6-[(діетиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



15 Етап А. 6-[[діетиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонова кислота



До розчину етил 6-(бромметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбоксилату (0,15 г, 0,32 ммоль, отриманому так, як у Прикладі 5, етап А) у метиленхлориді (3,0 мл) додавали N-етилетанамін (0,13 мл, 1,3 ммоль). Через 30 хвилин розчинник видаляли *in vacuo*. Складний ефір гідролізувався при перемішуванні з гідроксидом літію моногідратом (0,12 г, 3,0 ммоль) у суміші тетрагідрофурану (5 мл) і води (2 мл). Через 1 годину по краплях додавали 1 н. HCl для нейтралізації. У результаті очищення препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O з вмістом 0,15 % NH<sub>4</sub>OH), одержували задану сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Вихід: 0,050 г (60 %); РХ-МС: 278,0 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 7,97 (с, 1Н), 3,74 (с, 2Н), 2,52 (кв., 4Н), 0,99 (т, 6Н).

Етап В. {1-(1-[[6-[(діетиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил

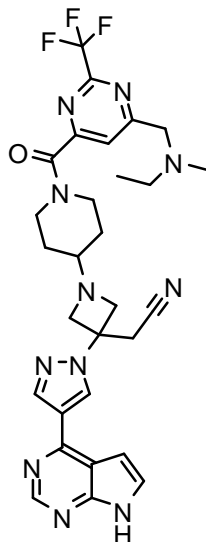
{1-Піперидин-4-іл-3-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил (30,0 мг, 0,0609 ммоль, отриманий так, як описано в Прикладі 1, етап Н, за винятком виділення продукту для одержання вільної основи) додавали до суміші 6-[[діетиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонової кислоти (22,8 мг, 0,0822 ммоль, з етапу А), триетиламіну (33,9 мкл, 0,244 ммоль) і N, N, N', N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронію гексафторфосфату (28,9 мг, 0,0761 ммоль) у тетрагідрофурані (0,67 мл), що попередньо перемішували протягом 30 хвилин. Після перемішування протягом

30 ночі реакційну суміш розділили між етилацетатом і водою. Органічний шар послідовно промивали водою, 0,1 н. NaOH і насиченим розчином NaCl, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Залишок перемішували в суміші 1:1 ДХМ/ТФК протягом 1 години і видаляли розчинники *in vacuo*. Потім залишок перемішували з етилендіаміном (0,2 мл) у

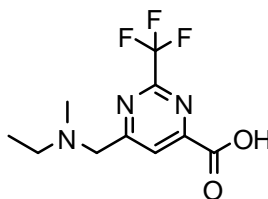
35

метанолі (1 мл) до завершення зняття захисту. У результаті препаративною ВЕРХ-МС (MeCN/H<sub>2</sub>O з вмістом 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) одержували продукт. Вихід: 0,0156 г (41 %); РХ-МС: 622,2 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,14 (ушир.с, 1Н), 8,82 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 7,91 (с, 1Н), 7,61 (д, 1Н), 7,06 (д, 1Н), 4,06 (ддд, 1Н), 3,82 (с, 2Н), 3,75 (д, 2Н), 3,62-3,46 (м, 5Н), 3,31-3,21 (м, 1Н), 3,16-3,06 (м, 1Н), 2,55 (кв., 4Н), 1,85-1,74 (м, 1Н), 1,70-1,60 (м, 1Н), 1,37-1,18 (м, 2Н), 0,98 (т, 6Н). <sup>19</sup>F ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ -69,46 (с, 3F).

Приклад 374. {1-(1-{[6-{[етил(метил)аміно]метил}-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



Етап А. 6-{[етил(метил)аміно]метил}-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонова кислота



N-метилетанамін (96 мкл, 1,1 ммоль) додавали до розчину етил 6-(бромметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбоксилату (0,13 г, 0,28 ммоль, отриманому так, як у Прикладі 5, етап А) у метиленхлориді (2,6 мл). Після перемішування протягом 30 хвилин розчинник видаляли in vacuo. Складний ефір гідролізувався при перемішуванні з гідроксидом літію моногідратом (0,12 г, 2,8 ммоль) у суміші тетрагідрофурану (4 мл) і води (2 мл) протягом 1 години. По краплях додавали 1 н. НСІ для доведення рН до 7. У результаті очищення препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O з вмістом 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) одержували продукт. Вихід: 0,043 г (58 %); РХ-МС: 264,1 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,03 (с, 1Н), 3,75 (с, 2Н), 2,51 (кв., 2Н), 2,22 (с, 3Н), 1,05 (т, 3Н).

Етап В. {1-(1-{[6-{[етил(метил)аміно]метил}-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил

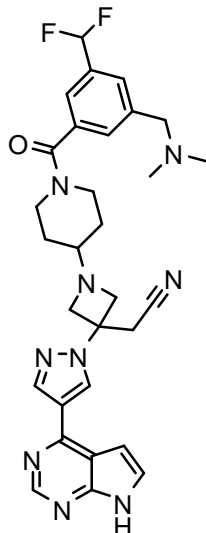
Після попереднього перемішування суміші 6-{[етил(метил)аміно]метил}-2-(трифторметил)піримідин-4-карбоної кислоти (40,1 мг, 0,152 ммоль, з етапу А), триетиламіну (56,6 мкл, 0,406 ммоль) і N, N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-іл)уронію гексафторфосфату (54,0 мг, 0,142 ммоль) у тетрагідрофурані (1,1 мл) протягом 30 хвилин, додавали {1-піперидин-4-іл-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил (50,0 мг, 0,101 ммоль, отриманий так, як описано в прикладі 1, етап Н, за винятком виділення продукту для одержання вільної основи і перемішували реакційну суміш на протязі ночі.

Реакційну суміш розділили між етилацетатом і водою. Органічний шар послідовно промивали водою, 0,1 н. NaOH і насиченим розчином NaCl, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Із продукту зняли захист перемішуванням спочатку в суміші 1:1 ДХМ:ТФК протягом 1 години, а потім випарюванням і перемішуванням з етилендіаміном (0,2 мл) у метанолі (1 мл) до завершення зняття захисту. Продукт очищали препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O з вмістом 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) для одержання продукту. Вихід:

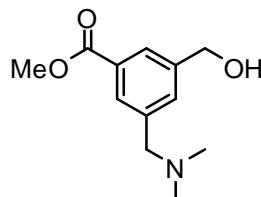


0,025 г (41 %); РХ-МС: 608,2 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,14 (ушир.с, 1Н), 8,82 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 7,89 (с, 1Н), 7,61 (д, 1Н), 7,06 (д, 1Н), 4,11-4,02 (м, 1Н), 3,78-3,71 (м, 4Н), 3,63-3,48 (м, 5Н), 3,32-3,21 (м, 1Н), 3,17-3,07 (м, 1Н), 2,62-2,53 (м, 1Н), 2,48 (кв., 2Н), 2,21 (с, 3Н), 1,84-1,74 (м, 1Н), 1,70-1,61 (м, 1Н), 1,37-1,18 (м, 2Н), 1,03 (т, 3Н). <sup>19</sup>F ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ -69,45 (с, 3F).

Приклад 375. {1-(1-{3-(дифторметил)-5-[(диметиламіно)метил]бензоїл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил

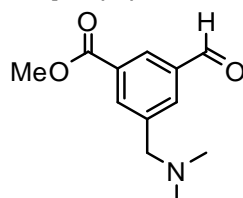


Етап А. метил 3-[(диметиламіно)метил]-5-(гідроксиметил)бензоат



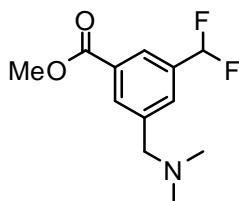
У реакційну пробірку вміщували метил 3-бром-5-(гідроксиметил)бензоат (1,2 г, 4,9 ммоль, отриманий так, як описано в WO 2003048111 з диметил 5-бромізофталату, Alfa Aesar), карбонат цезію (4,79 г, 14,7 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфін (280 мг, 0,59 ммоль, Aldrich), ацетат палладію (66 мг, 0,29 ммоль) і ТГФ:Н<sub>2</sub>О (10:1, 30 мл). Реакційну суміш дегазували продуванням потоку азоту протягом 10 хвилин. Пробірку закривали і нагрівали при 80 °С протягом 17 годин. Реакційну суміш розділили між водою і етилацетатом. Органічний шар двічі промивали водою. Об'єднані водні порції потім наситили NaCl і екстрагували продукт вісьмома порціями ДХМ. Екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували для одержання продукту у вигляді безбарвної маслянистої речовини. Вихід: 0,37 г (34 %); РХ-МС: 224,1 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,94 (с, 1Н), 7,88 (с, 1Н), 7,56 (с, 1Н), 4,74 (с, 2Н), 3,91 (с, 3Н), 3,46 (с, 2Н), 2,24 (с, 6Н).

Етап В. метил 3-[(диметиламіно)метил]-5-формілбензоат



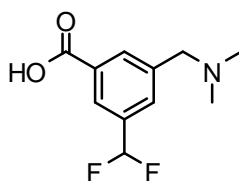
Оксид марганцю (IV) (0,72 г, 8,3 ммоль) додавали до метил 3-[(диметиламіно)метил]-5-(гідроксиметил)бензоату (0,37 г, 1,6 ммоль, з етапу А) у толуолі (15 мл). Суміш нагрівали до 105 °С протягом 2 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Розчинник видаляли з фільтрату in vacuo для одержання продукту у вигляді безбарвної маслянистої речовини. Вихід: 0,07 г (82 %); РХ-МС: 222,1 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,07 (с, 1Н), 8,43 (дд, 1Н), 8,25 (дд, 1Н), 8,05 (дд, 1Н), 3,96 (с, 3Н), 3,54 (с, 2Н), 2,26 (с, 6Н).

Етап С. метил 3-(дифторметил)-5-[(диметиламіно)метил]бензоат



Метил 3-[(диметиламіно)метил]-5-формілбензоат (99 мг, 0,45 ммоль, з етапу В) перемішували в DeoxoFluor® (495 мкл, 2,69 ммоль), що містить етанол (5 мкл, 0,09 ммоль) протягом 24 годин. Суміш гасили додаванням по краплях у крижаний насичений розчин  $\text{NaHCO}_3$ . Продукт виділили екстракцією з використанням ДХМ. Органічний екстракт двічі промивали водою, один раз насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували для одержання продукту у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини, яку використовували без додаткового очищення. Вихід: 0,046 г (30 %); РХ-МС: 244,1 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,09 (с, 2Н), 7,69 (с, 1Н), 6,68 (т, 1Н), 3,94 (с, 3Н), 3,36 (с, 2Н), 2,25 (с, 6Н).

Етап D. 3-(дифторметил)-5-[(диметиламіно)метил]бензойна кислота



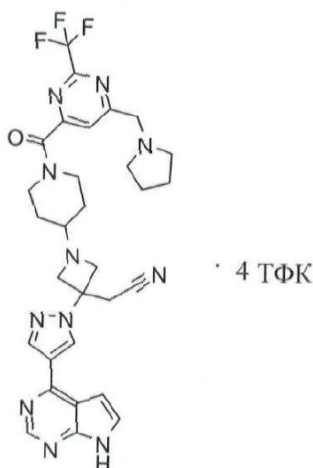
Гідроксид літію моногідрат (65,2 мг, 1,55 ммоль) у воді (0,7 мл) додавали до розчину метил 3-(дифторметил)-5-[(диметиламіно)метил]бензоату (45 мг, 0,13 ммоль, з етапу С) у тетрагідрофурани (2 мл). Після перемішування протягом 3,5 годин суміш обробляли 1 н.  $\text{HCl}$  для доведення рН до 7, потім ТГФ видаляли ротаційним випарюванням. Додавали ацетонітрил для одержання суміші 1:1 АСН:вода, суміш фільтрували, а фільтрат очищали препаративною ВЕРХ-МС (318, елюючи градієнтом  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  з вмістом 0,15 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) для одержання продукту у вигляді твердої білої речовини.

Вихід: 0,030 г (100 %); РХ-МС: 230,1 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,95 (с, 2Н), 7,50 (с, 1Н), 7,05 (т, 1Н), 3,44 (с, 2Н), 2,15 (с, 6Н).

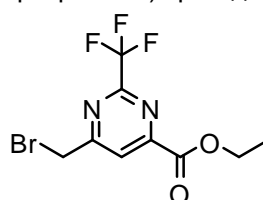
Етап E. {1-(1-{3-(дифторметил)-5-[(диметиламіно)метил]бензоїл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил

Суміш 3-(дифторметил)-5-[(диметиламіно)метил]бензойної кислоти (14,0 мг, 0,0609 ммоль, з етапу D), триетиламіну (28,3 мкл, 0,203 ммоль) і N, N, N', N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронію гексафторфосфату (21,2 мг, 0,0558 ммоль) у тетрагідрофурани (0,56 мл) перемішували протягом 15 хвилин. Додавали {1-піперидин-4-іл-3-[4-(7-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил (25,0 мг, 0,0507 ммоль, отриманий так, як описано в Прикладі 1, етап Н, за винятком виділення продукту для одержання вільної основи) і перемішували реакційну суміш протягом двох годин. Реакційну суміш розділили між етилацетатом і водою. Органічну частину промивали водою, 0,1 н.  $\text{NaOH}$  і насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Залишок перемішували в суміші 1:1 ДХМ:ТФК протягом 1 години, розчинники видаляли in vacuo, а отриманий залишок перемішували в метанолі (1 мл), що містить етилендіамін (0,2 мл), до завершення зняття захисту. У результаті очищення препаративною ВЕРХ-МС (318, елюючи градієнтом  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  з вмістом 0,15 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), одержували продукт у вигляді білого порошку. Вихід: 0,012 г (40 %); РХ-МС: 574,3 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,09 (ушир.с, 1Н), 8,82 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 7,61 (д, 1Н), 7,56 (с, 1Н), 7,46-7,41 (м, 2Н), 7,07 (т, 1Н), 7,07 (д, 1Н), 4,17-4,03 (м, 1Н), 3,75 (д, 2Н), 3,62-3,25 (м, 7Н), 3,22-3,03 (м, 2Н), 2,58-2,51 (м, 1Н), 2,15 (с, 6Н), 1,85-1,55 (м, 2Н), 1,33-1,12 (м, 2Н).

Приклад 376. {1-(1-{6-(піролідин-1-ілметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил (трифторацетатна сіль: 4 ТФК)

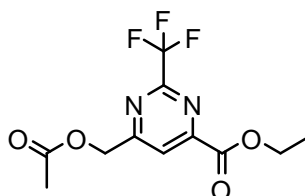


Етап А. етил 6-(бромметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбоксилат



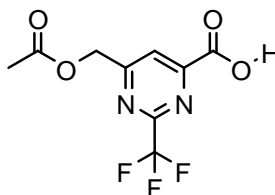
Розчин етил 6-метил-2-(трифторметил)піримідин-4-карбоксилату (2,00 г, 8,54 ммоль, отриманого так, як описано в WO2007/090748) в оцтовій кислоті (12 мл) обробляли бромом (1,36 г, 8,54 ммоль) і нагрівали реакційну суміш до 80 °С у закритій пробірці протягом 30 хвилин, поки вона не знебарвилася. Суміш, що містить вихідний матеріал, який прореагував, заданий продукт і надлишково бромований продукт, випарювали на ротаційному випарнику і один раз одержували азеотроп з толуолом. Ваговий відсоток заданого компонента встановили по ЯМР, і суміш використовували без додаткового очищення. Вихід: 1,62 г (61 %); РХ-МС: 313,0, 315,0 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,32 (с, 1Н), 4,60 (с, 2Н), 4,54 (кв., 2Н), 1,46 (т, 3Н).

Етап В. етил 6-[(ацетилокси)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-карбоксилат



Етил 6-(бромметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбоксилат (1,62 г, 5,17 ммоль, з етапу А) розчиняли в ацетонітрилі (15 мл) і додавали ацетат натрію (2,8 г, 34 ммоль). Суміш нагрівали до 80 °С протягом 4 годин, потім вистоявали при кімнатній температурі протягом ночі. Ацетонітрil видаляли in vacuo. Залишок розділяли між водою і етилацетатом, і водний шар екстрагували двома додатковими порціями етилацетату. Об'єднані екстракти промивали водою, потім насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. У результаті флеш-хроматографії, елюючи градієнтом 0-60 % етилацетат/гексан одержували очищений продукт. Вихід: 0,95 г (63 %); РХ-МС: 293,0 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,15 (с, 1Н), 5,36 (с, 2Н), 4,53 (кв., 2Н), 2,25 (с, 3Н), 1,46 (т, 3Н).

Етап С. 6-[(ацетилокси)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонова кислота

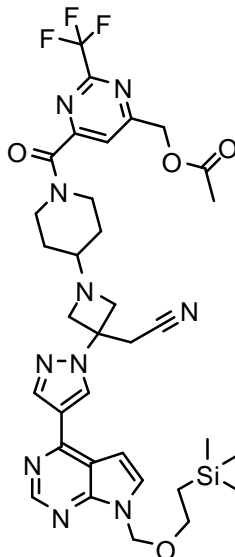


Розчин етил 6-[(ацетилокси)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-карбоксилату (0,95 г, 3,2 ммоль, з етапу В) у тетрагідрофурані (8,7 мл) при 0 °С обробляли гідроксидом літію, моногідратом (140 мг, 3,2 ммоль) у воді (1,3 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин, потім обробляли 1 н. HCl до pH~4, усе ще на крижаній бані. ТГФ видаляли із суміші in vacuo. Продукт екстрагували спочатку етилацетатом, потім декількома порціями 10 %

ізопропанолу  $\text{CHCl}_3$ , включаючи періодичне регулювання pH при необхідності. Екстракти об'єднували і сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували для одержання жовтої маслянистої речовини, яку використовували без додаткового очищення.

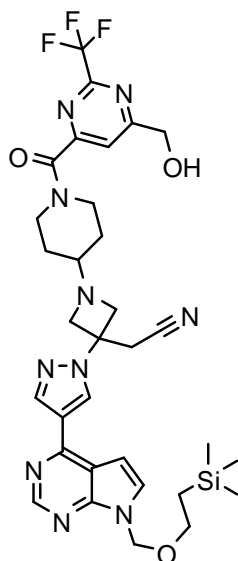
Вихід: 0,86 г (100 %); РХ-МС: 265,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,25 (с, 1H), 5,35 (с, 2H), 2,23 (с, 3H).

Етап D. [6-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метилацетат



10 {1-Піперидин-4-іл-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрил (0,89 г, 1,8 ммоль, отриманий так, як описано в Прикладі 1, етап H, за винятком виділення продукту для одержання вільної основи) і 6-[(ацетилокси)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонову кислоту (0,572 г, 2,16 ммоль, з етапу C) розчиняли в N, N-диметилформаміді (18 мл). Додавали триетиламін (1,2 мл, 9,0 ммоль) і бензотриазол-1-ілокситріс(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (958 мг, 2,16 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розділили між етилацетатом і водою. Водний шар екстрагували трьома порціями етилацетату. Об'єднані екстракти двічі промивали водою і один раз насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. У результаті флеш-хроматографії, елюючи градієнтом 0-5 % метанолу в етилацетаті, одержували заданий продукт. Вихід: 0,85 г (64 %); РХ-МС: 739,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,85 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,41 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 5,68 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 4,26-4,16 (м, 1H), 3,87-3,72 (м, 3H), 3,64 (дд, 2H), 3,55 (дд, 2H), 3,48-3,35 (м, 3H), 3,29 (ддд, 1H), 2,64-2,54 (м, 1H), 2,04 (с, 3H), 1,92-1,73 (м, 2H), 1,61-1,43 (м, 2H), 0,92 (дд, 2H), -0,06 (с, 9H).

25 Етап E. {1-(1-{[6-(гідроксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрил

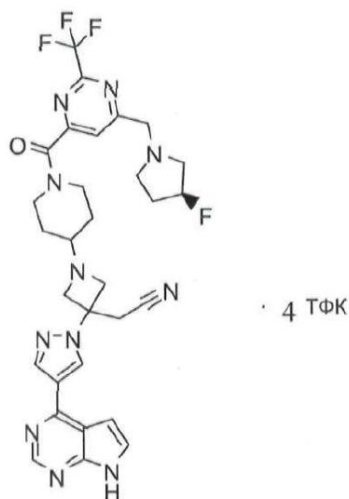


До розчину [6-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7-{[2-триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл]карбоніл]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метилацетату (0,85 г, 1,15 ммоль, з етапу D) у ТГФ (16 мл) при кімнатній температурі додавали розчин гідроксиду літію, моногідрату (0,072 г, 1,7 ммоль) у воді (4 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 45 хвилин, потім нейтралізували додаванням 1 н. НСІ і екстрагували продукт етилацетатом. Екстракти об'єднували і сушили над сульфатом натрію, декантували і концентрували для одержання жовтої пінистої речовини, яку використовували без додаткового очищення. Вихід: 0,72 г (90 %); РХ-МС: 697,2 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,86 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,42 (д, 1H), 6,81 (д, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,92 (с, 2H), 4,28-4,17 (м, 1H), 3,89-3,71 (м, 3H), 3,71-3,61 (м, 2H), 3,55 (дд, 2H), 3,47-3,34 (м, 3H), 3,33-3,21 (м, 1H), 2,68-2,53 (м, 1H), 1,93-1,68 (м, 2H), 1,60-1,41 (м, 2H), 0,92 (дд, 2H), -0,06 (с, 9H).

Етап F. {1-(1-{[6-(піролідин-1-ілметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил (трифторацетатна сіль: 4 ТФК)

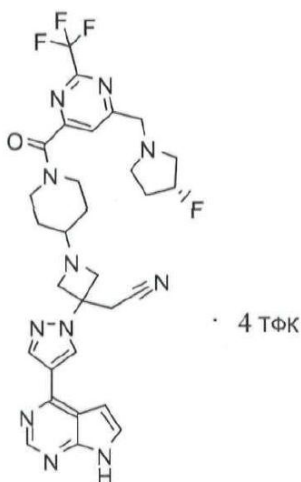
До розчину {1-(1-{[6-(гідроксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу (0,030 г, 0,043 ммоль, з етапу E) і триетиламіну (0,015 мл, 0,11 ммоль) у метиленхлориді (1 мл) при 0 °С додавали метансульфонілхлорид (0,006 мл, 0,08 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури відразу після додавання мезилхлориду (MsCl). Після підтвердження, що утворення мезилату завершилося, розчин мезилату додавали до суміші піролідину (0,017 мл, 0,20 ммоль, Aldrich) і декілька крапель триетиламіну в ДХМ (0,2 мл). Цю реакцію заміщення нагрівали до 40 °С протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали трифтороцтову кислоту (1 мл). Після перемішування протягом 1 години розчинники видаляли in vacuo і заміняли метанолом (1 мл) і етилендіаміном (0,2 мл). Після перемішування протягом 30 хвилин продукт очищали препаративною ВЕРХ-МС (Waters SunFire C18, розмір частинок 5 мкм, 30 × 100 мм, елюючи градієнтом 5-23 % MeCN в H<sub>2</sub>O, що містить 0,1 % ТФК за 12 хвилин). Вихід: 0,012 г (25 %); РХ-МС: 620,2 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,10 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,29 (д, 1H), 4,95 (д, 2H), 4,85 (с, 2H), 4,77-4,66 (м, 3H), 4,02 (д, 1H), 3,95-3,15 (м, 8H), 3,12-2,99 (м, 1H), 2,31-2,03 (м, 6H), 1,77-1,51 (м, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ -72,21 (с, 3F), -77,61 (с, 12F).

Приклад 377. {1-(1-{[6-[(3S)-3-фторпіролідин-1-іл]метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил (трифторацетатна сіль: 4 ТФК)



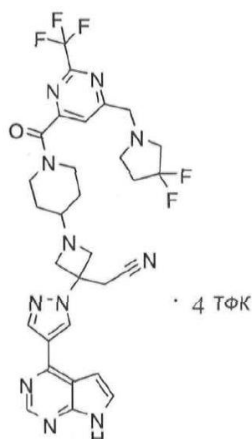
Одержували так само, як і в Прикладі 376, використовуючи (3S)-3-фторпіролідину гідрохлорид (0,050 г, 0,40 ммоль, Aldrich) і надлишок триетиламіну на етапі F, і нагрівали протягом 24 годин при 40 °C. Вихід: 0,012 г (26 %); РХ-МС: 638,3 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,05 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,25 (д, 1H), 5,50 (д, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,85 (д, 2H), 4,74-4,57 (м, 3H), 4,06-3,65 (м, 7H), 3,60-3,45 (м, 1H), 3,29-3,17 (м, 1H), 3,15-3,02 (м, 1H), 2,58-2,36 (м, 2H), 2,22 (д, 1H), 2,10 (д, 1H), 1,75-1,49 (м, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ -72,24 (с, 3F), -77,59 (с, 12F), -175,45 (ушир., 1F).

Приклад 378. {1-(1-[[6-[[[(3R)-3-фторпіролідин-1-іл]метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил (трифторацетатна сіль: 4 ТФК)



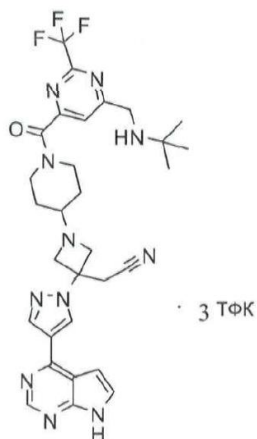
Одержували так само, як і в Прикладі 376, використовуючи (3R)-3-фторпіролідину гідрохлорид (0,025 г, 0,20 ммоль, Oakwood). Вихід: 0,012 г (26 %); РХ-МС: 638,3 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,04 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,25 (д, 1H), 5,50 (д, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,84 (д, 2H), 4,74-4,54 (м, 3H), 4,07-3,62 (м, 7H), 3,59-3,44 (м, 1H), 3,29-3,20 (м, 1H), 3,15-3,03 (м, 1H), 2,58-2,37 (м, 2H), 2,21 (д, 1H), 2,09 (д, 1H), 1,75-1,49 (м, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ -72,24 (с, 3F), -77,55 (с, 12F), -175,47 (ушир., 1F).

Приклад 379. {1-(1-[[6-[[[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил (трифторацетатна сіль: 4 ТФК)



Одержували так само, як і в Прикладі 376, використовуючи 3,3-дифторпіролідина гідрохлорид (0,050 г, 0,40 ммоль, Matrix) і надлишок триетиламіну на етапі F, і нагрівали протягом 24 годин при 40 °С. Вихід: 0,012 г (25 %); РХ-МС: 656,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,07 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,26 (д, 1H), 4,95-4,87 (м, 2H), 4,76-4,62 (м, 3H), 4,24 (с, 2H), 4,04-3,92 (м, 1H), 3,71 (с, 2H), 3,65-3,50 (м, 1H), 3,40-3,14 (м, 5H), 3,12-2,99 (м, 1H), 2,44 (тт, 2H), 2,10 (д, 1H), 1,62 (дддд, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ -72,33 (с, 3F), -77,64 (с, 12F), -95,48 (тт, 2F).

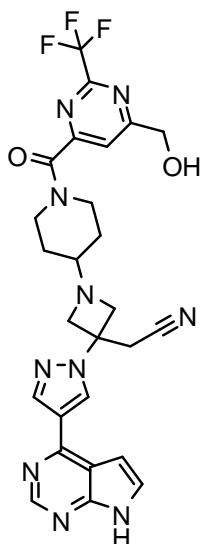
Приклад 380. {1-(1-[[6-[(трет-бутиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил (трифторацетатна сіль: 3 ТФК)



Одержували так само, як і в Прикладі 376, використовуючи трет-бутиламін (0,050 мл, 0,48 ммоль, Aldrich) і надлишок триетиламіну на етапі F, і нагрівали протягом 24 годин при 40 °С.

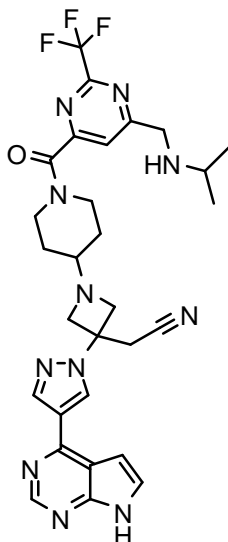
Вихід: 0,012 г (28 %); РХ-МС: 622,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,01 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,22 (д, 1H), 4,77 (д, 2H), 4,71-4,61 (м, 3H), 4,56 (д, 2H), 3,95 (ушир.д, 1H), 3,69 (с, 2H), 3,56-3,39 (м, 1H), 3,30-3,20 (м, 1H), 3,17-3,04 (м, 1H), 2,19 (ушир.д, 1H), 2,07 (ушир.д, 1H), 1,73-1,52 (м, 2H), 1,49 (с, 9H). <sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ -72,02 (с, 3F), -77,47 (с, 9F).

Приклад 381. {1-(1-[[6-(гідроксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



Гідроксид літію моногідрат (3,6 мг, 0,085 ммоль) у воді (0,10 мл) додавали до розчину [6-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл]піперидин-1-іл]карбоніл]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метилацетату (21 мг, 0,028 ммоль, із Прикладу 376, етап D) у тетрагідрофурани (0,40 мл). Суміш перемішували протягом 5 хвилин, а потім обробляли 1 н. HCl для нейтралізації. Потім розчинник видаляли in vacuo. Залишок перемішували в розчині 1:1 ТФК/ДХМ протягом однієї години, потім розчинники знову видаляли in vacuo. Залишок повторно розчиняли в MeOH (1 мл) і додавали етилендіамін (0,2 мл). Завершивши зняття захисту, продукт очищали препаративною ВЕРХ-МС (C18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Вихід: 0,004 г (25 %); РХ-МС: 567,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,14 (ушир.с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 5,94 (ушир.с, 1H), 4,71 (с, 2H), 4,12-4,02 (м, 1H), 3,75 (дд, 2H), 3,63-3,46 (м, 5H), 3,31-3,22 (м, 1H), 3,17-3,07 (м, 1H), 2,61-2,53 (м, 1H), 1,84-1,75 (м, 1H), 1,71-1,61 (м, 1H), 1,37-1,18 (м, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ -69,46 (с, 3H).

Приклад 382. {1-(1-[[6-[(ізопропіламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрил

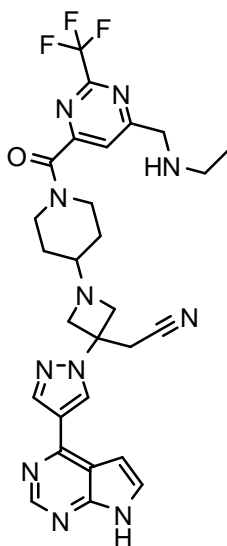


Метансульфонілхлорид (2,8 мкл, 0,036 ммоль) у метиленхлориді (0,20 мл) додавали до суміші {1-(1-[[6-(гідроксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрилу (21 мг, 0,030 ммоль, отриманого так, як у Прикладі 376, етап E) і триетиламіну (8,4 мкл, 0,060 ммоль) у метиленхлориді (1,0 мл) при 0 °C. Через 15 хвилин додавали 2-пропанамін (20 мкл, 0,3 ммоль). Потім суміш нагрівали до 40 °C. Через 1,5 години додавали додаткову кількість 2-пропанаміну (20 мкл, 0,3 ммоль, Aldrich) і нагрівали реакційну суміш у загальному 3 години при цій температурі. Суміш концентрували in vacuo. Залишок



перемішували протягом 1 години на суміші 1:1 ТФК/ДХМ, потім знову концентрували. Залишок повторно розчиняли в MeOH (1,0 мл) і додавали етилендіамін (0,2 мл). Продукт очищали препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Вихід: 11,6 мг (63 %); РХ-МС: 608,4 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,15 (ушир.с, 1Н), 8,82 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 7,97 (с, 1Н), 7,61 (д, 1Н), 7,07 (д, 1Н), 4,12-4,02 (м, 1Н), 3,94 (с, 2Н), 3,75 (дд, 2Н), 3,63-3,45 (м, 5Н), 3,31-3,22 (м, 1Н), 3,16-3,06 (м, 1Н), 2,75 (септет, 1Н), 2,61-2,53 (м, 1Н), 1,84-1,75 (м, 1Н), 1,70-1,60 (м, 1Н), 1,36-1,19 (м, 2Н), 1,01 (д, 6Н). <sup>19</sup>F ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ -69,46 (с, 3F).

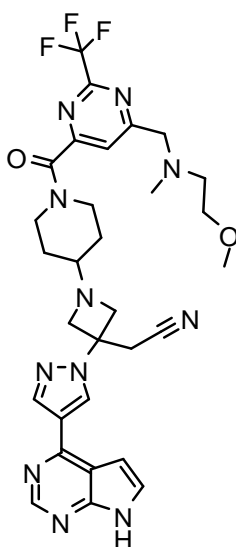
Приклад 383. {1-(1-[[6-[(етиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



Одержували способом Прикладу 382, використовуючи етиламін (0,10 мл, 1,8 ммоль, Aldrich) і виконуючи реакцію заміщення при кімнатній температурі протягом 1 години.

Вихід: 8,4 мг (47 %); РХ-МС: 594,2 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,13 (ушир.с, 1Н), 8,82 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 7,95 (с, 1Н), 7,61 (д, 1Н), 7,06 (д, 1Н), 4,13-4,02 (м, 1Н), 3,93 (с, 2Н), 3,75 (дд, 2Н), 3,62-3,46 (м, 5Н), 3,31-3,22 (м, 1Н), 3,15-3,06 (м, 1Н), 2,61-2,53 (м, 3Н), 1,84-1,74 (м, 1Н), 1,71-1,60 (м, 1Н), 1,37-1,18 (м, 2Н), 1,04 (т, 3Н). <sup>19</sup>F ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ -69,45 (с, 3F).

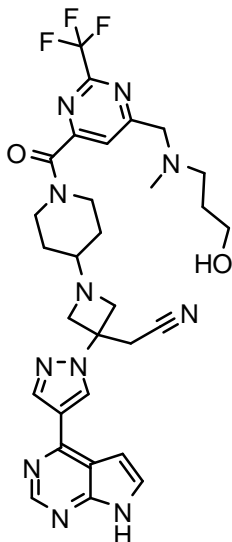
Приклад 384. {1-(1-[[6-[(2-метоксіетил)(метил)аміно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл]піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



Одержували так само, як і в Прикладі 382, використовуючи 2-метоксі-N-метилетанамін (0,077 г, 0,86 ммоль, Oakwood) і виконуючи заміщення в закритій пробірці при 60 °С протягом 7 годин. Вихід: 0,007 г (26 %); РХ-МС: 638,3 (М+Н)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,69 (с, 1Н), 8,67 (с, 1Н), 8,40 (с, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 6,98 (д, 1Н), 4,32-4,23 (м, 1Н), 3,88 (с, 2Н), 3,85-3,73

(м, 4H), 3,72-3,64 (м, 1H), 3,54 (т, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,38-3,31 (м, 1H), 3,31 (с, 3H), 3,27-3,17 (м, 1H), 2,71 (т, 2H), 2,69-2,61 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,97-1,87 (м, 1H), 1,86-1,76 (м, 1H), 1,52-1,38 (м, 2H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  -72,34 (с, 3F).

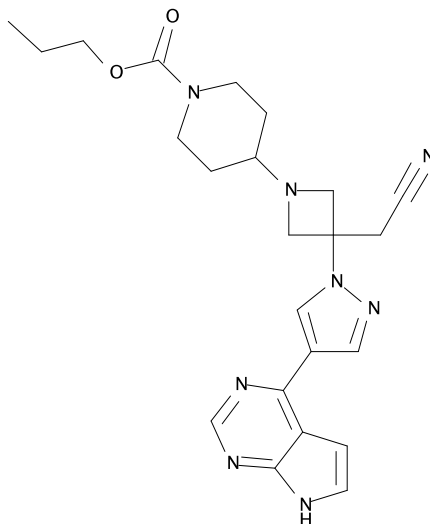
Приклад 385. {1-(1-{[6-[(3-гідроксипропіл)(метил)аміно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



Одержували так само, як і в Прикладі 382, використовуючи 3-(метиламіно)пропанол (0,038 г, 0,43 ммоль, TCI America) і виконуючи заміщення при 40 °С протягом 1 години.

Вихід: 0,007 г (26 %); РХ-МС: 638,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,69 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,51 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 4,33-4,23 (м, 1H), 3,86-3,74 (м, 6H), 3,74-3,66 (м, 1H), 3,63 (т, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,38-3,18 (м, 2H), 2,70-2,62 (м, 1H), 2,59 (т, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,97-1,88 (м, 1H), 1,86-1,79 (м, 1H), 1,75 (тт, 2H), 1,52-1,39 (м, 2H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  -71,88 (с, 3F).

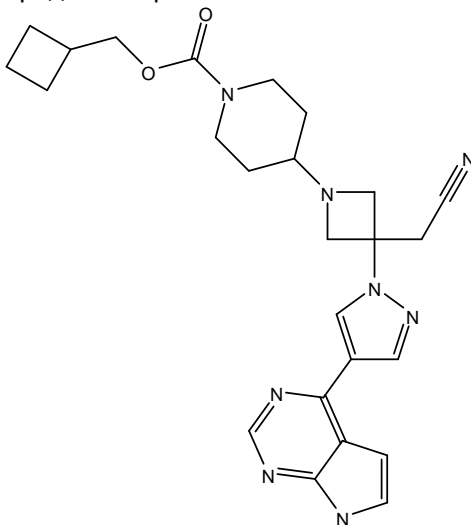
Приклад 386. Пропіл 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксилат



Розчин {1-піперидин-4-іл-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу (0,010 г, 0,020 ммоль) і пропіл хлорформіату (3,0 мкл, 0,026 ммоль) у метиленхлориді (1 мл, 20 ммоль) перемішували протягом 1,5 годин. Додавали ТФК, 1 мл. Через 1 годину розчинник видаляли ротаційним випарюванням для одержання маслянистої речовини. Маслянисту речовину розчиняли в 1 мл MeOH і додавали 50 мікролітрів етилендіаміну. Через 1 годину реакційну суміш очищали препаративною ВЕРХ (рН 10), використовуючи колонку Waters XBridge C18, розмір частинок 5 мкм, 19×100 мм; система рухомої фази: вода (0,1 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/ацетонітрил; швидкість потоку: 30 мл/хв.; розділювальний градієнт: 40-60 В за 5 хвилин для одержання 5,3 мг твердої білої речовини (58 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400

МГц, ДМСО):  $\delta$  12,13 (1H, ушир.); 8,83 (1H, с); 8,7 (1H, с); 8,42 (1H, с); 7,61 (1H, м); 7,05 (1H, м); 3,95 (2H, т); 3,75 (4H, м); 3,55 (4H, м); 3,0 (2H, ушир.); 2,43 (1H, м); 1,65 (2H, м); 1,58 (2H, м); 1,15 (2H, м); 0,95 (3H, т). РХ-МС (M+1): 449.

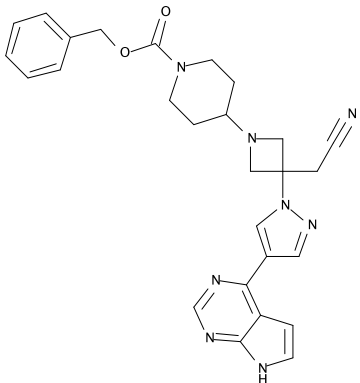
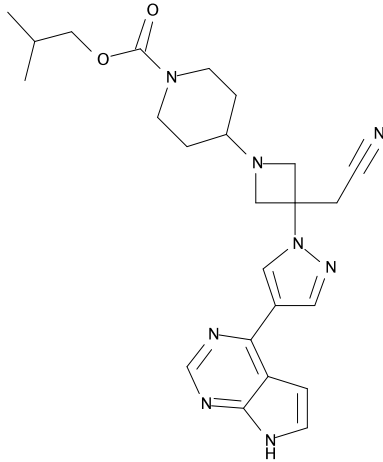
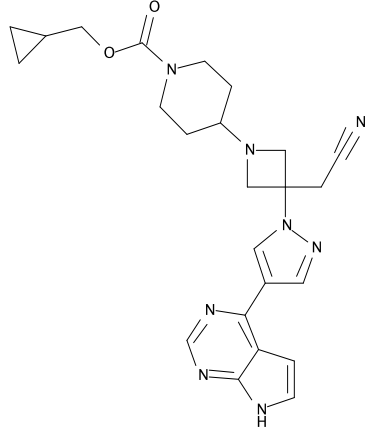
Приклад 387. Циклобутилметил 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксилат

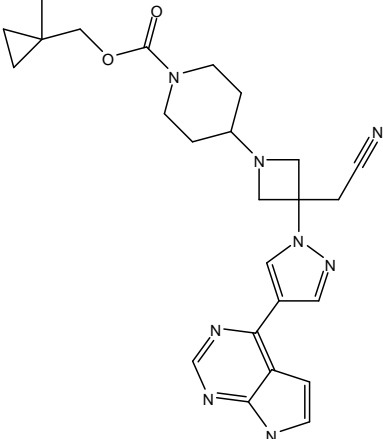
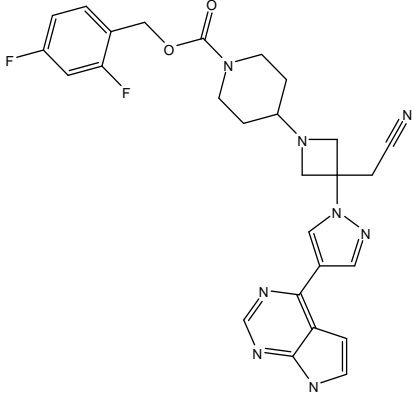
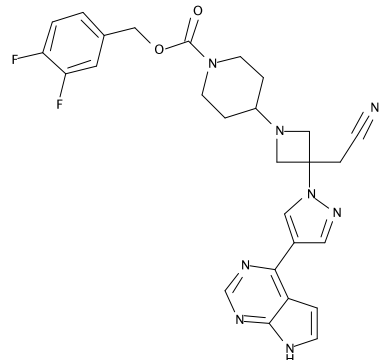
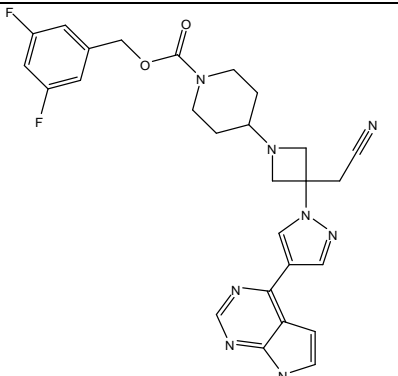


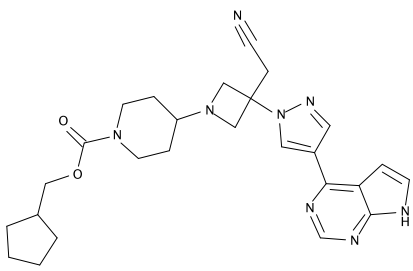
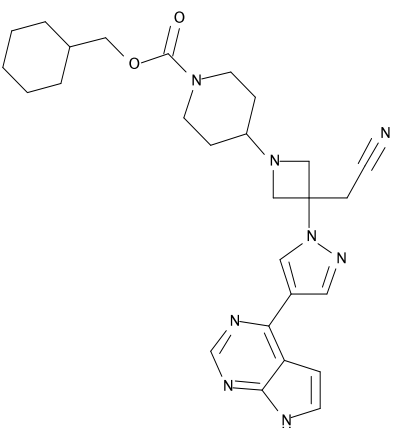
До розчину циклобутилметанолу (11 мкл, 0,12 ммоль) у метилехлориді (1 мл, 20 ммоль) додавали 2,02 М фосфген у толуолі (0,045 мл, 0,091 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин додавали {1-піперидин-4-іл-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил (0,020 г, 0,040 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (0,040 мл, 0,23 ммоль) і перемішували протягом ночі. Розчинник видаляли ротаційним випарюванням для одержання маслянистої речовини. Маслянисту речовину потім розчиняли в 1 мл метанолу і додавали 100 мікролітрів етилендіаміну. Через 1 годину реакційну суміш очищали препаративною ВЕРХ (рН 10), використовуючи колонку Waters XBridge C18, розмір частинок 5 мкм, 19×100 мм; система рухомої фази: вода (0,1 % NH<sub>4</sub>OH)/ацетонітрил; швидкість потоку: 30 мл/хв.; розділювальний градієнт: 40-60 % У за 5 хвилин для одержання 15 мг твердої білої речовини (78 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО):  $\delta$  12,08 (1H, ушир.); 8,75 (1H, с); 8,62 (1H, с); 8,35 (1H, с); 7,55 (1H, м); 7,0 (1H, м); 3,9 (2H, д); 3,65 (4H, м); 3,5 (4H, м); 2,9 (2H, ушир.); 2,38 (1H, м); 1,91 (2H, м); 1,77 (2H, м); 1,61 (5H, м); 1,03 (2H, м). РХ-МС (M+1): 475.

Наступні сполуки були отримані відповідно до способів, аналогічним способом Прикладів 386-387.

Приклад	Структура	Назва	МС (M+H)
388		етил 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксилат	435

Приклад	Структура	Назва	МС (M+H)
389		бензил 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксилат	497
390		ізобутил 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксилат	463
391		циклопропілметил 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксилат	461

Приклад	Структура	Назва	МС (M+H)
392		(1-метилциклопропіл)метил 4-{3-((4-((7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксилат	475
393		2,4-дифторбензил 4-{3-((4-((7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксилат	533
394		3,4-дифторбензил 4-{3-((4-((7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксилат	533
395		3,5-дифторбензил 4-{3-((4-((7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл)азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксилат	533

Приклад	Структура	Назва	МС (M+H)
396		циклопентилметил (ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1- іл]азетидин-1-іл}піперидин-1- карбоксилат	547
397		циклогексилметил (ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3- d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1- іл]азетидин-1-іл}піперидин-1- карбоксилат	561

№ Прикладу	<sup>1</sup> H ЯМР
388	(ДМСО): δ 8,8 (1H, c); 8,68 (1H, c); 8,4 (1H, c); 7,6 (1H, д); 7,02 (1H, д); 4,0 (2H, кв.); 3,75 (4H, м); 3,55 (4H, м); 2,95 (2H, м); 2,4 (1H, м); 1,62 (2H, м); 1,18 (3H, т); 1,1 (2H, м)
389	(ДМСО): δ 12,08 (1H, ушир.); 8,8 (1H, c); 8,68 (1H, c); 8,40 (1H, c); 7,6 (1H, д); 7,35 (5H, м); 7,02 (1H, д); 5,03 (2H, c); 3,75 (4H, м); 3,57 (4H, м); 3,0 (1H, м); 2,42 (2H, м); 1,62 (2H, м); 1,14 (2H, м)
394	(ДМСО): δ 12,08 (1H, ушир.); 8,78 (1H, c); 8,62 (1H, c); 8,37 (1H, c); 7,56 (1H, д); 7,39 (2H, м); 7,16 (1H, м); 7,0 (1H, д); 4,99 (2H, c); 3,7 (4H, м); 3,48 (4H, м); 2,98 (2H, ушир.); 2,38 (1H, м); 1,6 (2H, м); 1,05 (2H, м)
395	(ДМСО): δ 12,08 (1H, ушир.); 8,78 (1H, c); 8,62 (1H, c); 8,38 (1H, c); 7,58 (1H, д); 7,13 (1H, м); 7,02 (2H, м); 7,0 (1H, д); 5,0 (2H, c); 3,7 (4H, м); 3,5 (4H, м); 2,98 (2H, ушир.); 2,38 (1H, м); 1,6 (2H, м); 1,1 (2H, м)
396	(ДМСО): δ 12,08 (1H, ушир.); 8,77 (1H, c); 8,62 (1H, c); 8,37 (1H, c); 7,55 (1H, м); 7,0 (1H, м); 3,75 (2H, д); 3,65 (4H, м); 3,5 (4H, м); 2,95 (2H, ушир.); 2,38 (1H, м); 2,05 (1H, м); 1,6 (4H, м); 1,46 (4H, м); 1,15 (2H, м); 1,03 (2H, м)
397	(ДМСО): δ 12,08 (1H, ушир.); 8,77 (1H, c); 8,62 (1H, c); 8,37 (1H, c); 7,55 (1H, м); 7,0 (1H, м); 3,75 (6H, м); 3,55 (4H, м); 2,95 (2H, ушир.); 2,38 (1H, м); 1,67 (8H, м); 1,15 (5H, м); 0,95 (2H, м)

Приклад 398. Кристалічні солі {1-{1-[3-Фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу

- 5 А. Глутаратна сіль: У колбу завантажували вільну основу {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу (37,85 мг, 0,068 ммоль, 1 екв.) і 2-пропанол (0,6 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин для одержання прозорого розчину, а потім додавали глутарову кислоту (12,1 мг, 0,092 ммоль, 1,34 екв., Aldrich, кат. G3407). Реакційну суміш
- 10 перемішували приблизно 8 хвилин для одержання густої суспензії і безупинно перемішували протягом 5 годин. Тверду речовину збирали фільтрацією, промивали гептаном і сушили для одержання глутаратної солі у вигляді бруднувато-білих кристалів (39,9 мг, 85 %, 1796-108).

- 15 Стехіометричне відношення вільної основи до глутарової кислоти визначили по <sup>1</sup>H ЯМР як 1:1. Кристалічність глутаратної солі підтвердили по XRPD. Термограма DSC демонструвала ендотерми плавлення з вихідної T<sub>початку</sub> при 206,26 °C і T<sub>піку</sub> при 207,63 °C. ТГА показала втрату

ваги 0,037 % приблизно до 100 °С. Зображення SEM показало, що глутаратна сіль має стрижневидну кристалічну форму.

В. Цитратна сіль: У реактор завантажували вільну основу {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу (30,97 мг, 0,056 ммоль, 1 екв.) і етанол (0,5 мл). До прозорого розчину додавали лимонну кислоту (11,92 мг, 0,062 ммоль, 1,1 екв.). Після перемішування реакційної суміші протягом 60 хвилин для одержання суспензії, цю суспензію нагрівали приблизно при 75 °С протягом 80 хвилин і перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Осад зібрали фільтрацією, промивали гептаном і сушили під вакуумом протягом ночі для одержання цитратної солі (38,6 мг, 91,9 %) у вигляді бруднувато-білої твердої речовини.

Стехіометричне відношення вільної основи до лимонної кислоти визначили по <sup>1</sup>Н ЯМР як 1:1. Кристалічність солі підтвердили по XRPD і додатково підтвердили по DSC. ТГА показала близько 0,57 % втрати ваги приблизно до 100 °С. Зображення SEM показало, що сіль має плоску кристалічну форму.

С. Бензоатна сіль: До розчину вільної основи {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу (31,41 мг, 0,057 ммоль, 1 екв.) в2(0,5 мл) додавали бензойну кислоту (16,54 мг, 0,135 ммоль, 2,39 екв.). Безбарвний розчин перетворився в суспензію після перемішування протягом 20 хвилин. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Тверду речовину зібрали фільтрацією, промивали гептаном (1,5 мл) і сушили протягом ночі під вакуумом для одержання бензоатної солі (35 мг, 91,3 %) у вигляді бруднувато-білої твердої речовини.

Стехіометричне відношення вільної основи до бензойної кислоти визначали по <sup>1</sup>Н ЯМР як 1:1. Кристалічність бензоатної солі підтвердили по XRPD. Термограма DSC демонструвала ендотерми плавлення. ТГА показала втрату ваги 0,080 % приблизно до 100 °С. Зображення SEM показало, що бензоатна сіль була плоским кристалом.

Використовуючи такі ж способи, як описано вище, було виявлено, що малеатна, саліцилатна, сахаринова, камзилатна і нікотинатна солі 1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу також є гарними кристалічними солями.

Приклад 399. Фармацевтичні композиції {1-{1-[3-Фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу, солі адипінової кислоти

Дослідні капсули були зроблені з використанням звичайного способу сухого змішування. Вихідні дослідні партії були виконані на 200 мг ваги суміші, як для 10 мг, так і для 50 мг капсул. Композиція силікатованої мікрокристалічної целюлози була вибрана на основі даних розчинності і стабільності складу, отриманих на дослідних замісах. {{1-{1-[3-Фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил, сіль адипінової кислоти ("сіль адипінової кислоти") може бути отримана так, як показано в Прикладі 358. Склад дослідної капсули силікатованої мікрокристалічної целюлози перерахований у таблицях А і В нижче.

Таблиця А

Компоненти і склад 10 мг капсули

Компонент	Склад у мг/капсулу
Сіль адипінової кислоти	12,64*
Силікатована мікрокристалічна целюлоза**	187,36
Капсула 2 розміру (біла непрозора)	--
Разом	200,0

\*Фактор перетворення солі становить 0,7911

\*\*Складається з 98 % мікрокристалічної целюлози NF і 2 % колоїдного діоксиду кремнію NF

Таблиця В

## Компоненти і склад 50 мг капсули

Компонент	Склад у мг/капсулу
Сіль адипінової кислоти	63,20*
Силікатована мікрокристалічна целюлоза**	136,80
Капсула 2 розміру (біла непрозора)	--
Разом	200,0

\*Фактор перетворення солі становить 0,7911

\*\*Складається з 98 % мікрокристалічної целюлози NF і 2 % колоїдного діоксиду кремнію NF

Формула замісу для 10 мг і 50 мг капсул представлена в таблицях С і D. Капсули одержують по наступних етапах:

- 5 1. Попередньо змішують необхідну кількість солі адипінової кислоти і приблизно еквівалентну кількість силікатованої мікрокристалічної целюлози (SMCC).
2. Суміш із 1 етапу пропускають через відповідне сито (наприклад, 40 меш).
3. SMCC, що залишилася, просівають через таке ж сито, що використовувалося на 2 етапі.
- 10 4. Просіяну SMCC з 3 етапи змішують із сумішшю з 2 етапу у відповідному змішувачі (наприклад, змішувачі Turbula) протягом близько 5 хвилин.
5. Капсули заповнюють сумішшю до заданої ваги наповнення.

Таблиця С. Формула замісу для 225 г суміші для 10 мг капсул

Компонент	г/заміс
Сіль адипінової кислоти	15,80
Силікатована мікрокристалічна целюлоза	209,20
Капсула 2 розміру (біла непрозора)	--
Разом	225,0

Таблиця D. Формула замісу для 936 г суміші для 50 мг капсул

Компонент	г/заміс
Сіль адипінової кислоти	328,66
Силікатована мікрокристалічна целюлоза**	607,34
Капсула 2 розміру (біла непрозора)	--
Разом	963,0

15 Приклад А: Аналіз кінази JAK in vitro

- Сполуки, описані в цьому документі, були досліджені на інгібуючу активність мішеней JAK відповідно до наступного аналізу in vitro, описаного у публікації Park et al., Analytical Biochemistry 1999, 269, 94-104. Каталітичні домени JAK1 людини (а.а. 837-1142), Jak2 (а.а. 828-1132) і Jak3 (а.а. 781-1124) з N-кінцевою міткою His були експресовані з використанням бакуловірусу в клітинах комах, і були очищені. Каталітична активність JAK1, JAK2 або JAK3 була проаналізована вимірюванням фосфорилування біотинільованого пептиду. Фосфорильований пептид був виявлений гомогенною флуоресценцією з часовим розділенням (HTRF). IC<sub>50</sub> сполук були виміряні для кожної кінази в 40 мікролітрових реакціях, що містять фермент, АТФ і 500 нМ пептиду в 50 мМ буфера Tris (рН 7,8) з 100 мМ NaCl, 5 мМ DTT і 0,1 мг/мл (0,01 %) BSA. Для вимірювань IC<sub>50</sub> 1 мМ, концентрація АТФ у реакціях складала 1 мМ. Реакції були виконані при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім зупинені додаванням 20 мкл 45 мМ ЕДТА, 300 нМ SA-APC, 6 нМ Eu-Py20 в аналітичному буфері (Perkin Elmer, Boston, MA). Зв'язування з антитілом, міченим європієм, відбулося за 40 хвилин, а сигнал HTRF був виміряний на планшет-рідері Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA). У таблиці 1 представлені дані, пов'язані зі сполуками даного винаходу.



Таблиця 1

Дані IC<sub>50</sub> для ферментного аналізу JAK (вимірювані при 1 мМ АТФ)

Приклад	JAK1 IC <sub>50</sub> (нМ) <sup>1</sup>	JAK2 IC <sub>50</sub> (нМ) <sup>2</sup>	Відношення IC <sub>50</sub> JAK2/JAK1
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
14	++	++	3,2
15	++	++	5,3
16	++	++	2,5
17	+++	+++	2,6
18	++	+++	8,8
19	+	+	3,8
20	+	+	4,2
21	++	++	3,2
22	++	++	3,2
23	+	++	6,7
24	+	+	6,6
25	+	++	5,8
26	+	+	3,3
27	++	+++	5,1
28	+	+	8,5
29	+	+	7,2
30	+	+	2,8
31	+	+	1,9
32	+	++	4,4
33	+	+	0,5
34	++	++	6,0
35	+	++	6,9
36	+	+	2,3
37	+	+	2,1
38	+	+	5,7
39	+	+	3,2
40	+	+	4,8
41	+	+	4,9
42	+	+	6,7
43	+	++	5,0
44	+	+	2,9
45	+	++	3,1
46	+	++	6,3
47	+	+	3,7
48	+	++	6,5
49	+	+	6,5
50	+	+	6,9
51	+	+	6,3

Таблиця 1

Дані IC<sub>50</sub> для ферментного аналізу JAK (вимірювані при 1 мМ АТФ)

Приклад	JAK1 IC <sub>50</sub> (нМ) <sup>1</sup>	JAK2 IC <sub>50</sub> (нМ) <sup>2</sup>	Відношення IC <sub>50</sub> JAK2/JAK1
52	++	+++	4,4
53	+	++	9,4
54	++	+++	9,1
55	+	++	7,5
56	+	+	8,8
57	+++++	+++++	3,3
58	+	++	5,0
59	+	+	4,6
60	+	+	1,8
61	++	++	4,2
62	++	+++	6,6
63	+	++	6,1
64	+	+	2,7
65	+	++	4,3
66	++	+++	6,2
67	+	+	4,7
68	++	++	5,3
69	++	++	5,3
70	+	+	3,8
71	+++	+++	4,4
72	+	+	6,6
73	+	+	4,2
74	+	++	3,8
75	+	+	3,4
76	+	+	5,5
77	+	+	5,5
78	+	++	5,4
79	+	+	3,9
80	+	+	4,1
81	+	+	4,2
82	+	+	5,3
83	+	++	5,8
84	+	++	6,5
85	++	+++++	15,9
86	+	+++	19,4
87	+	+	0,3
88	++	+	0,9
89	+	+	2,6
90	+	+	1,5
91	+	+	1,7
92	+	+	2,8
93	+	+	1,5
94	++	++	1,0
95	+	+	2,7
96	+	+	0,5
97	++	++	2,2
98	++	+++	3,7
99	++	++	5,6
100	++	+++	6,6
101	++	+++++	8,3
102	++	++	4,2
103	++	++	2,5

Таблиця 1

Дані IC<sub>50</sub> для ферментного аналізу JAK (вимірювані при 1 мМ АТФ)

Приклад	JAK1 IC <sub>50</sub> (нМ) <sup>1</sup>	JAK2 IC <sub>50</sub> (нМ) <sup>2</sup>	Відношення IC <sub>50</sub> JAK2/JAK1
104	++	++	6,3
105	++	++++	7,2
106	++	++	4,2
107	++	+++	4,1
108	++	++	1,4
109	+++	++	1,1
110	++	++	1,6
111	++	++	2,6
112	++	+++	8,2
113	+++	+++	4,2
114	++	++	1,5
115	+	++	15,7
116	+	++	10,6
117	+	++	10,0
118	+	++	21,5
119	+	++	14,0
120	+	+	2,1
121	+	+	3,8
122	++	++	2,5
123	+	+	3,8
124	+	+	8,4
125	+	++	8,1
126	+	++	6,3
127	++	++	4,3
128	+	++	3,5
129	+	+	7,9
130	+	+	7,1
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

Таблиця 1

Дані IC<sub>50</sub> для ферментного аналізу JAK (вимірювані при 1 мМ АТФ)

Приклад	JAK1 IC <sub>50</sub> (нМ) <sup>1</sup>	JAK2 IC <sub>50</sub> (нМ) <sup>2</sup>	Відношення IC <sub>50</sub> JAK2/JAK1
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
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

Таблиця 1

Дані IC<sub>50</sub> для ферментного аналізу JAK (вимірювані при 1 мМ АТФ)

Приклад	JAK1 IC <sub>50</sub> (нМ) <sup>1</sup>	JAK2 IC <sub>50</sub> (нМ) <sup>2</sup>	Відношення IC <sub>50</sub> JAK2/JAK1
208	+	++	4,8
209	+	++	19,0
210	+	+	4,3
211	++	++	5,0
212	++	+++	7,8
213	+	++	9,7
214	++	++	2,5
215	+	++	5,7
216	++	++	4,0
217	++	++	5,8
218	+++	+++	2,6
219	++	++	2,4
220	++	+++	4,4
221	++	++	1,3
222	++	++	2,4
223	++	++	5,9
224	+++	+++	2,4
225	+	++	3,8
226	++	++	1,9
227	+	+	7,9
228	+	+	3,9
229	++	+++	6,4
230	++	++++	9,3
231	++	+++	5,1
232	++	+	0,7
233	+++	+++	2,2
234	+	++	4,2
235	++	++	2,5
236	+	+	5,5
237	++	++	2,3
238	+	++	6,8
239	++	++	2,3
240	+	++	8,7
241	+	+	3,8
242	+	++	8,3
243	+++	++++	6,4
244	++	++	1,8
245	++	++	1,5
246	+	++	7,5
247	+	+	5,1
248	+++	++++	5,2
249	++	++	2,1
250	+	++	4,7
251	+	+	4,9
252	++	++	2,3
253	+	+	5,8
254	+	++	3,8
255	++	++	3,2
256	+	++	8,2
257	++	++	4,4
258	+	+	5,0
259	+	+	4,6

Таблиця 1

Дані IC<sub>50</sub> для ферментного аналізу JAK (вимірювані при 1 мМ АТФ)

Приклад	JAK1 IC <sub>50</sub> (нМ) <sup>1</sup>	JAK2 IC <sub>50</sub> (нМ) <sup>2</sup>	Відношення IC <sub>50</sub> JAK2/JAK1
260	+	++	7,1
261	++	++++	20,8
262	++	+++	7,4
263	+	+++	12,2
264	++	+++	9,5
265	++	+++	6,6
266	++	+++	6,6
267	++	+++	6,6
268	++	++	3,1
269	+	++	5,0
270	+	+	6,1
271	+	++	7,8
272	++	++	6,5
273	+	+	4,4
274	+	++	9,0
275	++	++	3,1
276	+	+	4,0
277	+	++	9,8
278	+	+	5,6
279	+	+	4,1
280	+	+	7,5
281	+	++	10,0
282	++	++	3,4
283	+	+++	35,6
284	+	++	5,8
285	++	++	5,7
286	+	++	13,1
287	++	+++	6,7
288	+	+	9,0
289	+	++	14,0
290	+++	++++	3,9
291	+	+++	20,3
292	+	++	9,1
293	+	++	3,4
294	++	++++	21,4
295	++	++	5,1
296	+	++	4,6
297	+	+	10,0
298	+++	+++	2,8
299	+++	++++	6,6
300	++	++++	11,7
301	+++	+++	3,3
302	+++	++++	6,5
303	+	+++	19,7
304	+	++	10,3
305	+	+++	16,0
306	++	++	3,5
307	++	+++	8,8
308	+	+++	10,4
309	++	++	5,3
310	+	++	9,0
311	++	++++	11,1

Таблиця 1

Дані IC<sub>50</sub> для ферментного аналізу JAK (вимірювані при 1 мМ АТФ)

Приклад	JAK1 IC <sub>50</sub> (нМ) <sup>1</sup>	JAK2 IC <sub>50</sub> (нМ) <sup>2</sup>	Відношення IC <sub>50</sub> JAK2/JAK1
312	++	+++	5,3
313	+	++	14,3
314	+	++	11,0
315	++	+++	16,2
316	+	++	9,5
317	+	++	4,5
318	++	++	4,7
319	+	++	4,0
320	+	++	2,8
321	+	++	3,0
322	+	+	4,7
323	+	+	5,0
324	+	++	5,6
325	++	+++	4,3
326	++	++	1,7
327	++	+++	4,1
328	+	++	12,9
329	++	+++	4,5
330	+	++	6,7
331	+	++	10,8
332	+	+++	19,3
333	++	+++	8,8
334	+++	++++	4,3
335	+	+	2,4
336	+	+	2,9
337	++	++	6,0
338	++	+++	7,4
339	++	++	4,1
340	+++	++	1,4
341	++	+++	3,2
342	+	++	5,7
343	++	+++	5,5
344	+	+++	18,9
345	++	+++	11,9
346	+	++	5,9
347	++	++	2,7
348	+	++	3,2
349	+++	+++	3,3
350	++	++++	15,0
351	+	++	3,8
352	+	++	18,8
353	++	++	5,0
354	++	++	2,1
355	+	+	3,1
356	++	+++	5,8
357	+	++	3,8
358	+	+++	49,2
359	+	++++	59,2
360	+	++++	56,4
361	+	+++	20,9
362	+	+++	22,4
363	+	+++	32,9

Таблиця 1

Дані IC<sub>50</sub> для ферментного аналізу JAK (вимірювані при 1 мМ АТФ)

Приклад	JAK1 IC <sub>50</sub> (нМ) <sup>1</sup>	JAK2 IC <sub>50</sub> (нМ) <sup>2</sup>	Відношення IC <sub>50</sub> JAK2/JAK1
364	+	+++	37,8
365	+	++	15,5
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

<sup>1</sup>Для JAK1: 5 нМ або менше (+); від > 5 нМ до 20 нМ (++); від > 20 нМ до 30 нМ (+++); і > 30 нМ (++++).

<sup>2</sup>Для JAK2: 10 нМ або менше (+); від > 10 нМ до 50 нМ (++); від > 50 нМ до 100 нМ (+++); і > 100 нМ (++++).

#### Приклад В: Клітинні аналізи

Раківі клітинні лінії, що залежать від цитокінів і, отже, сигнальної трансдукції JAK/STAT, для росту, можуть бути поміщені в планшет з 6000 клітин на ямку (96-ямковий формат планшета) в RPMI 1640, 10 % FBS, і 1 нг/мл відповідного цитокіну. Сполуки можуть бути додані в клітини в ДМСО/середовищі (кінцева концентрація 0,2 % ДМСО) і інкубуватися протягом 72 годин при 37 °С, 5 % CO<sub>2</sub>. Вплив сполук на життєздатність клітин оцінюється з використанням люмінесцентного аналізу життєздатності клітин CellTiter-Glo (Promega) з наступним підрахунком за допомогою TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA). Можливість нецільового впливу сполук вимірюється паралельно, з використанням не-JAK-керованих клітинних ліній з таким же зчитуванням зразка. Всі експерименти звичайно виконуються у двох екземплярах.

Представлені вище клітинні лінії можуть також використовуватися для перевірки впливу сполук на фосфорилування JAK кіназ або потенційних спадних субстратів, таких як білки STAT,



Akt, Shp2 або Erk. Ці експерименти можуть бути виконані з наступним цитокіновим вирощуванням клітин на мінімальному середовищі протягом ночі, з наступною швидкою попередньою інкубацією зі сполукою (2 години або менше) і цитокіновою стимуляцією приблизно протягом 1 години або менше. Потім білки екстрагують із клітин і аналізують за допомогою таких же способів, які вивчаються в цій галузі, включаючи вестерн-блотинг або ELISA з використанням антитіл, які дозволяють розрізнити фосфорилування і загальні білки. У цих експериментах можуть використовуватися нормальні або ракові клітини для дослідження дії сполук на біологію виживання клітин пухлини або на медіатори запального захворювання. Наприклад, відносно останнього, такі цитокіни, як IL-6, IL-12, IL-23 або IFN, можуть використовуватися для стимулювання активації JAK, що приводить до фосфорилування білка(-ів) STAT і потенційно до транскрипційних профілів (оцінюваним за технологією з матрицями або qPCR) або виробленню і/або секреції білків, таких як IL-17. Здатність сполук інгібувати ці цитокін-опосередковані ефекти може бути виміряна з використанням звичайно досліджуваних способів в даній галузі.

Сполуки даного документа також можуть бути випробувані в клітинних моделях, розроблених для оцінки їх здатності і активності проти мутантних JAK, наприклад, мутації JAK2V617F, виявленої в мієлоїдних проліферативних порушеннях. У цих експериментах часто використовуються цитокін-залежні клітини гематологічної лінії (наприклад, BaF/3), у яких ектопічно експресують кінази дикого типу або мутантні JAK кінази (James, C., et al. Nature 434:1144-1148; Staerk, J., et al. JBC 280:41893-41899). Кінцеві точки включають дію сполук на виживання, проліферацію клітин і фосфорильовані білки JAK, STAT, Akt або Erk.

Деякі сполуки даного документа можна оцінити по їхній активності інгібування Т-клітинної проліферації. Таким аналізом може вважатися аналіз проліферації, керованої вторинними цитокінами (тобто JAK), а також спрощений аналіз придушення імунітету або інгібування імунної активації. Нижче представлений короткий огляд того, як можуть бути виконані такі експерименти.

Мононуклеарні клітини периферичної крові (PBMC) готують із цільної крові людини, використовуючи спосіб поділу Ficoll Nyraque, а Т-клітини (фракція 2000) можуть бути отримані з PBVS відстоюванням. Свіжі виділені Т-клітини людини можуть зберігатися в культуральному середовищі (RPMI 1640 з добавкою 10 % бичачого сироваткового альбуміну, 100 О/мл пеніциліну, 100 мкг/мл стрептоміцину) при щільності  $2 \times 10^6$  клітин/мл при 37 °C до 2 днів. Для аналізу IL-2 стимульованої клітинної проліферації Т-клітини спочатку обробляють фітогемаглютиніном (PHA) при кінцевій концентрації 10 мкг/мл протягом 72 годин. Після однократного промивання PBS, 6000 клітин/ямку поміщають в 96-ямкові планшети і обробляють сполуками з різними концентраціями в культуральному середовищі в присутності 100 О/мл IL-2 людини (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Ізраїль). Планшети інкубують при 37 °C протягом 72 годин, і коефіцієнт проліферації оцінюють із використанням люмінесцентних реагентів CellTiter-Glo по протоколу, запропонованому виробником (Promega; Madison, WI).

Приклад С: Протипухлинна ефективність in vivo

Сполуки даного документа можуть бути оцінені в моделях ксенотрансплантату пухлини людини в мишей з порушеним імунітетом. Наприклад, онкогенний варіант клітинної лінії INA-6 плазмоцитоми може використовуватися для підшкірної інокуляції мишей SCID (Burger, R., et al. Hematol J. 2:42-53, 2001). Тварин з пухлиною потім можна рандомізувати на групи, що обробляють ліками або носієм, і можуть уводитися різні дози сполук кожним із численних звичайних способів, включаючи пероральний, інтраперитонеальний або безперервну інфузію з використанням насосів, імплантували. Ріст пухлини із часом вимірюється за допомогою кронциркулів. Далі, зразки пухлин можуть бути зібрані в будь-який час після ініціації обробки для проведення аналізу, як описано вище (Приклад В) для оцінки впливу сполуки на активність JAK і спадні сигнальні шляхи. Крім того, селективність сполуки(-к) може бути оцінена з використанням моделей ксенотрансплантата пухлини, які керуються іншими відомими кіназами (наприклад, Bcr-Abl), таких як модель пухлини K562.

Приклад D: Випробування на мишах уповільненої реакції гіперчутливості при контакті зі шкірою

Сполуки даного документа також можуть бути випробувані на їх ефективність (інгібування мішеней JAK) на моделі випробування вповільненої гіперчутливості, керованої Т-клітинами. Реакція гіперчутливості вповільненого типу при контакті зі шкірою в мишей (DTH) вважається достовірною моделлю клінічного контактного дерматиту і інших Т-лімфоцит-опосередкованих імунних порушень шкіри, таких як псоріаз (Immunol Today. 1998 Jan;19(1):37-44). DTH мишей розділяє багато характеристик із псоріазом, включаючи імунний інфільтрат, що супроводжує ріст у запальних цитокінах і кератиноцитну гіперпроліферацію. Більше того, багато класів

засобів, що є ефективними для лікування псоріазу в клінічних умовах, також є ефективними інгібіторами реакції DTH у мишей (Agents Actions. 1993 Jan;38(1-2):116-21).

На 0 або 1 день мишей Balb/c сенсibilізують місцевим нанесенням на поголені животи антигену 2,4-динітро-фторбензолу (DNFB). На 5 день вимірюють товщину вух, використовуючи інженерний мікрометр. Ці вимірювання записують і використовують як базову лінію. Обидва вуха тварин потім випробовують місцевим нанесенням DNFB у загальній кількості 20 мкл (10 мкл на внутрішню сторону вушної раковини і 10 мкл на зовнішню сторону вушної раковини) при концентрації 0,2 %. По закінченні від двадцяти чотирьох до семидесяти двох годин після випробування кожне вухо знову вимірюється. Обробку досліджуваними сполуками проводять протягом фази сенсibilізації і випробування (з 1 дня по 7 день) або від часу перед фазою випробування і до періоду самої фази випробування (звичайно в другій половині дня з 4 дні по 7 день). Лікування досліджуваними сполуками (у різних концентраціях) проводять системно або локально (місцеве введення лікарського засобу на вухо). Ефективність досліджуваних сполук визначають по зниженню набрякання вуха в порівнянні із ситуацією без лікування. Сполуки, що обумовили зниження 20 % або більше, вважаються ефективними. У деяких експериментах мишей випробовували, але не сенсibilізували (негативний контроль).

Інгібуючий ефект (інгібування активації шляхів JAK-STAT) досліджуваних сполук може бути підтверджений імуногістохімічним аналізом. Активація шляху(-ів) JAK-STAT призводить до утворення і переміщення функціональних факторів транскрипції. Більше того, приплив імунних клітин і збільшена проліферація кератиноцитів також забезпечують унікальні зміни профілю експресії у вухах, що можна досліджувати і оцінити кількісно. Фіксовані у формаліні і забиті в парафіні сегменти вуха (зібрані після фази випробування в моделі DTH) піддаються імуногістохімічному аналізу з використанням антитіла, що специфічно взаємодіє з фосфорильованим STAT3 (клон 58E12, Cell Signaling Technologies). Вуха мишей обробляють досліджуваними сполуками, носієм або дексаметазоном (клінічно ефективний лікарський засіб при псоріазі), або без лікарського засобу, у моделі DTH для порівняння. Досліджувані сполуки і дексаметазон можуть давати однакові транскрипційні зміни як якісно, так і кількісно, і досліджувані сполуки і дексаметазон можуть знижувати кількість інфільтруючих клітин. І системне, і локальне введення досліджуваних сполук може чинити інгібуючу дію, тобто зниження кількості інфільтруючих клітин і інгібування транскрипційних змін.

Приклад Е: Протизапальна активність in vivo

Сполуки даного документа можуть бути оцінені в моделях на гризунах або в моделях не на гризунах, розроблених для відтворення одиної або комплексної запальної реакції. Наприклад, моделі артриту на гризунах можуть використовуватися для оцінки терапевтичного потенціалу сполук, що вводяться превентивно або терапевтично. Ці моделі включають, але не обмежуються цим, колаген-індукований артрит мишей або щурів, ад'ювант-індукований артрит щурів і артрит, індукований колагеновим антитілом. Аутоімунні захворювання, включаючи, але не обмежуючись цим, розсіяний склероз, цукровий діабет I типу, увеоретиніт, тиреоїдит, міастенію gravis, імуноглобулін-нефропатію, міокардит, сенсibilізацію дихальних шляхів (астму), вовчак або коліт, також можуть використовуватися для оцінки терапевтичного потенціалу сполук даного документа. Ці моделі добре відомі в науковому співтоваристві і є схожими з досліджуваними моделями в даній галузі (Current Protocols in Immunology, Vol 3., Coligan, J.E. et al, Wiley Press.; Methods in Molecular Biology: Vol. 225, Inflammation Protocols., Winyard, P.G. and Willoughby, D.A., Humana Press, 2003.).

Приклад F: Моделі на тваринах для лікування сухості очей, увеїту і кон'юктивіту

Засоби можна оцінити в одній або більше доклінічних моделей сухості очей, які відомі фахівцям в даній галузі, включаючи, але не обмежуючись цим, модель конканаваліну А (ConA) слізної залози кроликів, модель скополаміну миші (підшкірно або трансдермально), модель ботуліну слізної залози мишей, або кожну з множини спонтанних аутоімунних моделей гризунів, які приводять до дисфункції очних залоз (наприклад, NOD-SCID, MRL/lpr або NZB/NZW) (публікації Barabino et al., Experimental Eye Research 2004, 79, 613-621 і Schrader et al., Developmental Ophthalmology, Karger 2008, 41, 298-312, кожна з яких включена в даний документ шляхом посилання в повному об'ємі). Кінцеві точки цих моделей можуть включати гістопатологію очних залоз і очей (рогівки і тому подібного) і, можливо, класичний тест Ширмера або його модифіковані версії (Barabino et al.), що вимірюють вироблення слізної рідини. Активність може бути оцінена лікуванням шляхом введення різними способами (наприклад, системним або місцевим), що може починатися до появи досліджуваного захворювання або після нього.

Засоби можуть бути оцінені в одній або більше доклінічних моделей увеїту, відомих фахівцям в даній галузі. Вони включають, але не обмежуються цим, моделі

експериментального аутоімунного увеїту (EAU) і ендотоксин-індукованого увеїту (EIU). Експерименти EAU можуть бути виконані на кроликах, щурах або мишах і можуть включати пасивну або активну імунізацію. Наприклад, антиген будь-якого номера або будь-який антиген сітківки може використовуватися для сенсibilізації тварин до відповідного імуногену, після чого ці тварини можуть бути окулярно випробувані тим же антигеном. Модель EIU більше точна і включає місцеве або системне введення ліпополісахариду в сублетальних дозах. Кінцеві точки обох моделей EIU і EAU можуть включати дослідження очного дна і гістопатологію, серед іншого. Ці моделі розглянуті в публікації Smith et al. (Immunology and Cell Biology 1998, 76, 497-512, що включена в даний документ шляхом посилання в повному об'ємі.). Активність оцінюється лікуванням шляхом введення різними способами (наприклад, системним або місцевим), що може починатися до появи досліджуваного захворювання або після нього. Деякі моделі, перераховані вище, можуть також приводити до склериту/епісклериту, хоріоїдиту, цикліту або іриту, і тому є корисними для вивчення потенційної активності сполук для терапевтичного лікування цих захворювань.

Засоби також можуть бути оцінені в одній або більше доклінічних моделей кон'юктивіту, які відомі фахівцям в даній галузі. Вони включають, але не обмежуючись цим, моделі на гризунах з використанням морських свинок, щурів або мишей. Моделі на морських свинках включають моделі, що використовують активну або пасивну імунізацію і/або протоколи імунних випробувань із антитілами, такими як овальбумін або амброзія (розглянуті в публікації Groneberg, D.A., et al., Allergy 2003, 58, 1101-1113, що включена в даний документ шляхом посилання в повному об'ємі). Моделі на щурах і мишах є, загалом, такими ж, як і моделі на морських свинках (також розглянуті в публікації Groneberg). Активність може бути оцінена лікуванням шляхом введення різними способами (наприклад, системним або місцевим), що може починатися до появи досліджуваного захворювання або після нього. Кінцеві точки таких досліджень можуть включати, наприклад, гістологічний, імунологічний, біохімічний або молекулярний аналіз очних тканин, таких як кон'юктива.

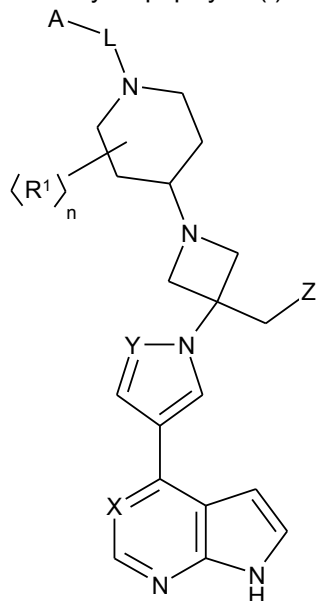
#### Приклад G: Захист кісток in vivo

Сполука можуть бути оцінені в різних доклінічних моделях остеопенії, остеопорозу або резорбції кісток, які відомі фахівцям в даній галузі. Наприклад, гризуни після оваріектомії можуть використовуватися для оцінки здатності сполук впливати на ознаки і маркери реконструкції і/або щільності кісток (публікація W.S.S. Jee and W. Yao, J Musculoskel. Nueron. Interact., 2001, 1(3), 193-207, що включена в даний документ шляхом посилання в повному об'ємі). Альтернативно, щільність кісток і їхня структура можуть бути оцінені в контрольних гризунів або гризунів, оброблених сполуками, у моделях остеопенії, індукованою терапією (наприклад, глюкокортикоїдами) (публікація Yao, et al. Arthritis and Rheumatism, 2008, 58(6), 3485-3497; і id. 58(11), 1674-1686, які обидві включені в даний документ шляхом посилання в повному об'ємі). Крім того, вплив сполук на резорбцію і щільність кісток може бути оцінена в моделях артриту на гризунах, описаних вище (Приклад E). Кінцеві точки всіх цих моделей можуть варіюватися, але звичайно включають гістологічні і радіологічні оцінки, а також імуногістологію і відповідні біохімічні маркери реконструкції кісток.

Різні модифікації даного винаходу, крім описаних у цьому документі, є очевидними для фахівця в даній галузі по представлених раніше описах. Передбачається, що такі модифікації також знаходяться у рамках прикладеної формули винаходу. Кожне посилання, включаючи всі патенти, патентні заявки і публікації, що цитуються в даний заявці, є включеними в дану заявку шляхом посилання в повному об'ємі.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):



5

або її фармацевтично прийнятна сіль,

де:

X є N або CR<sup>2</sup>;

Y є N або CR<sup>3</sup>;

10 Z є H, ціано, галогеном, C<sub>1-3</sub>алкілом або C<sub>1-3</sub>галоалкілом;

L є C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, C(=O), C(=O)N(R<sup>4a</sup>), C(=O)C(R<sup>4b</sup>)<sub>2</sub>, S(=O)<sub>2</sub>, C(=O)O, C(=O)OC(R<sup>4b</sup>)<sub>2</sub> або C(=O)N(R<sup>4a</sup>)C(R<sup>4b</sup>)<sub>2</sub>;

A є C<sub>1-6</sub>алкілом, C<sub>3-14</sub>циклоалкілом, C<sub>2-13</sub>гетероциклоалкілом, C<sub>6-14</sub>арилом або C<sub>1-14</sub>гетероарилом; де кожний вказаний C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-14</sub>циклоалкіл, C<sub>2-13</sub>гетероциклоалкіл, C<sub>6-14</sub>арил і C<sub>1-14</sub>гетероарил

15 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4, 5 або 6 незалежно вибраними R<sup>5</sup>-групами; кожний R<sup>1</sup> незалежно є C<sub>1-4</sub>алкілом, гідроксилем, C<sub>1-4</sub>алкокси, фтором, гідроксил-C<sub>1-4</sub>алкілом або C<sub>1-4</sub>алкокси-C<sub>1-4</sub>алкілом; або

дві групи R<sup>1</sup> разом утворюють 2- або 3-вуглецевий місток або місток формули -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-;

R<sup>2</sup> є H, галогеном, гідроксилем, ціано, C<sub>1-4</sub>алкілом, C<sub>1-4</sub>галоалкілом або C<sub>1-4</sub>алкокси;

20 R<sup>3</sup> є H, ціано, нітро, галогеном, гідроксилем, C<sub>1-6</sub>алкілом, C<sub>2-6</sub>алкенілом, C<sub>2-6</sub>алкінілом, C<sub>3-7</sub>циклоалкілом, C<sub>1-6</sub>галоалкілом, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галоалкокси, аміно, C<sub>1-6</sub>алкіламіно, ді-C<sub>1-6</sub>алкіламіно, C<sub>1-6</sub>алкілсульфонілом, карбамілом, C<sub>1-6</sub>алкілкарбамілом, ді-C<sub>1-6</sub>алкілкарбамілом, карбокси, C<sub>1-6</sub>алкілкарбонілом або C<sub>1-6</sub>алкоксикарбонілом;

кожний R<sup>4</sup> незалежно є H або C<sub>1-4</sub>алкілом; або

25 дві групи R<sup>4</sup>, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5- або 6-членне циклоалкілове кільце;

R<sup>4a</sup> є H або C<sub>1-4</sub>алкілом;

кожний R<sup>4b</sup> незалежно є H або C<sub>1-4</sub>алкілом; або

30 дві групи R<sup>4b</sup>, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5- або 6-членне циклоалкілове кільце;

кожний R<sup>5</sup> незалежно є галогеном, ціано, нітро, C<sub>1-6</sub>алкілом, C<sub>2-6</sub>алкенілом, C<sub>2-6</sub>алкінілом, C<sub>1-6</sub>галоалкілом, галосульфанилом, C<sub>3-10</sub>циклоалкілом, C<sub>3-10</sub>циклоалкіл-C<sub>1-3</sub>алкілом, C<sub>2-10</sub>гетероциклоалкілом, C<sub>2-10</sub>гетероциклоалкіл-C<sub>1-3</sub>алкілом, C<sub>6-10</sub>арилом, C<sub>6-10</sub>арил-C<sub>1-3</sub>алкілом, C<sub>1-10</sub>гетероарилом, C<sub>1-10</sub>гетероарил-C<sub>1-3</sub>алкілом, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)R<sup>b</sup>, C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> або S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; де кожний C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл, C<sub>1-6</sub>галоалкіл, C<sub>3-10</sub>циклоалкіл, C<sub>3-10</sub>циклоалкіл-C<sub>1-3</sub>алкіл, C<sub>2-10</sub>гетероциклоалкіл, C<sub>2-10</sub>гетероциклоалкіл-C<sub>1-3</sub>алкіл, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>6-10</sub>арил-C<sub>1-3</sub>алкіл, C<sub>1-10</sub>гетероарил і C<sub>1-10</sub>гетероарил-C<sub>1-3</sub>алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4

40 або 5 незалежно вибраними R<sup>6</sup>-групами;

- кожний  $R^6$  незалежно є галогеном, ціано, нітро,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{2-6}$ алкенілом,  $C_{2-6}$ алкінілом,  $C_{1-6}$ галоалкілом, галосульфанилом,  $C_{3-10}$ циклоалкілом,  $C_{3-10}$ циклоалкіл- $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкілом,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{6-10}$ арилом,  $C_{6-10}$ арил- $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{1-10}$ гетероарилом,  $C_{1-10}$ гетероарил- $C_{1-3}$ алкілом,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(O)R^{b1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(O)OR^{a1}$ ,  $OC(O)R^{b1}$ ,  $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ ,  $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)R^{b1}$ ,  $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)_2R^{b1}$  або  $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ; де кожний  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $C_{1-6}$ галоалкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкіл,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{6-10}$ арил- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-10}$ гетероарил і  $C_{1-10}$ гетероарил- $C_{1-3}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^h$ -групами;
- кожний  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  і  $R^d$  незалежно є H,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{2-6}$ алкенілом,  $C_{2-6}$ алкінілом,  $C_{1-6}$ галоалкілом,  $C_{3-10}$ циклоалкілом,  $C_{3-10}$ циклоалкіл- $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкілом,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{6-10}$ арилом,  $C_{6-10}$ арил- $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{1-10}$ гетероарилом або  $C_{1-10}$ гетероарил- $C_{1-3}$ алкілом; де вказані  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $C_{1-6}$ галоалкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкіл,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{6-10}$ арил- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-10}$ гетероарил і  $C_{1-10}$ гетероарил- $C_{1-3}$ алкіл необов'язково заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^g$ -групами;
- або будь-які  $R^c$  і  $R^d$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілову групу або гетероариллову групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, гідроксилу,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галоалкокси, аміно,  $C_{1-6}$ алкіламіно, ді- $C_{1-6}$ алкіламіно, тіо,  $C_{1-6}$ алкілтіо,  $C_{1-6}$ алкілсульфінілу,  $C_{1-6}$ алкілсульфонілу, карбаміду,  $C_{1-6}$ алкілкарбамілу, ді- $C_{1-6}$ алкілкарбамілу, карбокси,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілу і  $C_{1-6}$ алкоксикарбонілу;
- кожний  $R^e$  незалежно є H,  $C_{1-6}$ алкілом, CN, гідроксил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкілсульфонілом, карбокси,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілом, аміносальфонілом,  $C_{1-6}$ алкіламіносальфонілом, ді- $C_{1-6}$ алкіламіносальфонілом, карбамілом,  $C_{1-6}$ алкілкарбамілом або ді- $C_{1-6}$ алкілкарбамілом;
- кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно є H,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{2-6}$ алкенілом,  $C_{2-6}$ алкінілом,  $C_{1-6}$ галоалкілом,  $C_{3-10}$ циклоалкілом,  $C_{3-10}$ циклоалкіл- $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкілом,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{6-10}$ арилом,  $C_{6-10}$ арил- $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{1-10}$ гетероарилом або  $C_{1-10}$ гетероарил- $C_{1-3}$ алкілом; де вказані  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $C_{1-6}$ галоалкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкіл,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{6-10}$ арил- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-10}$ гетероарил і  $C_{1-10}$ гетероарил- $C_{1-3}$ алкіл необов'язково заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^g$ -групами;
- або будь-які  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілову групу або гетероариллову групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, гідроксилу,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галоалкокси, аміно,  $C_{1-6}$ алкіламіно, ді- $C_{1-6}$ алкіламіно, тіо,  $C_{1-6}$ алкілтіо,  $C_{1-6}$ алкілсульфінілу,  $C_{1-6}$ алкілсульфонілу, карбаміду,  $C_{1-6}$ алкілкарбамілу, ді- $C_{1-6}$ алкілкарбамілу, карбокси,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілу,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонілу і  $C_{1-6}$ алкілкарбоніламіно;
- кожний  $R^{e1}$  незалежно є H,  $C_{1-6}$ алкілом, CN, гідроксил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкілсульфонілом, карбокси,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілом, аміносальфонілом,  $C_{1-6}$ алкіламіносальфонілом, ді- $C_{1-6}$ алкіламіносальфонілом, карбамілом,  $C_{1-6}$ алкілкарбамілом або ді- $C_{1-6}$ алкілкарбамілом;
- кожний  $R^g$ ,  $R^g$  і  $R^h$  незалежно є галогеном, ціано, нітро, гідроксил,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{2-6}$ алкенілом,  $C_{2-6}$ алкінілом,  $C_{3-7}$ циклоалкілом,  $C_{1-6}$ галоалкілом,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галоалкокси, аміно,  $C_{1-6}$ алкіламіно, ді- $C_{1-6}$ алкіламіно, тіо,  $C_{1-6}$ алкілтіо,  $C_{1-6}$ алкілсульфінілом,  $C_{1-6}$ алкілсульфонілом, карбамілом,  $C_{1-6}$ алкілкарбамілом, ді- $C_{1-6}$ алкілкарбамілом, карбокси,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілом,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонілом або  $C_{1-6}$ алкілкарбоніламіно; і
- n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.
2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:
- $X \in N$  або  $CR^2$ ;
- $Y \in N$  або  $CR^3$ ;
- $Z \in N$ , ціано, галогеном,  $C_{1-3}$ алкілом або  $C_{1-3}$ галоалкілом;
- $L \in C(R^4)_2$ ,  $C(=O)$ ,  $C(=O)N(R^{4a})$ ,  $C(=O)C(R^{4b})_2$  або  $S(=O)_2$ ;
- $A \in C_{1-6}$ алкілом,  $C_{3-14}$ циклоалкілом,  $C_{2-13}$ гетероциклоалкілом,  $C_{6-14}$ арилом або  $C_{1-14}$ гетероарилом; де кожний вказаний  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-14}$ циклоалкіл,  $C_{2-13}$ гетероциклоалкіл,  $C_{6-14}$ арил і  $C_{1-14}$ гетероарил необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4, 5 або 6 незалежно вибраними  $R^5$ -групами;
- кожний  $R^1$  незалежно є  $C_{1-4}$ алкілом; або
- дві групи  $R^1$  разом утворюють 2- або 3-вуглецевий місток;

- $R^2$  є Н, галогеном, гідроксилом, ціано,  $C_{1-4}$ алкілом,  $C_{1-4}$ галоалкілом або  $C_{1-4}$ алкокси;  
 $R^3$  є Н, ціано, нітро, галогеном, гідроксилом,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{2-6}$ алкенілом,  $C_{2-6}$ алкінілом,  $C_{3-7}$ циклоалкілом,  $C_{1-6}$ галоалкілом,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галоалкокси, аміно,  $C_{1-6}$ алкіламіно, ді- $C_{1-6}$ алкіламіно,  $C_{1-6}$ алкілсульфонілом, карбамілом,  $C_{1-6}$ алкілкарбамілом, ді- $C_{1-6}$ алкілкарбамілом, карбокси,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілом або  $C_{1-6}$ алкоксикарбонілом;  
кожний  $R^4$  незалежно є Н або  $C_{1-4}$ алкілом; або  
дві групи  $R^4$ , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5- або 6-членне циклоалкілове кільце;  
 $R^{4a}$  є Н або  $C_{1-4}$ алкілом;  
кожний  $R^{4b}$  незалежно є Н або  $C_{1-4}$ алкілом; або  
дві групи  $R^{4b}$ , разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5- або 6-членне циклоалкілове кільце;  
кожний  $R^5$  незалежно є галогеном, ціано, нітро,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{2-6}$ алкенілом,  $C_{2-6}$ алкінілом,  $C_{1-6}$ галоалкілом, галосульфанилом,  $C_{3-10}$ циклоалкілом,  $C_{3-10}$ циклоалкіл- $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкілом,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{6-10}$ арилом,  $C_{6-10}$ арил- $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{1-10}$ гетероарилом,  $C_{1-10}$ гетероарил- $C_{1-3}$ алкілом,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $C(=NR^e)R^b$ ,  $C(=NR^e)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ ,  $NR^cS(O)R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$  або  $S(O)_2NR^cR^d$ , де кожний  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $C_{1-6}$ галоалкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкіл,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{6-10}$ арил- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-10}$ гетероарил і  $C_{1-10}$ гетероарил- $C_{1-3}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^6$ -групами;  
кожний  $R^6$  незалежно є галогеном, ціано, нітро,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{2-6}$ алкенілом,  $C_{2-6}$ алкінілом,  $C_{1-6}$ галоалкілом, галосульфанилом,  $C_{3-10}$ циклоалкілом,  $C_{3-10}$ циклоалкіл- $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкілом,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{6-10}$ арилом,  $C_{6-10}$ арил- $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{1-10}$ гетероарилом,  $C_{1-10}$ гетероарил- $C_{1-3}$ алкілом,  $OR^{a1}$ ,  $SR^{a1}$ ,  $C(O)R^{b1}$ ,  $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(O)OR^{a1}$ ,  $OC(O)R^{b1}$ ,  $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ ,  $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ ,  $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)R^{b1}$ ,  $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ ,  $S(O)_2R^{b1}$  або  $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ ; де кожний  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $C_{1-6}$ галоалкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкіл,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{6-10}$ арил- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-10}$ гетероарил і  $C_{1-10}$ гетероарил- $C_{1-3}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^h$ -групами;  
кожний  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  і  $R^d$  незалежно є Н,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{2-6}$ алкенілом,  $C_{2-6}$ алкінілом,  $C_{1-6}$ галоалкілом,  $C_{3-10}$ циклоалкілом,  $C_{3-10}$ циклоалкіл- $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкілом,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{6-10}$ арилом,  $C_{6-10}$ арил- $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{1-10}$ гетероарилом або  $C_{1-10}$ гетероарил- $C_{1-3}$ алкілом; де вказані  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $C_{1-6}$ галоалкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкіл,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{6-10}$ арил- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-10}$ гетероарил і  $C_{1-10}$ гетероарил- $C_{1-3}$ алкіл необов'язково заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^g$ -групами;  
або будь-які  $R^c$  і  $R^d$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілову групу або гетероарилову групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, гідроксилу,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галоалкокси, аміно,  $C_{1-6}$ алкіламіно, ді- $C_{1-6}$ алкіламіно, тіо,  $C_{1-6}$ алкілтіо,  $C_{1-6}$ алкілсульфінілу,  $C_{1-6}$ алкілсульфонілу, карбамілу,  $C_{1-6}$ алкілкарбамілу, ді- $C_{1-6}$ алкілкарбамілу, карбокси,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілу і  $C_{1-6}$ алкоксикарбонілу;  
кожний  $R^e$  незалежно є Н,  $C_{1-6}$ алкілом, CN, гідроксилом,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкілсульфонілом, карбокси,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілом, аміносульфанилом,  $C_{1-6}$ алкіламіносульфанилом, ді- $C_{1-6}$ алкіламіносульфанилом, карбамідом,  $C_{1-6}$ алкілкарбамідом або ді- $C_{1-6}$ алкілкарбамілом;  
кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно є Н,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{2-6}$ алкенілом,  $C_{2-6}$ алкінілом,  $C_{1-6}$ галоалкілом,  $C_{3-10}$ циклоалкілом,  $C_{3-10}$ циклоалкіл- $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкілом,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{6-10}$ арилом,  $C_{6-10}$ арил- $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{1-10}$ гетероарилом або  $C_{1-10}$ гетероарил- $C_{1-3}$ алкілом; де вказані  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $C_{1-6}$ галоалкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкіл,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{6-10}$ арил- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-10}$ гетероарил і  $C_{1-10}$ гетероарил- $C_{1-3}$ алкіл необов'язково заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^g$ -групами;  
або будь-які  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілову групу або гетероарилову групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними галогену, ціано, нітро, гідроксилу,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галоалкокси, аміно,  $C_{1-6}$ алкіламіно, ді- $C_{1-6}$ алкіламіно, тіо,  $C_{1-6}$ алкілтіо,  $C_{1-6}$ алкілсульфінілу,  $C_{1-6}$ алкілсульфонілу, карбамілу,  $C_{1-6}$ алкілкарбамілу, ді- $C_{1-6}$ алкілкарбамілу, карбокси,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілу і  $C_{1-6}$ алкоксикарбонілу;

алкіламіно, ді- $C_{1-6}$ алкіламіно, тіо,  $C_{1-6}$ алкілтіо,  $C_{1-6}$ алкілсульфінілу,  $C_{1-6}$ алкілсульфонілу, карбаміду,  $C_{1-6}$ алкілкарбамілу, ді- $C_{1-6}$ алкілкарбамілу, карбокси,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілу,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонілу і  $C_{1-6}$ алкілкарбоніламіно;

кожний  $R^{e1}$  незалежно є H,  $C_{1-6}$ алкілом, CN, гідроксиллом,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкілсульфонілом, карбокси,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілом, аміноссульфонілом,  $C_{1-6}$ алкіламіноссульфонілом, ді- $C_{1-6}$ алкіламіноссульфонілом, карбамідом,  $C_{1-6}$ алкілкарбамілом або ді- $C_{1-6}$ алкілкарбамілом;

кожний  $R^g$ ,  $R^g$  і  $R^h$  незалежно є галогеном, ціано, нітро, гідроксиллом,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{2-6}$ алкенілом,  $C_{2-6}$ алкінілом,  $C_{3-7}$ циклоалкілом,  $C_{1-6}$ галоалкілом,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галоалкокси, аміно,  $C_{1-6}$ алкіламіно, ді- $C_{1-6}$ алкіламіно, тіо,  $C_{1-6}$ алкілтіо,  $C_{1-6}$ алкілсульфінілом,  $C_{1-6}$ алкілсульфонілом, карбамідом,  $C_{1-6}$ алкілкарбамілом, ді- $C_{1-6}$ алкілкарбамілом, карбокси,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілом,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонілом або  $C_{1-6}$ алкілкарбоніламіно; і

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

3. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де X є N.

4. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де X є  $CR^2$ .

5. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де X є C(H), C(F) або C(CN).

6. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де X є CH.

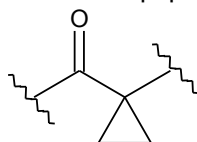
7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Y є N.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Y є  $CR^3$ .

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Y є CH.

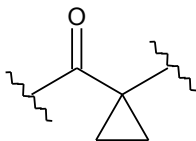
10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Z є ціано.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятна сіль, де L є  $C(=O)NH$ ,



$C(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $CH_2$ ,  $C(=O)CH_2$  або

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятна сіль, де L є  $C(=O)NH$ ,



$C(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $CH_2$ ,  $C(=O)O$  або  $C(=O)CH_2$ .

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятна сіль, де n дорівнює 0, 1 або 2.

14. Сполука за будь-яким з пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятна сіль, де n дорівнює 0.

15. Сполука за будь-яким з пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $R^1$  є  $C_{1-4}$ алкілом.

16. Сполука за будь-яким з пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $R^1$  є метилом.

17. Сполука за будь-яким з пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятна сіль, де дві групи  $R^1$  утворюють 2-вуглецевий місток.

18. Сполука за будь-яким з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, де A є  $C_{6-14}$ арилом, що необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4, 5 або 6 незалежно вибраними групами  $R^5$ .

19. Сполука за будь-яким з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, де A є фенілом, що необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними групами  $R^5$ .

20. Сполука за будь-яким з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, де A є моноциклічним  $C_{3-9}$ циклоалкілом або біциклічним  $C_{3-9}$ циклоалкілом, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4, 5 або 6 незалежно вибраними групами  $R^5$ .

21. Сполука за будь-яким з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, де A є моноциклічним  $C_{2-10}$ гетероциклоалкілом або біциклічним  $C_{2-10}$ гетероциклоалкілом, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4, 5 або 6 незалежно вибраними групами  $R^5$ .

22. Сполука за будь-яким з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, де A є моноциклічним  $C_{1-10}$ гетероарилом або біциклічним  $C_{1-10}$ гетероарилом, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4, 5 або 6 незалежно вибраними групами  $R^5$ .

23. Сполука за будь-яким з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, де A є  $C_{1-6}$ алкілом.

24. Сполука за будь-яким з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, де A є  $C_{1-6}$ алкілом, фенілом, нафтиловим кільцем, моноциклічним або біциклічним  $C_{3-10}$ циклоалкілом, моноциклічним або біциклічним  $C_{2-10}$ гетероциклоалкілом або моноциклічним або біциклічним  $C_{1-10}$ гетероарилом; кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^5$ -групами.

25. Сполука за будь-яким з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, де A є фенілом, нафтиловим кільцем, моноциклічним  $C_{3-10}$ циклоалкілом, біциклічним  $C_{3-10}$ циклоалкілом,

моноциклічним  $C_{2-10}$ гетероциклоалкілом, біциклічним  $C_{2-10}$ гетероциклоалкілом, моноциклічним  $C_{1-10}$ гетероарилом або біциклічним  $C_{1-10}$ гетероарилом; кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^5$ -групами.

26. Сполука за будь-яким з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, де А є метилом, етилом, ізопропілом, фенілом, нафталіновим кільцем, піридиновим кільцем, піримідиновим кільцем, тіофеновим кільцем, піразиновим кільцем, оксазоловим кільцем, ізоксазоловим кільцем, імідазоловим кільцем, тіазоловим кільцем, фурановим кільцем, піразоловим кільцем, хіноліновим кільцем, бензотіофеновим кільцем, бензотіазоловим кільцем, бензоімідазоловим кільцем, бензофурановим кільцем, циклопропілом, цикlopентилом, циклогексилом, циклогептилом, інденовим кільцем, тетрагідронафталіновим кільцем, дигідро-1,4-бензодіоксисиним кільцем або піперидиновим кільцем; кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^5$ -групами, у межах допуску валентності.

27. Сполука за будь-яким з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, де А є фенілом або піридиновим кільцем; кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^5$ .

28. Сполука за будь-яким з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, де А є піридин-4-ілом; який необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^5$ .

29. Сполука за будь-яким з пп. 1-28 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний  $R^5$  незалежно є галогеном, ціано,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{1-6}$ галоалкілом,  $C_{6-10}$ арилом,  $C_{1-10}$ гетероарилом,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $NR^cR^d$  або  $NR^cC(O)R^b$ ; де кожний вказаний  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ галоалкіл,  $C_{6-10}$ арил і  $C_{1-10}$ гетероарил необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^6$ -групами.

30. Сполука за будь-яким з пп. 1-28 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний  $R^5$  незалежно є хлором, фтором, бромом, ціано, метилом, етилом, трифторметилом, гідроксилом, метокси, трифторметокси, дифторметокси, фенокси, диметиламіно, трет-бутилкарбоніламіно, метоксикарбонілом, метилтіо, фенілом, піридиновим кільцем, тіазоловим кільцем, хіноліновим кільцем, ізохіноліновим кільцем, імідазо[1,2-а]піримідиновим кільцем, бензоксазоловим кільцем або оксадіазоловим кільцем; де кожний вказаний феніл, піридинове кільце, тіазолове кільце, хінолінове кільце, ізохінолінове кільце, імідазо[1,2-а]піримідинове кільце, бензоксазолове кільце і оксадіазолове кільце незалежно заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^6$ -групами.

31. Сполука за будь-яким з пп. 1-28 або її фармацевтично прийнятна сіль, де: кожний  $R^5$  незалежно є галогеном, ціано,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{1-6}$ галоалкілом,  $C_{6-10}$ арилом,  $C_{1-10}$ гетероарилом,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $NR^cR^d$  або  $NR^cC(O)R^b$ ; де кожний вказаний  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ галоалкіл,  $C_{6-10}$ арил і  $C_{1-10}$ гетероарил необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^6$ -групами;

35 кожний  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  і  $R^d$  незалежно є Н,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{1-6}$ галоалкілом або  $C_{6-10}$ арилом; де вказані  $C_{1-6}$ алкіл і  $C_{6-10}$ арил незалежно заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^9$ -групами; кожний  $R^6$  незалежно є галогеном, ціано,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{1-6}$ галоалкілом,  $OR^{a1}$ ,  $NR^{c1}R^{d1}$  або  $OC(O)R^{b1}$ ; і

40 кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$ ,  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$  незалежно є Н або  $C_{1-6}$ алкілом; де вказаний  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений замісником, незалежно вибраним з  $C_{1-4}$ алкокси і гідроксилу;

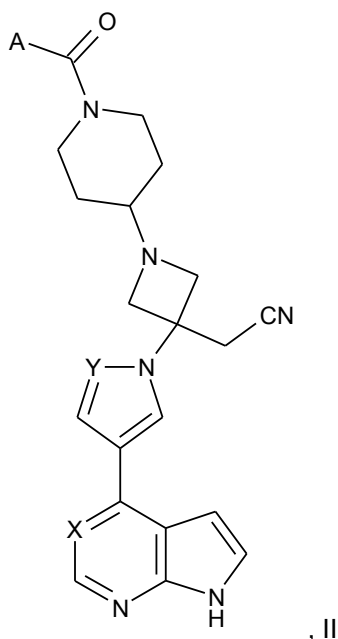
або будь-які з  $R^{c1}$  і  $R^{d1}$ , разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілову групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену.

32. Сполука за будь-яким з пп. 1-28 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний  $R^5$  незалежно є галогеном або  $C_{1-6}$ галоалкілом.

33. Сполука за будь-яким з пп. 1-28 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний  $R^5$  незалежно є фтором або трифторметилом.

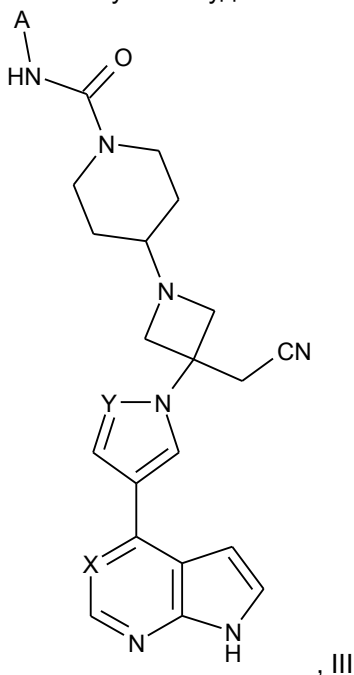
34. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 і 18-33, що має Формулу (II):





або її фармацевтично прийнятна сіль.

35. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 і 18-33, що має Формулу (III):



або її фармацевтично прийнятна сіль.

36. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

X є N або CR<sup>2</sup>;

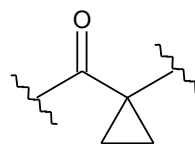
Y є N або CR<sup>3</sup>;

кожний R<sup>1</sup> незалежно є C<sub>1-4</sub>алкілом; або дві групи R<sup>1</sup> утворюють 2-вуглецевий місток;

R<sup>2</sup> є H, галогеном або ціано;

R<sup>3</sup> є H;

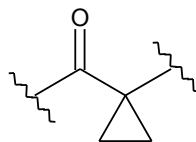
Z є ціано;



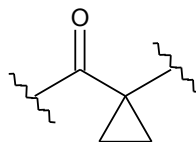
L є C(=O)NH, C(=O), S(=O)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, C(=O)CH<sub>2</sub> або

A є C<sub>1-6</sub>алкілом, фенілом, нафтиловим кільцем, моноциклічним C<sub>3-10</sub>циклоалкілом, біциклічним C<sub>3-10</sub>циклоалкілом, моноциклічним C<sub>2-10</sub>гетероциклоалкілом, біциклічним C<sub>2-</sub>

- 10гетероциклоалкілом, моноциклічним  $C_{1-10}$ гетероарилом або біциклічним  $C_{1-10}$ гетероарилом; кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^5$ -групами; кожний  $R^5$  незалежно є галогеном, ціано,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{2-6}$ алкенілом,  $C_{2-6}$ алкінілом,  $C_{1-6}$ галоалкілом,  $C_{3-10}$ циклоалкілом,  $C_{3-10}$ циклоалкіл- $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкілом,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{6-10}$ арилом,  $C_{6-10}$ арил- $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{1-10}$ гетероарилом,  $C_{1-10}$ гетероарил- $C_{1-3}$ алкілом,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cS(O)R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$  або  $S(O)_2NR^cR^d$ ; де кожний  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $C_{1-6}$ галоалкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкіл,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{6-10}$ арил- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-10}$ гетероарил і  $C_{1-10}$ гетероарил- $C_{1-3}$ алкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^6$ -групами; і
- 10  $n$  дорівнює 0, 1 або 2.
37. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:
- 15  $X \in N$  або  $CR^2$ ;  
 $Y \in N$  або  $CR^3$ ;  
кожний  $R^1$  незалежно є  $C_{1-4}$ алкілом; або  
дві групи  $R^1$  утворюють 2-вуглецевий місток;  
 $R^2 \in H$ , галогеном або ціано;  
 $R^3 \in H$ ;
- 20  $Z \in$  ціано;



- $L \in C(=O)NH$ ,  $C(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $CH_2$ ,  $C(=O)CH_2$  або ;
- $A \in C_{1-6}$ алкілом, фенілом, нафтиловим кільцем, моноциклічним  $C_{3-10}$ циклоалкілом, біциклічним  $C_{3-10}$ циклоалкілом, моноциклічним  $C_{2-10}$ гетероциклоалкілом, біциклічним  $C_{2-10}$ гетероциклоалкілом, моноциклічним  $C_{1-10}$ гетероарилом або біциклічним  $C_{1-10}$ гетероарилом; кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^5$ -групами; кожний  $R^5$  незалежно є галогеном, ціано,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{1-6}$ галоалкілом,  $C_{3-10}$ циклоалкілом,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкілом,  $C_{6-10}$ арилом,  $C_{6-10}$ арил- $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{1-10}$ гетероарилом,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$  або  $S(O)_2NR^cR^d$ ; де кожний  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ галоалкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкіл,  $C_{6-10}$ арил і  $C_{1-10}$ гетероарил необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^6$ -групами; і
- 25  $n$  дорівнює 0, 1 або 2.
38. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:
- 35  $X \in N$  або  $CR^2$ ;  
 $Y \in N$  або  $CR^3$ ;  
кожний  $R^1$  незалежно є  $C_{1-4}$ алкілом; або  
дві групи  $R^1$  утворюють 2-вуглецевий місток;  
 $R^2 \in H$ , галогеном або ціано;  
 $R^3 \in H$ ;
- 40  $Z \in$  ціано;



- $L \in C(=O)NH$ ,  $C(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $CH_2$ ,  $C(=O)CH_2$  або ;
- $A \in$  фенілом, нафтиловим кільцем, моноциклічним  $C_{3-10}$ циклоалкілом, біциклічним  $C_{3-10}$ циклоалкілом, моноциклічним  $C_{2-10}$ гетероциклоалкілом, біциклічним  $C_{2-10}$ гетероциклоалкілом, моноциклічним  $C_{1-10}$ гетероарилом або біциклічним  $C_{1-10}$ гетероарилом; кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^5$ -групами; кожний  $R^5$  незалежно є галогеном, ціано,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{1-6}$ галоалкілом,  $C_{3-10}$ циклоалкілом,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкілом,  $C_{6-10}$ арилом,  $C_{6-10}$ арил- $C_{1-3}$ алкілом,  $C_{1-10}$ гетероарилом,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$  або  $S(O)_2NR^cR^d$ ; де  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ галоалкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкіл,  $C_{6-10}$ арил і  $C_{1-10}$ гетероарил необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^6$ -групами; і
- 45  $n$  дорівнює 0, 1 або 2.
- 50

39. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

$X \in N$  або  $CR^2$ ;

$Y \in N$  або  $CR^3$ ;

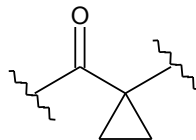
кожний  $R^1$  незалежно є  $C_{1-4}$ алкілом; або

5 дві групи  $R^1$  утворюють 2-вуглецевий місток;

$R^2 \in H$ , галогеном або ціано;

$R^3 \in H$ ;

$Z \in$  ціано;



$L \in C(=O)NH$ ,  $C(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $CH_2$ ,  $C(=O)CH_2$  або

10  $A \in C_{1-6}$ алкілом, фенілом, нафтиловим кільцем, моноциклічним  $C_{3-10}$ циклоалкілом, біциклічним  $C_{3-10}$ циклоалкілом, моноциклічним  $C_{2-10}$ гетероциклоалкілом, біциклічним  $C_{2-10}$ гетероциклоалкілом, моноциклічним  $C_{1-10}$ гетероарилом або біциклічним  $C_{1-10}$ гетероарилом; кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^5$ -групами;

15 кожний  $R^5$  незалежно є галогеном, ціано,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{1-6}$ галоалкілом,  $C_{6-10}$ арилом,  $C_{1-10}$ гетероарилом,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ; де кожний вказаний  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ галоалкіл,  $C_{6-10}$ арил і  $C_{1-10}$ гетероарил необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^6$ -групами; і

$n$  дорівнює 0, 1 або 2.

40. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

20  $X \in N$  або  $CR^2$ ;

$Y \in N$  або  $CR^3$ ;

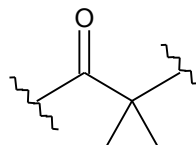
кожний  $R^1$  незалежно є  $C_{1-4}$ алкілом; або

дві групи  $R^1$  утворюють 2-вуглецевий місток;

$R^2 \in H$ , галогеном або ціано;

25  $R^3 \in H$ ;

$Z \in$  ціано;



$L \in C(=O)NH$ ,  $C(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $CH_2$ ,  $C(=O)CH_2$  або

30  $A \in$  фенілом, нафтиловим кільцем, моноциклічним  $C_{3-10}$ циклоалкілом, біциклічним  $C_{3-10}$ циклоалкілом, моноциклічним  $C_{2-10}$ гетероциклоалкілом, біциклічним  $C_{2-10}$ гетероциклоалкілом, моноциклічним  $C_{1-10}$ гетероарилом або біциклічним  $C_{1-10}$ гетероарилом; кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^5$ -групами;

кожний  $R^5$  незалежно є галогеном, ціано,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{1-6}$ галоалкілом,  $C_{6-10}$ арилом,  $C_{1-10}$ гетероарилом,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ; де кожний вказаний  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{1-6}$ галоалкіл,  $C_{6-10}$ арил і  $C_{1-10}$ гетероарил необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^6$ -групами; і

$n$  дорівнює 0, 1 або 2.

41. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

$X \in N$  або  $CR^2$ ;

$Y \in N$  або  $CR^3$ ;

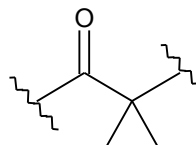
40 кожний  $R^1$  незалежно є метилом; або

дві групи  $R^1$  утворюють 2-вуглецевий місток;

$R^2 \in H$ , галогеном або ціано;

$R^3 \in H$ ;

$Z \in$  ціано;



45  $L \in C(=O)NH$ ,  $C(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $CH_2$ ,  $C(=O)CH_2$  або

$A \in$  метилом, етилом, ізопропілом, фенілом, нафталіновим кільцем, піридиновим кільцем, піримідиновим кільцем, тіофеновим кільцем, піразинним кільцем, оксазоловим кільцем,

ізоксазоловим кільцем, імідазоловим кільцем, тіазоловим кільцем, фурановим кільцем, піразоловим кільцем, хіноліновим кільцем, бензотіофеновим кільцем, бензотіазоловим кільцем, бензоімідазоловим кільцем, бензофурановим кільцем, циклопропілом, цикlopентилом, циклогексилом, циклогептилом, інденовим кільцем, тетрагідронафталіновим кільцем, дигідро-1,4-бензодіоксисиним кільцем або піперидиновим кільцем; кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4, 5 або 6 незалежно вибраними  $R^5$ -групами, у межах допуску валентності; кожний  $R^5$  незалежно є хлором, фтором, бромом, ціано, метилом, етилом, трифторметилом, гідроксилом, метокси, трифторметокси, дифторметокси, фенокси, диметиламіно, трет-бутилкарбоніламіно, метоксикарбонілом, метилтіо, фенілом, піридиновим кільцем, тіазоловим кільцем, хіноліновим кільцем, ізохіноліновим кільцем, імідазо[1,2-а]піримідиновим кільцем, бензоксазоловим кільцем або оксадіазоловим кільцем; де кожний вказаний феніл, піридинове кільце, тіазолове кільце, хінолінове кільце, ізохінолінове кільце, імідазо[1,2-а]піримідинове кільце, бензоксазолове кільце і оксадіазолове кільце незалежно заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^6$ -групами; і

$n$  дорівнює 0, 1 або 2.

42. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

$X \in N$  або  $CR^2$ ;

$Y \in N$  або  $CR^3$ ;

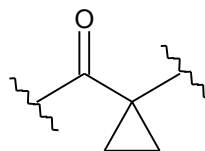
кожний  $R^1$  незалежно є метилом; або

дві групи  $R^1$  утворюють 2-вуглецевий місток;

$R^2 \in H$ , галогеном або ціано;

$R^3 \in H$ ;

$Z \in$  ціано;



$L \in C(=O)NH$ ,  $C(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $CH_2$ ,  $C(=O)CH_2$  або

$A \in$  фенілом, нафталіновим кільцем, піридиновим кільцем, піримідиновим кільцем, тіофеновим кільцем, піразиновим кільцем, оксазоловим кільцем, ізоксазоловим кільцем, імідазоловим кільцем, тіазоловим кільцем, фурановим кільцем, піразоловим кільцем, хіноліновим кільцем, бензотіофеновим кільцем, бензотіазоловим кільцем, бензоімідазоловим кільцем, бензофурановим кільцем, циклопропілом, цикlopентилом, циклогексилом, циклогептилом, інденовим кільцем, тетрагідронафталіновим кільцем, дигідро-1,4-бензодіоксисиним кільцем або піперидиновим кільцем; кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4, 5 або 6 незалежно вибраними  $R^5$ -групами;

кожний  $R^5$  незалежно є хлором, фтором, бромом, ціано, метилом, етилом, трифторметилом, гідроксилом, метокси, трифторметокси, дифторметокси, фенокси, диметиламіно, трет-бутилкарбоніламіно, метоксикарбонілом, метилтіо, фенілом, піридиновим кільцем, тіазоловим кільцем, хіноліновим кільцем, ізохіноліновим кільцем, імідазо[1,2-а]піримідиновим кільцем, бензоксазоловим кільцем або оксадіазоловим кільцем; де кожний вказаний феніл, піридинове кільце, тіазолове кільце, хінолінове кільце, ізохінолінове кільце, імідазо[1,2-а]піримідинове кільце, бензоксазолове кільце і оксадіазолове кільце незалежно заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними  $R^6$ -групами; і

$n$  дорівнює 0, 1 або 2.

43. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

$X \in N$  або  $CR^2$ ;

$Y \in N$  або  $CR^3$ ;

кожний  $R^1$  незалежно є  $C_{1-4}$ алкілом; або

дві групи  $R^1$  утворюють 2-вуглецевий місток;

$R^2 \in H$ , галогеном або ціано;

$R^3 \in H$ ;

$Z \in$  ціано;

$L \in S(=O)_2$ ;

$A \in C_{1-6}$ алкілом; і

$n$  дорівнює 0, 1 або 2.

44. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

$X \in N$  або  $CH$ ;

$Y \in N$ ;

$Z \in$  ціано;

L є C(=O) або C(=O)NH;

A є фенілом або піридиновим кільцем, кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними R<sup>5</sup>-групами;

кожний R<sup>5</sup> незалежно є галогеном або C<sub>1-6</sub>галоалкілом; і

5 n дорівнює 0.

45. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

X є N або CH;

Y є N;

Z є ціано;

10 L є C(=O) або C(=O)NH;

A є фенілом або піридин-4-ілом, кожний з яких необов'язково заміщений 1 або 2 незалежно вибраними R<sup>5</sup>-групами;

кожний R<sup>5</sup> незалежно є фтором або трифторметилом; і

n дорівнює 0.

15 46. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

X є N або CR<sup>2</sup>;

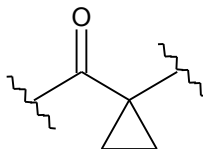
Y є N або CR<sup>3</sup>;

кожний R<sup>1</sup> незалежно є C<sub>1-4</sub>алкілом, гідроксилом, C<sub>1-4</sub>алкокси або фтором; дві групи R<sup>1</sup> разом утворюють 2- або 3-вуглецевий місток або місток формули -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-;

20 R<sup>2</sup> є H, галогеном або ціано;

R<sup>3</sup> є H;

Z є ціано;



L є C(=O)NH, C(=O), S(=O)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, C(=O)CH<sub>2</sub>, , C(=O)O або C(=O)OCH<sub>2</sub>;

25 A є C<sub>1-6</sub>алкілом, фенілом, нафтиловим кільцем, моноциклічним C<sub>3-10</sub>циклоалкілом, біциклічним C<sub>3-10</sub>циклоалкілом, моноциклічним C<sub>2-10</sub>гетероциклоалкілом, біциклічним C<sub>2-10</sub>гетероциклоалкілом, моноциклічним C<sub>1-10</sub>гетероарилом або біциклічним C<sub>1-10</sub>гетероарилом; кожний з яких необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними R<sup>5</sup>-групами;

кожний R<sup>5</sup> незалежно є галогеном, ціано, C<sub>1-6</sub>алкілом, C<sub>1-6</sub>галоалкілом, C<sub>6-10</sub>арилом, C<sub>1-10</sub>гетероарилом, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>; де кожний вказаний C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-6</sub>галоалкіл, C<sub>6-10</sub>арил і C<sub>1-10</sub>гетероарил необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно

30 вибраними R<sup>6</sup>-групами; n дорівнює 0, 1 або 2;

кожний R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> незалежно є H, C<sub>1-6</sub>алкілом, C<sub>1-6</sub>галоалкілом або C<sub>6-10</sub>арилом; де вказані C<sub>1-6</sub>алкіл і C<sub>6-10</sub>арил незалежно заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними R<sup>9</sup>-групами;

35 кожний R<sup>6</sup> незалежно є галогеном, ціано, C<sub>1-6</sub>алкілом, C<sub>1-6</sub>галоалкілом, OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup> або OC(O)R<sup>b1</sup>; і

кожний R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup> і R<sup>d1</sup> незалежно є H або C<sub>1-6</sub>алкілом; де вказаний C<sub>1-6</sub>алкіл необов'язково заміщений замісником, незалежно вибраним з C<sub>1-4</sub>алкокси і гідроксилу;

40 або будь-які з R<sup>c1</sup> і R<sup>d1</sup>, разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілову групу, необов'язково заміщену 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену.

47. Сполука за п. 1, де ця сполука вибрана з:

{1-[1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

45 {1-[1-(3-фтор-4-хінолін-6-ілбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

{1-[1-(3,5-дифторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

50 {3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-[1-(3,4,5-трифторбензоїл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

{1-[1-(3-фтор-4-метоксибензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

{1-[1-(3-фтор-4-гідроксибензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

55 {1-[1-[2-фтор-3-(трифторметил)бензоїл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;

[illegible]

- [illegible]

- [illegible]



[illegible]

[illegible]

- [illegible]

[illegible]

- {1-[1-(2-фтор-6-метоксибензил)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- {1-[1-(2,3-дихлорбензил)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- 5 5-[4-(3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл)піперидин-1-іл)метил]-2-фторбензонітрилу;
- {1-[1-[4-(1,2,3-оксадіазол-4-іл)бензил]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- 2-[4-(3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл)піперидин-1-іл)метил]бензонітрилу;
- 10 3-[4-(3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл)піперидин-1-іл)метил]бензонітрилу;
- 6-[4-(3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл)піперидин-1-іл)метил]-2-метоксинікотиніонітрилу;
- 15 {1-[1-[(2,6-дибромпіридин-4-іл)метил]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- {1-[1-[(2-бромпіридин-4-іл)метил]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- {1-[1-(2-хлор-6-фторбензил)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- 20 {1-[1-(3-хлор-2,6-дифторбензил)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- 4-[4-(3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл)піперидин-1-іл)метил]-2-фторбензонітрилу;
- 25 {1-[1-[(5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл)метил]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- {1-[1-[(3-фтор-2-(трифторметил)піридин-4-іл)метил]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- {1-[1-(1-бензофуран-2-ілметил)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- 30 {1-[1-(3-феноксibenзил)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- {1-[1-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілметил)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- 35 N-{4-[4-(3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл)піперидин-1-іл)метил]піридин-2-іл}-2,2-диметилпропанаміду;
- {1-[1-[3-хлор-2-фтор-6-(трифторметил)бензил]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- {1-[1-[(3,5-дихлорпіридин-4-іл)метил]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- 40 {1-[1-[(2-хлор-6-метоксихінолін-3-іл)метил]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- {1-[1-(2-хлор-3,4-диметоксибензил)піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- 45 3-[3-(3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-8-ил)метил]-6-(диметиламіно)-2-фторбензонітрилу;
- {1-[8-(2-хлор-3,6-дифторбензил)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- 3-[4-(3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл)-2-метилпіперидин-1-іл)метил]-6-(диметиламіно)-2-фторбензонітрилу;
- 50 3-[4-(3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл)-2-метилпіперидин-1-іл)метил]-6-(диметиламіно)-2-фторбензонітрилу;
- {1-[1-(2-хлор-6-фторбензил)-2-метилпіперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- 55 {1-[1-(2-хлор-6-фторбензил)-2-метилпіперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- {1-[1-[(1-метил-1Н-піразол-5-іл)сульфоніл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;
- 2-[4-(3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]азетидин-1-іл)піперидин-1-іл)сульфоніл]бензонітрилу;
- 60

[illegible]

[illegible]

- 4- $\{$ -3-(ціанометил)-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]пиридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[4-  
 (трифторметил)піридин-3-іл]піперидин-1-карбоксаміду;  
 4- $\{$ -3-(ціанометил)-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]пиридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-(2-  
 фторфеніл)піперидин-1-карбоксаміду;  
 5 N-(2-хлорфеніл)-4- $\{$ -3-(ціанометил)-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]пиридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-  
 1-іл}піперидин-1-карбоксаміду;  
 4- $\{$ -3-(ціанометил)-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]пиридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[4-ціано-2-  
 (трифторметил)феніл]піперидин-1-карбоксаміду;  
 N-(4-ціано-2-фторфеніл)-4- $\{$ -3-(ціанометил)-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]пиридин-4-іл)-1H-піразол-1-  
 10 іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксаміду;  
 N-(2-хлор-4-ціанофеніл)-4- $\{$ -3-(ціанометил)-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]пиридин-4-іл)-1H-піразол-1-  
 іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксаміду;  
 (3-[4-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]пиридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-{1-[3-фтор-2-  
 (трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл}азетидин-3-іл)ацетонітрилу;  
 15 5-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]пиридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-  
 іл}піперидин-1-іл)карбоніл]ізофталонітрилу;  
 3-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]пиридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-  
 іл}піперидин-1-іл)карбоніл]-5-фторбензонітрилу;  
 4-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]пиридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-  
 20 іл}піперидин-1-іл)карбоніл]-3-фторбензонітрилу;  
 5-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]пиридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-  
 іл}піперидин-1-іл)карбоніл]-2-фторбензонітрилу;  
 {1-{1-[5-фторпіридин-2-іл)карбоніл]піперидин-4-іл}-3-[4-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]пиридин-4-іл)-  
 1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 25 {1-[1-(3-фторізонікотиноїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]пиридин-4-іл)-1H-піразол-  
 1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {1-[1-(3,5-дифторізонікотиноїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]пиридин-4-іл)-1H-  
 піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {1-[1-(3-фтор-4-гідроксибензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]пиридин-4-іл)-1H-  
 30 піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {1-[1-(2-фтор-4-гідроксибензоїл)піперидин-4-іл]-3-[4-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]пиридин-4-іл)-1H-  
 піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 2-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]пиридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-  
 іл}піперидин-1-іл)карбоніл]терефталонітрилу;  
 35 4-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]пиридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-  
 іл}піперидин-1-іл)карбоніл]-2-фторбензонітрилу;  
 {1-{1-[5-хлор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл}-3-[4-(5-фтор-1H-піроло[2,3-  
 b]пиридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {1-{1-[4,4-дифторциклогексил)карбоніл]піперидин-4-іл}-3-[4-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]пиридин-4-  
 40 іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 4- $\{$ -3-(ціанометил)-3-[4-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]пиридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[4-  
 фтор-2-(трифторметил)феніл]піперидин-1-карбоксаміду;  
 4- $\{$ -3-(ціанометил)-3-[4-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]пиридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[3-  
 (трифторметил)пиридин-2-іл]піперидин-1-карбоксаміду;  
 45 4- $\{$ -3-(ціанометил)-3-[4-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]пиридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[4-  
 (трифторметил)пиридин-3-іл]піперидин-1-карбоксаміду;  
 4- $\{$ -3-(ціанометил)-3-[4-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]пиридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-[3-  
 (трифторметил)пиридин-4-іл]піперидин-1-карбоксаміду;  
 4-[1-(3-(ціанометил)-1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперидин-4-іл}азетидин-3-іл)-  
 50 1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]пиридин-5-карбонітрилу;  
 4-[1-[1-[1-(3-ціано-5-фторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-(ціанометил)азетидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл]-  
 1H-піроло[2,3-b]пиридин-5-карбонітрилу;  
 4-[1-[1-[1-(4-ціано-3-фторбензоїл)піперидин-4-іл]-3-(ціанометил)азетидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл]-  
 1H-піроло[2,3-b]пиридин-5-карбонітрилу;  
 55 4-(1-{3-(ціанометил)-1-[1-(2,5-дибромбензоїл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл)-1H-  
 піроло[2,3-b]пиридин-5-карбонітрилу;  
 4-(1-{3-(ціанометил)-1-[1-(3,5-дибромбензоїл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл)-1H-  
 піроло[2,3-b]пиридин-5-карбонітрилу;  
 2-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(5-ціано-1H-піроло[2,3-b]пиридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-  
 60 іл}піперидин-1-іл)карбоніл]терефталонітрилу;



- 5-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(5-ціано-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-іл)карбоніл]ізофталонітрилу;  
 4-{1-[1-[1-(4-ціано-2-фторбензоіл)піперидин-4-іл]-3-(ціанометил)азетидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрилу;  
 5 4-{1-[1-[1-(4-ціано-2,6-дифторбензоіл)піперидин-4-іл]-3-(ціанометил)азетидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрилу;  
 4-{1-[1-[1-[5-хлор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл]-3-(ціанометил)азетидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрилу;  
 {1-[1-[5-хлор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 10 {1-[1-[5-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-(1-{[4-(трифторметил)-1,3-тіазол-2-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 15 {3-[3-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]-1-(1-{[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {3-[3-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]-1-(1-{[4-(трифторметил)-1,3-тіазол-2-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {3-[3-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]-1-(1-{[5-(трифторметил)піразин-2-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 20 {1-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]-3-[3-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-(1-{[5-(трифторметил)піразин-2-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 25 {3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-(1-{[4-(трифторметил)-1,3-тіазол-2-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {1-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {3-[4-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-(1-{[6-(трифторметил)піразин-2-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 30 {3-[4-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-(1-{[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {3-[4-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-(1-{[5-(трифторметил)піразин-2-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 35 {3-[4-(5-фтор-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 4-{1-[3-(ціанометил)-1-{1-[5-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл]азетидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрилу і  
 4-(1-{3-(ціанометил)-1-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл]-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонітрилу  
 40 або фармацевтично прийнятної солі будь-якої з вищезгаданих сполук.  
 48. Сполука за п. 1, де ця сполука вибрана з:  
 цис-{1-{3-метокси-1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 45 {1-(цис-3-метокси-1-{[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {1-(цис-3-фтор-1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперидин-4-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {1-(цис-3-фтор-1-{[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 50 {1-[1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]-4-дейтеропіперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {1-[1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]-3,4,5,5-пентадейтеропіперидин-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 55 {1-[7-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]-3-окса-7-азабіцикло[3.3.1]нон-9-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 {1-(1-{[4-(диметиламіно)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбоніл}піперидин-4-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу;  
 4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}-N-ізопропілпіперидин-1-карбоксаміду;  
 60

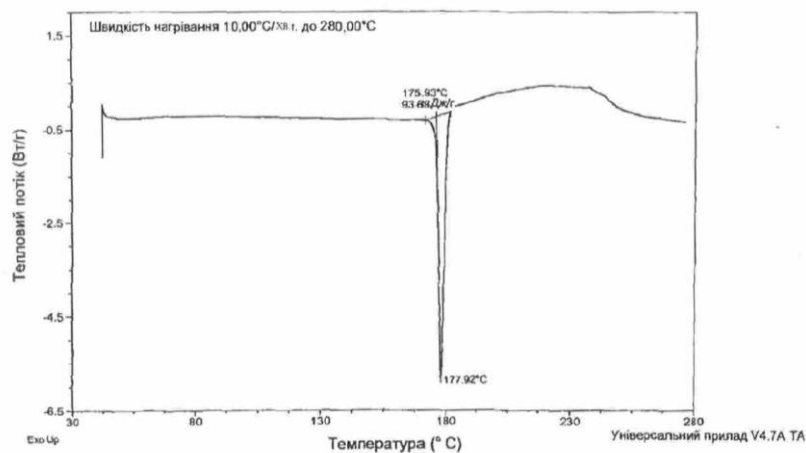
[illegible]

циклогексилметил-4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-1-іл}піперидин-1-карбоксилату

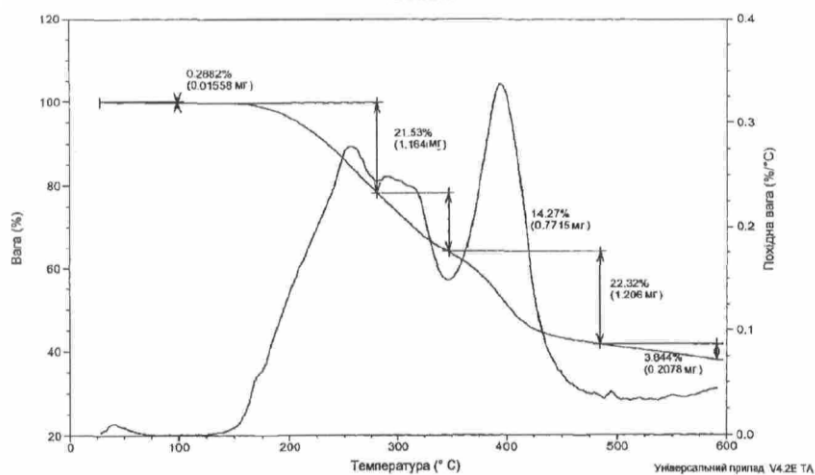
або фармацевтично прийнятної солі будь-якої з вищевказаних сполук.

49. Сполука за п. 1, яка є {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиніол]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилом або його фармацевтично прийнятною сіллю.
50. Сіль за п. 49, яка є сіллю адипінової кислоти {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиніол]піперидин-4-іл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрилу.
51. Сіль за п. 50, яка має температуру плавлення близько 178 °C.
52. Сіль за п. 50 або 51, яка має термограму диференціальної скануючої калориметрії, що характеризується ендотермічним піком з температурою початку близько 176 °C.
53. Сіль за п. 50 або 51, яка має термограму диференціальної скануючої калориметрії, в основному, таку, як показано на Фігурі 1.
54. Сіль за будь-яким з пп. 50-53, яка має термограму термогравіметричного аналізу, в основному, таку, як показано на Фігурі 2.
55. Сіль за будь-яким з пп. 50-54, яка має діаграму рентгенівської порошкової дифракції, що включає характеристичний пік, виражений у градусах 2θ, приблизно при 10,4.
56. Сіль за будь-яким з пп. 50-54, яка має діаграму рентгенівської порошкової дифракції, що включає характеристичний пік, виражений у градусах 2θ, приблизно при 6,9.
57. Сіль за будь-яким з пп. 50-54, яка має діаграму рентгенівської порошкової дифракції, що включає характеристичний пік, виражений у градусах 2θ, приблизно при 21,0.
58. Сіль за будь-яким з пп. 50-54, яка має діаграму рентгенівської порошкової дифракції, що включає характеристичний пік, виражений у градусах 2θ, приблизно при 23,3.
59. Сіль за будь-яким з пп. 50-54, яка має діаграму рентгенівської порошкової дифракції, що включає характеристичний пік, виражений у градусах 2θ, приблизно при 6,9, 10,4, 21,0 і 23,3.
60. Сіль за будь-яким з пп. 50-54, яка має діаграму рентгенівської порошкової дифракції, в основному, таку, як показано на Фігурі 3.
61. Композиція, що містить сполуку або сіль за будь-яким з пп. 1-60 і фармацевтично прийнятний носій.
62. Спосіб модулювання активності JAK1, в якому здійснюють взаємодію JAK1 зі сполукою або сіллю за будь-яким з пп. 1-60.
63. Спосіб за п. 62, де вказана сполука або її фармацевтично прийнятна сіль є селективною для JAK1 у порівнянні з JAK2.
64. Спосіб лікування аутоімунних захворювань, раку, мієлопроліферативних порушень, запальних захворювань, хвороби резорбції кісток, відторгнення трансплантата органа в пацієнта, який потребує такого лікування, що включає введення вказаному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки або солі за будь-яким з пп. 1-60.
65. Спосіб за п. 64, де вказане аутоімунне захворювання може бути шкірним порушенням, розсіяним склерозом, ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом, ювенільним артритом, діабетом I типу, вовчаком, запальною хворобою кишечника, хворобою Крона, міастенією gravis, імунोगлобулін-нефропатією, міокардитом або аутоімунним тиреоїдним порушенням.
66. Спосіб за п. 64, де вказане аутоімунне захворювання є ревматоїдним артритом.
67. Спосіб за п. 64, де вказане аутоімунне захворювання є шкірним порушенням.
68. Спосіб за п. 67, де вказане шкірне порушення є атопічним дерматитом, псоріазом, шкірною сенсibiliзацією, подразненням шкіри, шкірним висипанням, контактним дерматитом або алергією контактною сенсibiliзацією.
69. Спосіб за п. 64, де вказаний рак є твердою пухлиною.
70. Спосіб за п. 64, де вказаний рак є раком простати, раком нирок, раком печінки, раком грудей, раком легенів, раком щитовидної залози, саркомою Капоші, хворобою Кастельмана або раком підшлункової залози.
71. Спосіб за п. 64, де вказаний рак є лімфомою, лейкозом або множинною мієломою.
72. Спосіб за п. 64, де вказане мієлопроліферативне порушення є справжньою поліцитемією (PV), есенційною тромбоцитемією (ET), мієлоїдною метаплазією з мієлофіброзом (MMM), первинним мієлофіброзом (PMF), хронічним мієлолейкозом (CML), хронічним мієломоноцитарним лейкозом (CMML), гіперезинофільним синдромом (HES), ідіопатичним мієлофіброзом (IMF) або системним мастоцитозом (SMCD).
73. Спосіб за п. 64, де вказане мієлопроліферативне порушення є мієлофіброзом.
74. Спосіб за п. 64, де вказане мієлопроліферативне порушення є первинним мієлофіброзом (PMF).

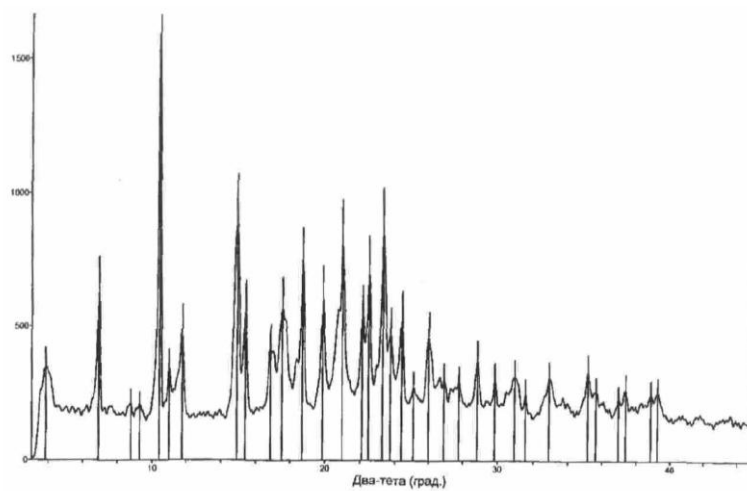
75. Спосіб за п. 64, де вказана хвороба резорбції кісток є остеопорозом, остеоартритом, резорбцією кісток, що пов'язана з гормональним дисбалансом, резорбцією кісток, що пов'язана з гормональною терапією, резорбцією кісток, що пов'язана з аутоімунним захворюванням, або резорбцією кісток, що пов'язана з раком.



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3

---

Комп'ютерна верстка В. Мацело

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601