



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 113156

(13) C2

(51) МПК

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

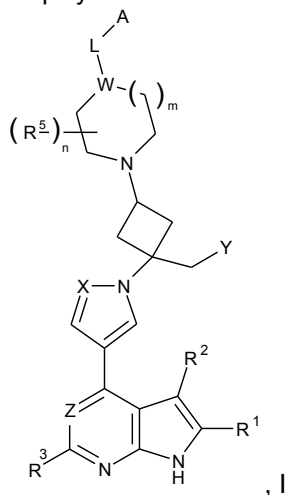
## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2013 07763	(72) Винахідник(и):	Шепард Стейсі (US), Роджерс Джеймс Д. (US), Чжу Веньюй (US), Шао Лісінь (US), Гленн Джозеф (US)
(22) Дата подання заявки:	18.11.2011	(73) Власник(и):	ІНСАЙТ ХОЛДІНГС КОРПОРЕЙШН, 1801, Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, USA (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	26.12.2016	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/415,705	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2007/070514 A1; 21.06.2007 WO 2009/114512 A1; 17.09.2009
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	19.11.2010		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	11.11.2013, Бюл.№ 21		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	26.12.2016, Бюл.№ 24		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/US2011/061374, 18.11.2011		

## (54) ЦИКЛОБУТИЛЗАМІЩЕНІ ПОХІДНІ ПІРОЛОПІРИДИНУ Й ПІРОЛОПІРИМІДИНУ ЯК ІНГІБІТОРИ JAK

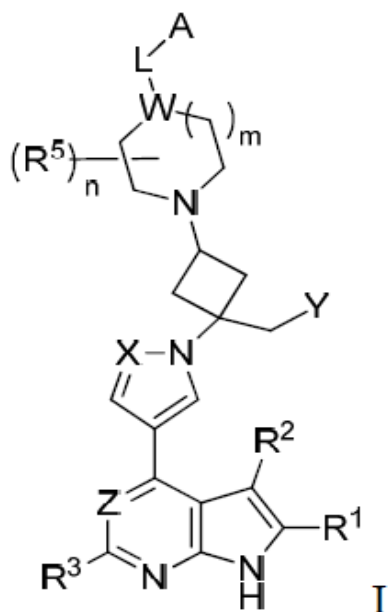
## (57) Реферат:

У даному винаході представлені циклобутилзаміщені піролопіримідини й піролопіридини  
Формули I:



UA 113156 C2

де X, Y, Z, L, A, R<sup>5</sup>, n і m описані вище, а також їх композиції й способи їх застосування, які модулюють активність Янус-кіназ (JAK) і є корисними для лікування захворювань, пов'язаних з активністю JAK, включаючи, наприклад, запальні порушення, аутоімунні порушення, рак і інші захворювання.



У даний заявці заявляє про пріоритет попередньої заявки на патент США № 61/415705, поданої 19 листопада 2010 року, яка включена в даний документ шляхом посилання в повному об'ємі.

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНІКИ

У даному винаході представлені циклобутил-заміщені піролопіримідини й піролопіридины, а також їх композиції й способи їх застосування, які модулюють активність Янус-кіназ (JAK) і є корисними для лікування захворювань, пов'язаних з активністю JAK, включаючи, наприклад, запальні порушення, аутоімунні порушення, рак і інші захворювання.

#### РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

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

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

Недолік експресії JAK зв'язаний з багатьма хворобливими станами. Наприклад, миші JAK1-/- низькорослі від народження, відмовляються від годування й гинуть внутрішньутробно (Rodig, S. J., M. A. Meraz, et al. (1998) Cell 93(3): 373-83). Ембріони мишей jak2-/- є анемічними й гинуть приблизно на 12,5 день після запліднення через відсутність дефенитивного еритропоезу.

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

Активация JAK/STAT при раку може виникати шляхом стимуляції цитокінів (наприклад, IL-6 або GM-CSF) або шляхом зниження передачі сигналу JAK в ендогенних супресорах, таких як SOCS (супресор передачі сигналу цитокінів) або PIAS (білковий інгібітор активованого STAT) (Boudny, V., and Kovarik, J., Neoplasia. 49:349-355, 2002). Активация передачі сигналу 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 й/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, дійсною 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, дозволяючи припустити, що JAK2 є потенційною мішенню для фармакологічного інгібування в пацієнтів, що страждають PV, ET і MMM.

Інгібування JAK може принести користь пацієнтам, що страждають від шкірних імунних порушень, таких як псоріаз і шкірна сенсibiliзація. Збереження псоріазу, приблизно, залежить від ряду запальних цитокінів, крім різних хемокинів і факторів росту (JCI, 113:1664-1675), багато з яких передають сигнал через JAK (Adv Pharmacol. 2000;47:113-74).

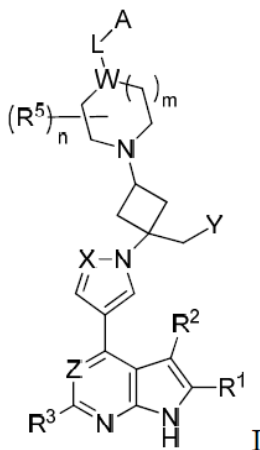
Відповідно, існує гостра потреба в інгібіторах Янус-кіназ або родинних кіназ. Наприклад, деякі інгібітори JAK, включаючи піролопіридины й піролопіримідини, описані в публікації США під серійним номером 11/637545, поданої 12 грудня 2006 року.

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 попередження й лікування аутоімунних захворювань, захворювань, що включають гіперактивну запальну реакцію (наприклад, екзему), алергій, раку (наприклад, простати, лейкозу, множинної мієломи) і деяких імунних реакцій (наприклад, шкірного висипу або контактного дерматиту, або діареї), викликаних іншими терапевтичними засобами. Сполуки даного винаходу, а також їх композиції й способи, описані в даному документі, спрямовані на задоволення цих потреб і інші цілі.

#### СУТНІСТЬ ВИНАХОДУ

У даному винаході, крім іншого, представлені сполуки Формули I:



і їх фармацевтично прийнятні солі; де A, L, W, X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, n і m описані в даному документі.

У даному винаході додатково представлені фармацевтичні композиції, що включають сполуку Формули I, описану в даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

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

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

У даному винаході додатково представлені способи лікування аутоімунних захворювань, раку, мієлопроліферативних порушень, запальних захворювань, хвороби резорбції костей, відторгнення трансплантата органа в пацієнтів, що потребують у такому лікуванні, що включають введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, описаної в даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі.

У даному винаході також представлені сполуки Формули I, описані в даному документі, або їх фармацевтично прийнятні солі, описані в даному документі, для застосування в способах лікування аутоімунних захворювань, раку, мієлопроліферативних порушень, запальних захворювань, хвороби резорбції костей або відторгнення трансплантата органа.

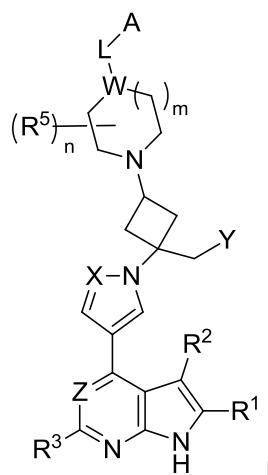
У даному винаході додатково представлені сполуки Формули I, описані в даному документі, або їх фармацевтично прийнятні солі для застосування в способах модулювання JAK1.

У даному винаході також представлені сполуки Формули I, описані в даному документі, або їх фармацевтично прийнятні солі для готування лікарських засобів для застосування при лікуванні аутоімунних захворювань, раку, мієлопроліферативних порушень, запальних захворювань, хвороби резорбції костей або відторгнення трансплантата органа.

У даному винаході додатково представлене застосування сполук Формули I, описаних у даному документі, або їх фармацевтично прийнятних солей для готування лікарських засобів використовуваних у способах модулювання JAK1.

#### ДОКЛАДНИЙ ОПИС

У даному винаході, крім іншого, презентована сполука Формули I:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

X є CH або N;

5 Y є H, циано, галогеном, C<sub>1-3</sub> алкілом або C<sub>1-3</sub> галоалкілом;

Z є CR<sup>4</sup> або N;

W є CH або N;

якщо W є CH, то L є O, S, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(=O), C(=O)N(R<sup>7</sup>), C(=O)O, C(=O)C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, S(=O)N(R<sup>7</sup>), S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>) або C(=NR<sup>7a</sup>)N(R<sup>7</sup>); або

10 якщо W є N, то L є C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(=O), C(=O)O, C(=O)N(R<sup>7</sup>), C(=O)C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, S(=O)N(R<sup>7</sup>), S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>) або C(=NR<sup>7a</sup>)N(R<sup>7</sup>);

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup>, кожний незалежно, є H, гідрокси, галогеном, C<sub>1-3</sub> алкілом або C<sub>1-3</sub> галоалкілом;

кожний R<sup>5</sup> незалежно є гідрокси, C<sub>1-4</sub> алкокси, фтором, C<sub>1-4</sub> алкілом, гідрокси-C<sub>1-4</sub>-алкілом, C<sub>1-4</sub> алкокси-C<sub>1-4</sub>-алкілом або C<sub>1-4</sub> фторалкілом;

15 кожний R<sup>6</sup> незалежно є H або C<sub>1-4</sub> алкілом; або

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

R<sup>7</sup> є H або C<sub>1-4</sub> алкілом;

R<sup>7a</sup> є H, OH, CN, C<sub>1-4</sub> алкокси або C<sub>1-4</sub> алкілом;

20 або R<sup>7</sup> і R<sup>7a</sup>, узяті разом із фрагментом C(=N)N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членне гетероциклоалкілове кільце або 5- або 6-членне гетероарилове кільце;

A є H, C<sub>1-6</sub> алкілом, C<sub>3-10</sub> циклоалкілом, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкілом, C<sub>6-10</sub> арилом або C<sub>1-10</sub> гетероарилом; де кожний зазначений C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкіл, C<sub>6-10</sub> арил і C<sub>1-10</sub> гетероарил необов'язково заміщений р незалежно обраними заступниками R<sup>8</sup>; де р

25 рівний 1, 2, 3, 4 або 5; за умови, що якщо L є O, S, C(=O), C(=O)O, S(=O) або S(=O)<sub>2</sub>, то A не є H;

кожний R<sup>8</sup> незалежно обраний з галогену, циано, нітро, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, C<sub>2-6</sub> алкенилу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>3-10</sub> циклоалкілу, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл-C<sub>1-4</sub>-алкілу, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкілу, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкіл-C<sub>1-4</sub>-алкілу, C<sub>6-10</sub> арилу, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-4</sub>-алкілу, C<sub>1-10</sub> гетероарилу, C<sub>1-10</sub> гетероарил-C<sub>1-4</sub>-алкілу, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=O)NR<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>S(=O)R<sup>d</sup> й -NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; де кожний зазначений C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкініл, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл-C<sub>1-4</sub>-алкіл, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкіл, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкіл-C<sub>1-4</sub>-алкіл, C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-4</sub>-алкіл, C<sub>1-10</sub> гетероарил й C<sub>1-10</sub> гетероарил-C<sub>1-4</sub>-алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами R<sup>9</sup>;

35 кожний R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> й R<sup>f</sup> незалежно обраний з H, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, C<sub>2-6</sub> алкенилу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>3-10</sub> циклоалкілу, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл-C<sub>1-4</sub>-алкілу, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкілу, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкіл-C<sub>1-4</sub>-алкілу, C<sub>6-10</sub> арилу, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-4</sub>-алкілу, C<sub>1-10</sub> гетероарилу й C<sub>1-10</sub> гетероарил-C<sub>1-4</sub>-алкілу; де кожний вказаний C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкініл, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл-C<sub>1-4</sub>-алкіл, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкіл, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкіл-C<sub>1-4</sub>-алкіл, C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-4</sub>-алкіл, C<sub>1-10</sub> гетероарил й C<sub>1-10</sub> гетероарил-C<sub>1-4</sub>-алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами R<sup>9</sup>;

40 кожний R<sup>b</sup> незалежно обраний C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, C<sub>2-6</sub> алкенилу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>3-10</sub> циклоалкілу, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл-C<sub>1-4</sub>-алкілу, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкілу, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкіл-C<sub>1-4</sub>-алкілу, C<sub>6-10</sub> арилу, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-4</sub>-алкілу, C<sub>1-10</sub> гетероарилу й C<sub>1-10</sub> гетероарил-C<sub>1-4</sub>-алкілу; де кожний зазначений C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкініл, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл-C<sub>1-4</sub>-алкіл, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкіл, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкіл-C<sub>1-4</sub>-алкіл, C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-4</sub>-алкіл,

C<sub>1-10</sub> гетероарил й C<sub>1-10</sub> гетероарил-C<sub>1-4</sub>-алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами R<sup>g</sup>;

кожний R<sup>g</sup> незалежно обраний з галогену, ціано, нітро, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, C<sub>2-6</sub> алкенилу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>3-7</sub> циклоалкілу, C<sub>3-7</sub> циклоалкіл-C<sub>1-3</sub>-алкілу, C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкілу, C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкіл-C<sub>1-3</sub>-алкілу, фенілу, феніл-C<sub>1-3</sub>-алкілу, C<sub>1-7</sub> гетероарилу, C<sub>1-7</sub> гетероарил-C<sub>1-3</sub>-алкілу, -OR<sup>a1</sup>, -SR<sup>a1</sup>, -S(=O)R<sup>b1</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>e1</sup>R<sup>f1</sup>, -C(=O)R<sup>b1</sup>, -C(=O)OR<sup>a1</sup>, -C(=O)NR<sup>e1</sup>R<sup>f1</sup>, -OC(=O)R<sup>b1</sup>, -OC(=O)NR<sup>e1</sup>R<sup>f1</sup>, -NR<sup>e1</sup>R<sup>f1</sup>, -NR<sup>c1</sup>C(=O)R<sup>d1</sup>, -NR<sup>c1</sup>C(=O)OR<sup>d1</sup>, -NR<sup>c1</sup>C(=O)NR<sup>d1</sup>, -NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>d1</sup> й -NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>e1</sup>R<sup>f1</sup>; де кожний зазначений C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкініл, C<sub>3-7</sub> циклоалкіл, C<sub>3-7</sub> циклоалкіл-C<sub>1-3</sub>-алкіл, C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкіл, C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкіл-C<sub>1-3</sub>-алкіл, феніл, феніл-C<sub>1-3</sub>-алкіл, C<sub>1-7</sub> гетероарил й C<sub>1-7</sub> гетероарил-C<sub>1-3</sub>-алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами R<sup>h</sup>;

кожний R<sup>a1</sup>, R<sup>c1</sup>, R<sup>d1</sup>, R<sup>e1</sup> й R<sup>f1</sup> незалежно обраний з H, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, C<sub>2-6</sub> алкенилу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>3-7</sub> циклоалкілу, C<sub>3-7</sub> циклоалкіл-C<sub>1-3</sub>-алкілу, C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкілу, C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкіл-C<sub>1-3</sub>-алкілу, фенілу, феніл-C<sub>1-3</sub>-алкілу, C<sub>1-7</sub> гетероарилу й C<sub>1-7</sub> гетероарил-C<sub>1-3</sub>-алкілу; де кожний вказаний C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкініл, C<sub>3-7</sub> циклоалкіл, C<sub>3-7</sub> циклоалкіл-C<sub>1-3</sub>-алкіл, C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкіл, C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкіл-C<sub>1-3</sub>-алкіл, феніл, феніл-C<sub>1-3</sub>-алкіл, C<sub>1-7</sub> гетероарил й C<sub>1-7</sub> гетероарил-C<sub>1-3</sub>-алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами R<sup>h</sup>;

кожний R<sup>b1</sup> незалежно обраний з C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, C<sub>2-6</sub> алкенилу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>3-7</sub> циклоалкілу, C<sub>3-7</sub> циклоалкіл-C<sub>1-3</sub>-алкілу, C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкілу, C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкіл-C<sub>1-3</sub>-алкілу, фенілу, феніл-C<sub>1-3</sub>-алкілу, C<sub>1-7</sub> гетероарилу й C<sub>1-7</sub> гетероарил-C<sub>1-3</sub>-алкілу; де кожний C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкініл, C<sub>3-7</sub> циклоалкіл, C<sub>3-7</sub> циклоалкіл-C<sub>1-3</sub>-алкіл, C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкіл, C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкіл-C<sub>1-3</sub>-алкіл, феніл, феніл-C<sub>1-3</sub>-алкіл, C<sub>1-7</sub> гетероарил й C<sub>1-7</sub> гетероарил-C<sub>1-3</sub>-алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами R<sup>h</sup>;

кожний R<sup>h</sup> незалежно обраний із ціано, галогену, гідрокси, C<sub>1-4</sub> алкілу, C<sub>1-4</sub> галоалкілу, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>1-4</sub> галоалкокси, аміно, C<sub>1-4</sub> алкіламіно, ди-C<sub>1-4</sub>-алкіламіно, гідрокси-C<sub>1-4</sub> алкілу, C<sub>1-4</sub> алкокси-C<sub>1-4</sub> алкілу, ціано-C<sub>1-4</sub> алкілу, тіо, C<sub>1-6</sub> алкілтіо, C<sub>1-6</sub> алкілсульфінілу, C<sub>1-6</sub> алкілсульфонилу, карбамилу, C<sub>1-6</sub> алкілкарбамилу, ди(C<sub>1-6</sub> алкіл)карбамилу, карбокси, C<sub>1-6</sub> алкілкарбонилу, C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонилу, C<sub>1-6</sub> алкілкарбониламіно, C<sub>1-6</sub> алкілсульфониламіно, аміносульфонилу, C<sub>1-6</sub> алкіламіносульфонилу, ди(C<sub>1-6</sub> алкіл)аміносульфонилу, аміносульфониламіно, C<sub>1-6</sub> алкіламіносульфониламіно, ди(C<sub>1-6</sub> алкіл)аміносульфониламіно, амінокарбониламіно, C<sub>1-6</sub> алкіламінокарбониламіно й ди(C<sub>1-6</sub> алкіл)амінокарбониламіно;

m рівний 0, 1 або 2; i

n рівний 0, 1, 2, 3 або 4.

У деяких варіантах втілення винаходу:

X є CH або N;

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

Z є CR<sup>4</sup> або N;

W є CH або N;

якщо W є CH, то L є O, S, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(=O), C(=O)N(R<sup>7</sup>), C(=O)O, C(=O)C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, S(=O)N(R<sup>7</sup>) або S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>); або

якщо W є N, то L є C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(=O), C(=O)O, C(=O)N(R<sup>7</sup>), C(=O)C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, S(=O)N(R<sup>7</sup>) або S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>);

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup>, кожний незалежно, є H, гідрокси, галогеном, C<sub>1-3</sub> алкілом або C<sub>1-3</sub> галоалкілом;

кожний R<sup>5</sup> незалежно є гідрокси, C<sub>1-4</sub> алкокси, фтором, C<sub>1-4</sub> алкілом, гідрокси-C<sub>1-4</sub>-алкілом, C<sub>1-4</sub> алкокси-C<sub>1-4</sub>-алкілом або C<sub>1-4</sub> фторалкілом;

кожний R<sup>6</sup> незалежно є H або C<sub>1-4</sub> алкілом; або

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

R<sup>7</sup> є H або C<sub>1-4</sub> алкілом;

A є C<sub>1-6</sub> алкілом, C<sub>3-10</sub> циклоалкілом, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкілом, C<sub>6-10</sub> арилом або C<sub>1-10</sub> гетероарилом; де кожний вказаний C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкіл, C<sub>6-10</sub> арил й C<sub>1-10</sub> гетероарил необов'язково заміщений р незалежно обраними заступниками R<sup>8</sup>; де р рівний 1, 2, 3, 4 або 5;

кожний R<sup>8</sup> незалежно обраний з галогену, ціано, нітро, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, C<sub>2-6</sub> алкенилу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>3-10</sub> циклоалкілу, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл-C<sub>1-4</sub>-алкілу, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкілу, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкіл-C<sub>1-4</sub>-алкілу, C<sub>6-10</sub> арилу, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-4</sub>-алкілу, C<sub>1-10</sub> гетероарилу, C<sub>1-10</sub> гетероарил-C<sub>1-4</sub>-алкілу, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=O)NR<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup> й -NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; де кожний зазначений C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкініл, C<sub>3-</sub>

$C_{10}$  циклоалкіл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{1-10}$  гетероарил й  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-4}$ -алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами  $R^g$ ;

кожний  $R^a$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$  й  $R^f$  незалежно обраний з Н,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $C_{2-6}$  алкенилу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{3-10}$  циклоалкілу,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкілу,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{6-10}$  арилу,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{1-10}$  гетероарилу й  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-4}$ -алкілу; де кожний вказаний  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкініл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{1-10}$  гетероарил й  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-4}$ -алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами  $R^g$ ;

кожний  $R^b$  незалежно обраний з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $C_{2-6}$  алкенилу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{3-10}$  циклоалкілу,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкілу,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{6-10}$  арилу,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{1-10}$  гетероарилу й  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-4}$ -алкілу; де кожний вказаний  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкініл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{1-10}$  гетероарил й  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-4}$ -алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами  $R^g$ ;

кожний  $R^g$  незалежно обраний з галогену, ціано, нітро,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $C_{2-6}$  алкенилу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу,  $C_{3-7}$  циклоалкіл- $C_{1-3}$ -алкілу,  $C_{2-7}$  гетероциклоалкілу,  $C_{2-7}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$ -алкілу, фенілу, феніл- $C_{1-3}$ -алкілу,  $C_{1-7}$  гетероарилу,  $C_{1-7}$  гетероарил- $C_{1-3}$ -алкілу,  $-OR^{a1}$ ,  $-SR^{a1}$ ,  $-S(=O)R^{b1}$ ,  $-S(=O)_2R^{b1}$ ,  $-S(=O)_2NR^{e1}R^{f1}$ ,  $-C(=O)R^{b1}$ ,  $-C(=O)OR^{a1}$ ,  $-C(=O)NR^{e1}R^{f1}$ ,  $-OC(=O)R^{b1}$ ,  $-OC(=O)NR^{e1}R^{f1}$ ,  $-NR^{e1}R^{f1}$ ,  $-NR^{c1}C(=O)R^{d1}$ ,  $-NR^{c1}C(=O)OR^{d1}$ ,  $-NR^{c1}C(=O)NR^{d1}$ ,  $-NR^{c1}S(=O)_2R^{d1}$  й  $-NR^{c1}S(=O)_2NR^{e1}R^{f1}$ ; де кожний зазначений  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкініл,  $C_{3-7}$  циклоалкіл,  $C_{3-7}$  циклоалкіл- $C_{1-3}$ -алкіл,  $C_{2-7}$  гетероциклоалкіл,  $C_{2-7}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$ -алкіл, феніл, феніл- $C_{1-3}$ -алкіл,  $C_{1-7}$  гетероарил й  $C_{1-7}$  гетероарил- $C_{1-3}$ -алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами  $R^h$ ;

кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{c1}$ ,  $R^{d1}$ ,  $R^{e1}$  й  $R^{f1}$  незалежно обраний з Н,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $C_{2-6}$  алкенилу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу,  $C_{3-7}$  циклоалкіл- $C_{1-3}$ -алкілу,  $C_{2-7}$  гетероциклоалкілу,  $C_{2-7}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$ -алкілу, фенілу, феніл- $C_{1-3}$ -алкілу,  $C_{1-7}$  гетероарилу й  $C_{1-7}$  гетероарил- $C_{1-3}$ -алкілу; де кожний вказаний  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкініл,  $C_{3-7}$  циклоалкіл,  $C_{3-7}$  циклоалкіл- $C_{1-3}$ -алкіл,  $C_{2-7}$  гетероциклоалкіл,  $C_{2-7}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$ -алкіл, феніл, феніл- $C_{1-3}$ -алкіл,  $C_{1-7}$  гетероарил й  $C_{1-7}$  гетероарил- $C_{1-3}$ -алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами  $R^h$ ;

кожний  $R^{b1}$  незалежно обраний з  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $C_{2-6}$  алкенилу,  $C_{2-6}$  алкінілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу,  $C_{3-7}$  циклоалкіл- $C_{1-3}$ -алкілу,  $C_{2-7}$  гетероциклоалкілу,  $C_{2-7}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$ -алкілу, фенілу, феніл- $C_{1-3}$ -алкілу,  $C_{1-7}$  гетероарилу й  $C_{1-7}$  гетероарил- $C_{1-3}$ -алкілу; де кожний вказаний  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкініл,  $C_{3-7}$  циклоалкіл,  $C_{3-7}$  циклоалкіл- $C_{1-3}$ -алкіл,  $C_{2-7}$  гетероциклоалкіл,  $C_{2-7}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$ -алкіл, феніл, феніл- $C_{1-3}$ -алкіл,  $C_{1-7}$  гетероарил й  $C_{1-7}$  гетероарил- $C_{1-3}$ -алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами  $R^h$ ;

кожний  $R^h$  незалежно обраний із ціано, галогену, гідрокси,  $C_{1-4}$  алкілу,  $C_{1-4}$  галоалкілу,  $C_{1-4}$  алкокси,  $C_{1-4}$  галоалкокси, аміно,  $C_{1-4}$  алкіламіно, ди- $C_{1-4}$ -алкіламіно, тіо,  $C_{1-6}$  алкілтіо,  $C_{1-6}$  алкілсульфінілу,  $C_{1-6}$  алкілсульфонилу, карбамилу,  $C_{1-6}$  алкілкарбамилу, ди( $C_{1-6}$  алкіл)карбамилу, карбокси,  $C_{1-6}$  алкілкарбонилу,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонилу,  $C_{1-6}$  алкілкарбониламіно,  $C_{1-6}$  алкілсульфониламіно, аміносульфонилу,  $C_{1-6}$  алкіламіносульфонилу, ди( $C_{1-6}$  алкіл)аміносульфонилу, аміносульфониламіно,  $C_{1-6}$  алкіламіносульфониламіно, ди( $C_{1-6}$  алкіл)аміносульфониламіно, амінокарбониламіно,  $C_{1-6}$  алкіламінокарбониламіно й ди( $C_{1-6}$  алкіл)амінокарбониламіно;

$m$  рівний 0, 1 або 2; і

$n$  рівний 0, 1, 2, 3 або 4.

У деяких варіантах втілення винаходу, якщо  $W \in CH$ , то  $L \in O$  або  $S$ ; а якщо  $W \in N$ , то  $L \in C(R^6)_2$ ,  $C(=O)$ ,  $C(=O)N(R^7)$ ,  $C(=O)C(R^6)_2$ ,  $S(=O)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $S(=O)N(R^7)$  або  $S(=O)_2N(R^7)$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $X \in N$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $Z \in N$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $Z \in CH$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $W \in N$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $L \in C(R^6)_2$ ,  $C(=O)$ ,  $C(=O)N(R^7)$ ,  $S(=O)_2$  або  $S(=O)_2N(R^7)$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $L \in C(R^6)_2$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $L \in C(=O)N(R^7)$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $L \in S(=O)_2N(R^7)$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $L \in C(R^6)_2$ ,  $C(=O)$ ,  $C(=O)O$ ,  $C(=O)N(R^7)$ ,  $S(=O)_2$ ,

$S(=O)_2N(R^7)$  або  $C(=NR^{7a})N(R^7)$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $L \in C(=O)O$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $L \in C(=NR^{7a})N(R^7)$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^6 \in H$ .

5 У деяких варіантах втілення винаходу  $R^7 \in H$  або метилом.

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^{7a} \in CN$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $R^6 \in H$ ,  $R^7 \in H$  або метилом, і  $R^{7a} \in CN$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $L \in S(=O)_2$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $L \in C(=O)$ .

10 У деяких варіантах втілення винаходу  $W \in CH$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $L \in O$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $Y \in$  циано.

У деяких варіантах втілення винаходу кожний  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4 \in H$ .

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

15 У деяких варіантах втілення винаходу  $n$  рівний 0.

У деяких варіантах втілення винаходу  $m$  рівний 1.

У деяких варіантах втілення винаходу  $A \in C_{1-6}$  алкілом, необов'язково заміщеним р незалежно обраними заступниками  $R^8$ .

20 У деяких варіантах втілення винаходу  $A \in C_{3-10}$  циклоалкілом, необов'язково заміщеним р незалежно обраними заступниками  $R^8$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $A \in C_{6-10}$  арилом, необов'язково заміщеним р незалежно обраними заступниками  $R^8$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $A \in C_{2-10}$  гетероциклоалкілом, необов'язково заміщеним р незалежно обраними заступниками  $R^8$ .

25 У деяких варіантах втілення винаходу  $A \in C_{1-10}$  гетероарилом, необов'язково заміщеним р незалежно обраними заступниками  $R^8$ .

У деяких варіантах втілення винаходу  $A \in$  метилом, етилом, циклопропилом, фенілом, піролідиновим кільцем, піперидиновим кільцем, піридиновим кільцем, піримідиновим кільцем, тіазоловим кільцем або піразиновим кільцем; кожне з яких необов'язково заміщене р незалежно обраними заступниками  $R^8$ .

30 У деяких варіантах втілення винаходу  $A \in H$ , метилом, етилом, пропилом, ізопропилом, ізобутилом, втор-бутилом, 1,2-диметилпропилом, 1-(трет-бутил)метилом, циклопропилом, циклобутилом, циклопентином, циклогексилом, фенілом, тетрагідропірановим кільцем, піролідиновим кільцем, піперидиновим кільцем, піридиновим кільцем, піримідиновим кільцем, тіазоловим кільцем або піразиновим кільцем; кожне з яких необов'язково заміщене р незалежно обраними заступниками  $R^8$ ; за умови, що якщо  $L \in O$ ,  $S$ ,  $C(=O)$ ,  $C(=O)O$ ,  $S(=O)$  або  $S(=O)_2$ , те  $A$  не  $\in H$ .

40 У деяких варіантах втілення винаходу кожний  $R^8$  незалежно обраний з галогену, циано, нітро,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $C_{3-10}$  циклоалкілу,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкілу,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{6-10}$  арилу,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{1-10}$  гетероарилу,  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-4}$ -алкілу,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^b$ ,  $-S(=O)_2R^b$ ,  $-S(=O)_2NR^eR^f$ ,  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^eR^f$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^eR^f$ ,  $-NR^eR^f$ ,  $-NR^cC(=O)R^d$ ,  $-NR^cC(=O)OR^d$ ,  $-NR^cC(=O)NR^d$ ,  $-NR^cS(=O)_2R^d$  й  $-NR^cS(=O)_2NR^eR^f$ ; де кожний зазначений  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{6-10}$  арил,  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{1-10}$  гетероарил й  $C_{1-10}$  гетероарил- $C_{1-4}$ -алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами  $R^9$ .

45 У деяких варіантах втілення винаходу кожний  $R^8$  незалежно обраний з галогену, циано, нітро,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^b$ ,  $-S(=O)_2R^b$ ,  $-S(=O)_2NR^eR^f$ ,  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^eR^f$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^eR^f$ ,  $-NR^eR^f$ ,  $-NR^cC(=O)R^d$ ,  $-NR^cC(=O)OR^d$ ,  $-NR^cC(=O)NR^d$ ,  $-NR^cS(=O)_2R^d$  й  $-NR^cS(=O)_2NR^eR^f$ ; де зазначений  $C_{1-6}$  алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами  $R^9$ .

У деяких варіантах втілення винаходу кожний  $R^8$  незалежно обраний з галогену, циано,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $-OR^a$  або  $-NR^eR^f$  де зазначений  $C_{1-6}$  алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами  $R^9$ .

55 У деяких варіантах втілення винаходу кожний  $R^8$  незалежно обраний з галогену, циано,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу,  $C_{2-7}$  гетероциклоалкілу,  $-OR^a$ ,  $-C(=O)OR^a$  або  $-NR^eR^f$ ; де зазначений  $C_{1-6}$  алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами  $R^9$ .

У деяких варіантах втілення винаходу кожний  $R^8$  незалежно обраний з галогену, циано,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу,  $C_{2-7}$  гетероциклоалкілу,  $-OR^a$ ,  $-C(=O)OR^a$  або  $-NR^eR^f$ ; де зазначений  $C_{1-6}$  алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами  $R^9$ ; і де

60



кожний  $R^a$ ,  $R^e$  й  $R^f$  незалежно обраний з H,  $C_{1-6}$  алкілу й  $C_{1-6}$  галоалкілу.

У деяких варіантах втілення винаходу кожний  $R_g$  незалежно обраний з галогену, ціано,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу,  $C_{2-7}$  гетероциклоалкілу,  $-OR^{a1}$ ,  $-S(=O)_2R^{b1}$ ,  $-S(=O)_2NR^{e1}R^{f1}$ ,  $-C(=O)R^{b1}$ ,  $-C(=O)OR^{a1}$ ,  $-C(=O)NR^{e1}R^{f1}$ ,  $-OC(=O)R^{b1}$ ,  $-OC(=O)NR^{e1}R^{f1}$ ,  $-NR^{e1}R^{f1}$ ,  $-NR^{c1}C(=O)R^{d1}$ ,  $-NR^{c1}C(=O)OR^{d1}$ ,  $-NR^{c1}C(=O)NR^{d1}$ ,  $-NR^{c1}S(=O)_2R^{d1}$  й  $-NR^{c1}S(=O)_2NR^{e1}R^{f1}$ ; де зазначений  $C_{1-6}$  алкіл і  $C_{2-7}$  гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами  $R^h$ .

У деяких варіантах втілення винаходу кожний  $R^g$  незалежно обраний з галогену, ціано,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу,  $C_{2-7}$  гетероциклоалкілу,  $-OR^{a1}$ ,  $-S(=O)_2R^{b1}$ ,  $-S(=O)_2NR^{e1}R^{f1}$ ,  $-C(=O)R^{b1}$ ,  $-C(=O)OR^{a1}$  й  $-NR^{e1}R^{f1}$ ; де кожний зазначений  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{3-7}$  циклоалкіл,  $C_{2-7}$  гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами  $R^h$ .

У деяких варіантах втілення винаходу кожний  $R^g$  незалежно обраний з  $C_{2-7}$  гетероциклоалкілу й  $-NR^{e1}R^{f1}$ ; де зазначений  $C_{2-7}$  гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами  $R^h$ .

У деяких варіантах втілення винаходу кожний  $R^g$  незалежно обраний з  $C_{2-7}$  гетероциклоалкілу,  $-OR^{a1}$ ,  $-NR^{e1}R^{f1}$ ; де зазначений  $C_{2-7}$  гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1 або 2 групами  $R^h$ , незалежно обраними із фтора, OH,  $C_{1-3}$  алкілу,  $C_{1-3}$  алкокси й гідрокси- $C_{1-4}$  алкілу; і де кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{e1}$  і  $R^{f1}$  незалежно обраний з H,  $C_{3-7}$  циклоалкілу й  $C_{1-6}$  алкілу.

У деяких варіантах втілення винаходу кожний  $R^h$  незалежно є  $C_{1-4}$  алкілом.

У деяких варіантах втілення винаходу кожний  $R^h$  незалежно обраний із фтору, OH,  $C_{1-3}$  алкілу,  $C_{1-3}$  алкокси й гідрокси- $C_{1-4}$  алкілу.

У деяких варіантах втілення винаходу:

кожний  $R^a$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$  і  $R^f$  незалежно обраний з H,  $C_{1-6}$  алкілу й  $C_{1-6}$  галоалкілу;  
кожний  $R^b$  незалежно обраний з  $C_{1-6}$  алкілу й  $C_{1-6}$  галоалкілу;  
кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{c1}$ ,  $R^{d1}$ ,  $R^{e1}$  і  $R^{f1}$  незалежно обраний з H,  $C_{1-6}$  алкілу й  $C_{1-6}$  галоалкілу;  
кожний  $R^{b1}$  незалежно обраний з  $C_{1-6}$  алкілу й  $C_{1-6}$  галоалкілу.

У деяких варіантах втілення винаходу р рівний 1, 2 або 3.

У деяких варіантах втілення винаходу:

$X \in N$ ;

$Z \in N$ ;

кожний  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3 \in H$ ;

$Y \in$  ціано;

$W \in N$ , а  $L \in C(R^6)_2$ ,  $C(=O)$ ,  $C(=O)N(R^7)$ ,  $S(=O)_2$  або  $S(=O)_2N(R^7)$ ; або

$W \in CH$ , а  $L \in O$ ;

$A \in C_{1-6}$  алкілом,  $C_{3-10}$  циклоалкілом,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкілом,  $C_{6-10}$  арилом або  $C_{1-10}$  гетероарилом; де кожний вказаний  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл,  $C_{2-10}$  гетероциклоалкіл,  $C_{6-10}$  арил й  $C_{1-10}$  гетероарил необов'язково заміщений р незалежно обраними заступниками  $R^8$ ; де р рівний 1, 2, 3, 4 або 5;

кожний  $R^8$  незалежно обраний з галогену, ціано, нітро,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^b$ ,  $-S(=O)_2R^b$ ,  $-S(=O)_2NR^eR^f$ ,  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^eR^f$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^eR^f$ ,  $-NR^eR^f$ ,  $-NR^cC(=O)R^d$ ,  $-NR^cC(=O)OR^d$ ,  $-NR^cC(=O)NR^d$ ,  $-NR^cS(=O)_2R^d$  й  $-NR^cS(=O)_2NR^eR^f$ ; де зазначений  $C_{1-6}$  алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами  $R^9$ ;

кожний  $R^9$  незалежно обраний з галогену, ціано,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу,  $C_{2-7}$  гетероциклоалкілу,  $-OR^{a1}$ ,  $-S(=O)_2R^{b1}$ ,  $-S(=O)_2NR^{e1}R^{f1}$ ,  $-C(=O)R^{b1}$ ,  $-C(=O)OR^{a1}$ ,  $-C(=O)NR^{e1}R^{f1}$ ,  $-OC(=O)R^{b1}$ ,  $-OC(=O)NR^{e1}R^{f1}$ ,  $-NR^{e1}R^{f1}$ ,  $-NR^{c1}C(=O)R^{d1}$ ,  $-NR^{c1}C(=O)OR^{d1}$ ,  $-NR^{c1}C(=O)NR^{d1}$ ,  $-NR^{c1}S(=O)_2R^{d1}$  й  $-NR^{c1}S(=O)_2NR^{e1}R^{f1}$ ; де зазначений  $C_{1-6}$  алкіл і  $C_{2-7}$  гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами  $R^h$ ;

кожний  $R^a$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$  й  $R^f$  незалежно обраний з H,  $C_{1-6}$  алкілу й  $C_{1-6}$  галоалкілу;

кожний  $R^b$  незалежно обраний з  $C_{1-6}$  алкілу й  $C_{1-6}$  галоалкілу;

кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{c1}$ ,  $R^{d1}$ ,  $R^{e1}$  й  $R^{f1}$  незалежно обраний з H,  $C_{1-6}$  алкілу й  $C_{1-6}$  галоалкілу;

n рівний 0; і

m рівний 1.

У деяких варіантах втілення винаходу:

$X \in N$ ;

$Z \in N$ ;

кожний  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3 \in H$ ;

$Y \in$  ціано;

$W \in N$ , а  $L \in C(R^6)_2$ ,  $C(=O)$ ,  $C(=O)N(R^7)$ ,  $S(=O)_2$  або  $S(=O)_2N(R^7)$ ; або

W є CH, а L є O;

A є C<sub>1-6</sub> алкілом, C<sub>3-10</sub> циклоалкілом, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкілом, C<sub>6-10</sub> арилом або C<sub>1-10</sub> гетероарилом; де кожний вказаний C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкіл, C<sub>6-10</sub> арил й C<sub>1-10</sub> гетероарил необов'язково заміщений р незалежно обраними заступниками R<sup>8</sup>; де р

5 рівний 1, 2, 3, 4 або 5;

кожний R<sup>8</sup> незалежно обраний з галогену, циано, нітро, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=O)NR<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup> й -NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; де зазначений C<sub>1-6</sub> алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами R<sup>9</sup>;

10 кожний R<sup>9</sup> незалежно обраний з галогену, циано, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, C<sub>3-7</sub> циклоалкілу, C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкілу, -OR<sup>a1</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>e1</sup>R<sup>f1</sup>, -C(=O)R<sup>b1</sup>, -C(=O)OR<sup>a1</sup> й -NR<sup>e1</sup>R<sup>f1</sup> де кожний зазначений C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>3-7</sub> циклоалкіл, C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами R<sup>h</sup>;

15 кожний R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> і R<sup>f</sup> незалежно обраний з H, C<sub>1-6</sub> алкілу й C<sub>1-6</sub> галоалкілу;

кожний R<sup>b</sup> незалежно обраний з C<sub>1-6</sub> алкілу й C<sub>1-6</sub> галоалкілу;

кожний R<sup>a1</sup>, R<sup>c1</sup>, R<sup>d1</sup>, R<sup>e1</sup> і R<sup>f1</sup> незалежно обраний з H, C<sub>1-6</sub> алкілу й C<sub>1-6</sub> галоалкілу;

кожний R<sup>b1</sup> незалежно обраний з C<sub>1-6</sub> алкілу й C<sub>1-6</sub> галоалкілу;

n рівний 0; i

20 m рівний 1.

У деяких варіантах втілення винаходу:

X є N;

Z є N;

кожний R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> є H;

25 Y є циано;

W є N, а L є C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(=O), C(=O)N(R<sup>7</sup>), S(=O)<sub>2</sub> або S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>); або

W є CH, а L є O;

A є C<sub>1-6</sub> алкілом, C<sub>3-10</sub> циклоалкілом, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкілом, C<sub>6-10</sub> арилом або C<sub>1-10</sub> гетероарилом; де кожний вказаний C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>3-10</sub> циклоалкіл, C<sub>2-10</sub> гетероциклоалкіл, C<sub>6-10</sub> арил й C<sub>1-10</sub> гетероарил необов'язково заміщений р незалежно обраними заступниками R<sup>8</sup>; де р

30 рівний 1, 2, 3, 4 або 5;

кожний R<sup>8</sup> незалежно обраний з галогену, циано, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, -OR<sup>a</sup> або -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; де зазначений C<sub>1-6</sub> алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами R<sup>9</sup>;

35 кожний R<sup>9</sup> незалежно обраний з C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкілу й -NR<sup>e1</sup>R<sup>f1</sup>; де зазначений C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами R<sup>h</sup>;

кожний R<sup>h</sup> незалежно обраний з C<sub>1-4</sub> алкілу;

кожний R<sup>a</sup>, R<sup>e</sup> й R<sup>f</sup> незалежно обраний з H, C<sub>1-6</sub> алкілу й C<sub>1-6</sub> галоалкілу;

кожний R<sup>a1</sup>, R<sup>e1</sup> й R<sup>f1</sup> незалежно обраний з H, C<sub>1-6</sub> алкілу й C<sub>1-6</sub> галоалкілу;

40 n рівний 0; i

m рівний 1.

У деяких варіантах втілення винаходу:

X є N;

Z є N;

45 кожний R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> є H;

Y є циано;

W є N, а L є C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(=O), C(=O)N(R<sup>7</sup>), S(=O)<sub>2</sub> або S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>);

R<sup>6</sup> є H;

R<sup>7</sup> є H або метилом;

50 A є метилом, етилом, циклопропилом, фенілом, піролідиновим кільцем, піперидиновим кільцем, піридиновим кільцем, піримідиновим кільцем, тіазоловим кільцем або піразининовим кільцем; кожне з яких необов'язково заміщене р незалежно обраними заступниками R<sup>8</sup>; де р рівний 1, 2 або 3;

55 кожний R<sup>8</sup> незалежно обраний з галогену, циано, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> галоалкілу, -OR<sup>a</sup> або -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; де зазначений C<sub>1-6</sub> алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами R<sup>9</sup>;

кожний R<sup>9</sup> незалежно обраний з C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкілу й -NR<sup>e1</sup>R<sup>f1</sup>; де зазначений C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами R<sup>h</sup>;

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

60 кожний R<sup>a</sup>, R<sup>e</sup> й R<sup>f</sup> незалежно обраний з H, C<sub>1-6</sub> алкілу й C<sub>1-6</sub> галоалкілу;

- кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{e1}$  й  $R^{f1}$  незалежно обраний з H,  $C_{1-6}$  алкілу й  $C_{1-6}$  галоалкілу;  
 $n$  рівний 0;  $i$   
 $m$  рівний 1.  
 У деяких варіантах втілення винаходу:
- 5  $X \in N$ ;  
 $Z \in N$ ;  
 кожний  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3 \in H$ ;  
 $Y \in$  циано;  
 $W \in CH$ , а  $L \in O$ ;
- 10  $R^6 \in H$ ;  
 $R^7 \in H$  або метилом;  
 $A \in$  фенолом, який необов'язково заміщений р незалежно обраними заступниками  $R^8$ ; де р  
 рівний 1, 2 або 3;  
 кожний  $R^8$  незалежно обраний з галогену, циано,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $-OR^a$  або -  
 15  $NR^{e1}R^{f1}$ ; де зазначений  $C_{1-6}$  алкіл необов'язково заміщений р незалежно обраними групами  $R^9$ ;  
 кожний  $R^9$  незалежно обраний з  $C_{2-7}$  гетероциклоалкілу й -  $NR^{e1}R^{f1}$ ; де зазначений  $C_{2-7}$   
 гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами  $R^h$ ;  
 кожний  $R^h$  незалежно є  $C_{1-4}$  алкілом;  
 кожний  $R^a$ ,  $R^e$  й  $R^f$  незалежно обраний з H,  $C_{1-6}$  алкілу й  $C_{1-6}$  галоалкілу;
- 20 кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{e1}$  й  $R^{f1}$  незалежно обраний з H,  $C_{1-6}$  алкілу й  $C_{1-6}$  галоалкілу;  
 $n$  рівний 0;  $i$   
 $m$  рівний 1.  
 У деяких варіантах втілення винаходу:
- 25  $X \in N$ ;  
 $Z \in N$ ;  
 кожний  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3 \in H$ ;  
 $Y \in$  циано;  
 $W \in N$ , а  $L \in C(R^6)_2$ ,  $C(=O)$ ,  $C(=O)O$ ,  $C(=O)N(R^7)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $S(=O)_2N(R^7)$  або  $C(=NR^{7a})N(R^7)$ ; або  
 $W \in CH$ , а  $L \in O$ ;
- 30  $R^6 \in H$ ;  
 $R^7 \in H$  або метилом;  
 $R^{7a} \in CN$ ;  
 $A \in$  H, метилом, етилом, пропилом, ізопропилом, ізобутилом, втор-бутилом, 1,2-  
 диметилпропилом, 1-(трет-бутил)метилом, циклопропилом, циклобутилом, циклопентином,  
 35 циклогексилом, фенолом, тетрагідропірановим кільцем, піролідиновим кільцем, піперидиновим  
 кільцем, піридиновим кільцем, піримідиновим кільцем, тіазоловим кільцем або піразиновим  
 кільцем; де кожний вказаний метил, етил, пропил, ізопропил, ізобутил, втор-бутил, 1,2-  
 диметилпропил, 1-(трет-бутил)метил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил,  
 фенол, тетрагідропіранове кільце, піролідинове кільце, піперидинове кільце, піридинове кільце,  
 40 піримідинове кільце, тіазолове кільце й піразинове кільце необов'язково заміщене р незалежно  
 обраними заступниками  $R^8$ ; за умови, що якщо  $L \in O$ ,  $S$ ,  $C(=O)$ ,  $C(=O)O$ ,  $S(=O)$  або  $S(=O)_2$ , то  $A$   
 не є H;  
 кожний  $R^8$  незалежно обраний з галогену, циано,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу,  
 $C_{2-7}$  гетероциклоалкілу,  $-OR^a$ ,  $-C(=O)OR^a$  або  $-NR^{e1}R^{f1}$ ; де зазначений  $C_{1-6}$  алкіл необов'язково  
 45 заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами  $R^9$ ; і де кожний  $R^a$ ,  $R^e$  й  $R^f$  незалежно  
 обраний з H,  $C_{1-6}$  алкілу й  $C_{1-6}$  галоалкілу;  
 кожний  $R^9$  незалежно обраний з  $C_{2-7}$  гетероциклоалкілу,  $-OR^{a1}$ ,  $-NR^{e1}R^{f1}$ ; де зазначений  $C_{2-7}$   
 гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1 або 2 групами  $R^h$ , незалежно обраними із фтору,  
 OH,  $C_{1-3}$  алкілу,  $C_{1-3}$  алкокси й гідрокси- $C_{1-4}$  алкілу; і де кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{e1}$  й  $R^{f1}$  незалежно обраний з  
 50 H,  $C_{3-7}$  циклоалкілу й  $C_{1-6}$  алкілу;  
 $r$  рівний 1, 2 або 3;  
 $m$  рівний 1;  $i$   
 $n$  рівний 0.  
 У деяких варіантах втілення винаходу:
- 55  $X \in N$ ;  
 $Z \in N$ ;  
 кожний  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3 \in H$ ;  
 $Y \in$  циано;  
 $W \in N$ , а  $L \in C(R^6)_2$ ,  $C(=O)$ ,  $C(=O)O$ ,  $C(=O)N(R^7)$ ,  $S(=O)_2$  або  $S(=O)_2N(R^7)$ ; або  
 60  $W \in CH$ , а  $L \in O$ ;

$R^6 \in H$ ;

$R^7 \in H$  або метилом;

А є метилом, етилом, пропилом, ізопропилом, ізобутилом, втор-бутилом, 1,2-диметилпропилом, 1-(трет-бутил)метилом, циклопропилом, циклобутилом, циклопентилом, циклогексилом, фенілом, тетрагідропірановим кільцем, піролідиновим кільцем, піперидиновим кільцем, піридиновим кільцем, піримідиновим кільцем, тiazоловим кільцем або піразиновим кільцем; кожне з яких необов'язково заміщене р незалежно обраними заступниками  $R^8$ ;

кожний  $R^8$  незалежно обраний з галогену, циано,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{1-6}$  галоалкілу,  $C_{3-7}$  циклоалкілу,  $C_{2-7}$  гетероциклоалкілу,  $-OR^a$ ,  $-C(=O)OR^a$  або  $-NR^e R^f$ ; де зазначений  $C_{1-6}$  алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно обраними групами  $R^g$ ; і де кожний  $R^a$ ,  $R^e$  й  $R^f$  незалежно обраний з H,  $C_{1-6}$  алкілу й  $C_{1-6}$  галоалкілу;

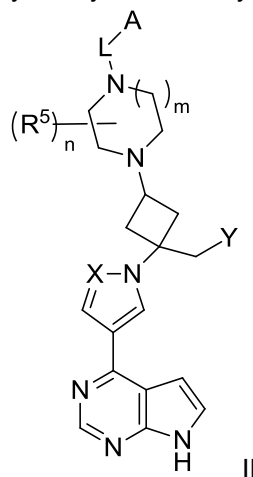
кожний  $R^9$  незалежно обраний з  $C_{2-7}$  гетероциклоалкілу,  $-OR^{a1}$ ,  $-NR^{e1} R^{f1}$ ; де зазначений  $C_{2-7}$  гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1 або 2 групами  $R^h$ , незалежно обраними із фтору, OH,  $C_{1-3}$  алкілу,  $C_{1-3}$  алкокси й гідрокси- $C_{1-4}$  алкілу; і де кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{e1}$  й  $R^{f1}$  незалежно обраний з H,  $C_{3-7}$  циклоалкілу й  $C_{1-6}$  алкілу;

р рівний 1, 2 або 3;

m рівний 1; i

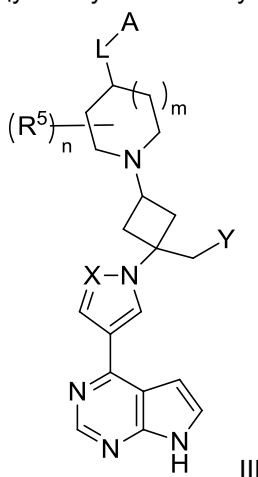
n рівний 0.

У деяких варіантах втілення винаходу сполукою є сполука Формули II:



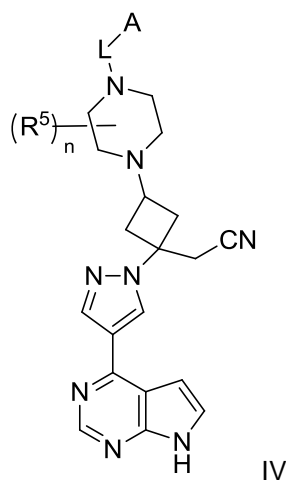
або її фармацевтично прийнятна сіль.

У деяких варіантах втілення винаходу сполукою є сполука Формули III:



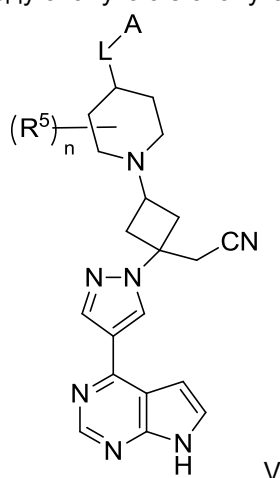
або її фармацевтично прийнятна сіль.

У деяких варіантах втілення винаходу сполукою є сполука Формули IV:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

У деяких варіантах втілення винаходу сполукою є сполука V:



5 або її фармацевтично прийнятна сіль.

У деяких варіантах втілення винаходу сполукою є сполука, обране з наступних:

- 3-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-іл)метил]-5-фторбензонітрилу;
- 3-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-іл)метил]-6-(диметиламіно)-2-фторбензонітрилу;
- 10 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)феніл]піперазин-1-карбоксаміду;
- {3-(4-[(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;
- 15 {3-(4-[(2S)-2-етилпіролідин-1-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;
- {3-(4-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноіл]піперазин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;
- [1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-3-(4-{2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбонил}піперазин-1-іл)циклобутил}ацетонітрилу;
- 20 {3-[4-(3,5-дифторбензоіл)піперазин-1-іл]-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;
- {3-[4-[(2-хлор-5-фторпіридин-3-іл)карбонил]піперазин-1-іл]-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;
- 25 {3-[4-[(5-фторпіридин-3-іл)карбонил]піперазин-1-іл]-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;
- {3-[4-[2-(дифторметил)-3-фторізонікотиноіл]піперазин-1-іл]-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;
- 30 3-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-іл)карбонил]-5-фторбензонітрилу;
- [1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-3-(4-{4-(трифторметил)-1,3-тіазол-2-

іл]карбонил}піперазин-1-іл]циклобутил]ацетонітрилу;  
 [1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-(4-{[6-(трифторметил)піразин-2-  
 іл]карбонил}піперазин-1-іл]циклобутил]ацетонітрилу;  
 {3-[4-(3,4-дифторбензоїл)піперазин-1-іл]-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-  
 5 іл]циклобутил]ацетонітрилу;  
 {3-[4-(2-хлор-3,6-дифторбензил)піперазин-1-іл]-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-  
 піразол-1-іл]циклобутил]ацетонітрилу;  
 {3-[4-[3-фтор-5-(трифторметил)бензоїл]піперазин-1-іл]-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-  
 1Н-піразол-1-іл]циклобутил]ацетонітрилу;  
 10 {3-[4-[2-фтор-4-(трифторметил)бензоїл]піперазин-1-іл]-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-  
 1Н-піразол-1-іл]циклобутил]ацетонітрилу;  
 {3-[4-(піролідин-1-ілкарбонил)піперазин-1-іл]-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-  
 1-іл]циклобутил]ацетонітрилу;  
 15 {1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-(4-{[6-(трифторметил)піридин-2-  
 іл]карбонил}піперазин-1-іл]циклобутил]ацетонітрилу;  
 {3-(4-{[6-(дифторметил)піридин-2-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-  
 4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил]ацетонітрилу;  
 {3-[4-[2-фтор-3-(трифторметил)бензоїл]піперазин-1-іл]-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-  
 1Н-піразол-1-іл]циклобутил]ацетонітрилу;  
 20 {3-[4-[(5-фторпіридин-3-іл)метил]піперазин-1-іл]-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-  
 піразол-1-іл]циклобутил]ацетонітрилу;  
 {3-[4-[(2-ізопропилпіримідин-4-іл)карбонил]піперазин-1-іл]-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-  
 іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил]ацетонітрилу;  
 {3-[4-(піперидин-1-ілкарбонил)піперазин-1-іл]-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-  
 25 піразол-1-іл]циклобутил]ацетонітрилу;  
 {3-[4-[4-фтор-3-(трифторметокси)бензоїл]піперазин-1-іл]-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-  
 іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил]ацетонітрилу;  
 {3-(4-{[3-фтор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-  
 d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил]ацетонітрилу;  
 30 {3-[4-[4-хлорбензоїл]піперазин-1-іл]-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-  
 іл]циклобутил]ацетонітрилу;  
 {3-[4-[2-фтор-4-(трифторметил)бензоїл]піперазин-1-іл]-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-  
 1Н-піразол-1-іл]циклобутил]ацетонітрилу;  
 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}-N, N-  
 35 диметилпіперазин-1-карбоксаміду;  
 {3-(4-{3-[(диметиламіно)метил]-5-фторбензоїл]піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-  
 d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил]ацетонітрилу;  
 {3-(4-{3-[(диметиламіно)метил]-5-фторбензил]піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-  
 4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил]ацетонітрилу;  
 40 {3-[4-(етилсульфонил)піперазин-1-іл]-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-  
 іл]циклобутил]ацетонітрилу;  
 {3-[4-(циклопропилсульфонил)піперазин-1-іл]-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-  
 піразол-1-іл]циклобутил]ацетонітрилу;  
 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}-N, N-  
 45 диметилпіперазин-1-сульфонаміду;  
 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}-N-етил-  
 N-метилпіперазин-1-карбоксаміду;  
 {3-[4-{3-[(диметиламіно)метил]-5-(трифторметил)бензоїл]піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-  
 d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил]ацетонітрилу;  
 50 {3-[4-(3-фтор-5-{[(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]метил}феноксипіперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-  
 піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил]ацетонітрилу;  
 {3-(4-{3-[(диметиламіно)метил]-5-фторфеноксипіперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-  
 d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил]ацетонітрилу;  
 [цис-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-(4-{[2-(трифторметил)піримідин-  
 55 4-іл]карбонил}піперазин-1-іл]циклобутил]ацетонітрилу-d1; й  
 [транс-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-(4-{[2-  
 (трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл]циклобутил]ацетонітрилу-d1;  
 або фармацевтично прийнятна сіль кожного з вищезгаданих сполук.  
 У деяких варіантах втілення винаходу циклобутилове кільце у Формулі I перебуває в цис-  
 60 формі.

У деяких варіантах втілення винаходу циклобутилове кільце у Формулі I перебуває в транс-формі.

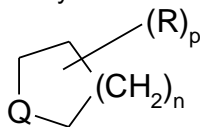
У деяких варіантах втілення винаходу, якщо  $R^5$  є гідрокси або  $C_{1-4}$  алкокси, і  $n$  не рівний 0, то  $R^5$  не приєднаний до вуглеця, сусіднього з азотним кільцевим членом.

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

У різних місцях опису даного винаходу описані двовалентні єднальні заступники. Окремо передбачається, що кожний двовалентний єднальний заступник включає пряму й зворотну форми єднального заступника. Наприклад,  $-NR(CR'R'')_n$  включає  $-NR(CR'R'')_n$  й  $-(CR'R'')_nNR$ . Якщо в структурі очевидно повинна бути єднальна група, то під єднальною групою маються на увазі змінні Маркуша, перераховані для цієї групи.

Термін « $n$ -членний», де  $n$  є цілим числом, звичайно описує кількість атомів, що утворюють кільце, у групі, де кількість атомів, що утворюють кільце, рівно  $n$ . Наприклад, піперідинил являє приклад 6-членного гетероциклічного кільця, піразоліл являє приклад 5-членного гетероарилівого кільця, піридил являє приклад 6-членного гетероарилівого кільця й 1,2,3, 4-тетрагідронафталін являє приклад 10-членної циклоалкілової групи.

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



то слід розуміти, що заступник  $R$  може виникати в кільці  $p$  раз, і  $R$  може бути іншою групою в кожному випадку. Слід розуміти, що кожна група  $R$  може заміщати будь-який атом водню, приєднаний до кільцевого атома, включаючи один або обоє атома водню в  $(CH_2)_n$ . Далі, у представленому вище прикладі, якщо змінна  $Q$  визначається, що як включає атоми водню, а також якщо  $Q \in CH_2, NH$  і так далі, те будь-який вільний заступник, 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 даному документі фрази "необов'язково заміщений" означає незаміщений або заміщений. При використанні в даному документі термін "заміщений" означає, що атом водню вилучений і замінений заступником. Слід розуміти, що заміщення в даного атома обмежене валентністю. У тексті визначень термін " $C_{n-m}$ " указує діапазон, який включає крайні значення, де  $n$  і  $m$  є цілими числами й указують кількість атомів вуглецю. Приклади включають  $C_{1-4}$ ,  $C_{1-6}$  і таке інше.

При використанні в даному документі термін " $C_{n-m}$  алкіл", застосовуваний окремо або в комбінації в іншими термінами, відноситься до насиченої вуглеводневої групи, яка 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 вуглецевих атомів, від 1 до 4 вуглецевих атомів, від 1 до 3 вуглецевих атомів або від 1 до 2 вуглецевих атомів. Приклади алкілових груп включають, серед іншого, хімічні групи, такі як метил, етил,  $n$ -пропил, ізопропил,  $n$ -бутил, трет-бутил, ізобутил, втор-бутил; вищі гомологи, такі як 2-метил-1-бутил,  $n$ -пентил, 3-пентил,  $n$ -гексил, 1,2,2-триметилпропил і таке інше.

При використанні в даному документі термін "алкілен", використовуваний окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до двовалентної алкілової єднальної групи. Приклади алкіленових груп включають, серед іншого, етан-1,2-дііл, пропан-1,3-дііл, пропан-1,2-дііл, бутан-1,4-дііл, бутан-1,3-дііл, бутан-1,2-дііл, 2-метил-пропан-1,3-дііл і таке інше.

Використовуваний у даному документі термін " $C_{n-m}$  алкенил" відноситься до алкілової групи, що має одну або кілька подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків, що й має від  $n$  до  $m$  вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу алкениловий фрагмент містить від 2 до 6 або від 2 до 4 вуглецевих атомів. Приклади алкенилових груп включають, серед іншого, етенил,  $n$ -пропенил, ізопропенил,  $n$ -бутенил, втор-бутенил і таке інше.

Використовуваний у даному документі термін " $C_{n-m}$  алкініл" відноситься до алкілової групи, що має одну або кілька потрійних вуглець-вуглецевих зв'язків і від  $n$  до  $m$  вуглецевих атомів.

Приклади алкінилових груп включають, серед іншого, етинил, пропин-1-іл, пропин-2-іл і таке інше. У деяких варіантах втілення винаходу алкіниловий фрагмент містить від 2 до 6 або від 2 до 4 вуглецевих атомів.

При використанні в даному документі термін "C<sub>n-m</sub> алкокси" застосовуваний окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до групи формули -O-алкіл, у якій алкілова група має від n до m вуглецевих атомів. Приклади алкокси-груп включають метокси, етокси, пропокси (наприклад, n-пропокси й ізопропокси), трет-бутокси й таке інше. У деяких варіантах втілення винаходу алкілова група має від 1 до 6 або від 1 до 4 вуглецевих атомів.

10 При використанні в даному документі термін "C<sub>n-m</sub> алкіламіно" відноситься до 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.

Використовуваний у даному документі термін "ди-С<sub>n-m</sub> алкіламіно" відноситься до групи формули -N(алкіл)<sub>2</sub>, у якій дві алкілові групи, кожна незалежно, мають від n до m вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу кожна алкілова група незалежно має від 1 до 6 або від 1 до 4 вуглецевих атомів.

При використанні в даному документі термін "C<sub>n-m</sub> алкоксикарбонил" відноситься до групи формули -C(O)O-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.

Використовуваний у даному документі термін "C<sub>n-m</sub> алкілкарбонил" відноситься до групи формули -C(O)-алкіл, у якій алікова 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 даному документі термін "C<sub>n-m</sub> алкілкарбониламіно" відноситься до групи формули -NHC(O)-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.

25 Використовуваний у даному документі термін "С<sub>n-m</sub> алкілсульфофониламіно" відноситься до групи формули -NHS(O)<sub>2</sub>-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 даному документі термін "аміносульфонил", застосовуваний окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до групи формули  $-S(O)_2NH_2$ .

30 Використовуваний у даному документі термін "C<sub>n-m</sub> алкіламіносультфоніл" відноситься до групи формули -S(O)<sub>2</sub>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.

35 При використанні в даному документі термін "ди(C<sub>n-m</sub> алкіл)аміносульфоніл" відноситься до групи формули -S(O)<sub>2</sub>N(алкіл)<sub>2</sub>, у якій кожна алкілова група незалежно має від n до m вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу кожна алкілова група має, незалежно, від 1 до 6 або від 1 до 4 вуглецевих атомів.

Використовуваний у даному документі термін "аміносульфониламіно" відноситься до групи формули  $\text{-NHS(O)}_2\text{NH}_2$ .

40 При використанні в даному документі термін "C<sub>n-m</sub> алкіламіносультоніламіно" відноситься до групи формули -NHS(O)<sub>2</sub>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.

Використовуваний у даному документі термін "ди(C<sub>n-m</sub> алкіл)аміносультоніламіно" 45 відноситься до групи формули -NHS(O)<sub>2</sub>N(алкіл)<sub>2</sub>, у якій кожна алкілова група незалежно має від n до m вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу кожна алкілова група має, незалежно, від 1 до 6 або від 1 до 4 вуглецевих атомів.

При використанні в даному документі термін "амінокарбоніламіно" відноситься до групи формули  $\text{-NHC(O)NH}_2$ .

Використовуваний у даному документі термін "C<sub>n-m</sub> алкіламінокарбониламіно" відноситься до групи формули -NHC(O)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.

55 При використанні в даному документі термін "ди(C<sub>n-m</sub> алкіл)амінокарбоніламіно" відноситься до групи формули -NHC(O)N(алкіл)<sub>2</sub>, у якій кожна алкілова група незалежно має від n до m вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу кожна алкілова група має, незалежно, від 1 до 6 або від 1 до 4 вуглецевих атомів.

Використовуваний у даному документі термін "С<sub>n-m</sub> алкілкарбамил" відноситься до групи формули -C(O)-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 даному документі термін "ди(C<sub>n-m</sub>-алкіл)карбамил" відноситься до групи формули  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{алкіл})_2$ , у якій дві алкілові групи, кожна незалежно, мають від n до m вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу кожна алкілова група незалежно має від 1 до 6 або від 1 до 4 вуглецевих атомів.

5 Використовуваний у даному документі термін "тіо" відноситься до групи формули -SH.

При використанні в даному документі термін "C<sub>n-m</sub> алкілтіо" відноситься до групи формули -S-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.

10 Використовуваний у даному документі термін "C<sub>n-m</sub> алкілсульфініл" відноситься до групи формули -S(O)-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 даному документі термін "C<sub>n-m</sub> алкілсульфонил" відноситься до групи формули -S(O)<sub>2</sub>-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.

15 Використовуваний у даному документі термін "аміно" відноситься до групи формули -NH<sub>2</sub>.

При використанні в даному документі термін "гідрокси- C<sub>n-m</sub> алкіл" відноситься до групи формули -алкілен-ОН, у якій зазначена алкіленова група має від n до m вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу алкіленова група має від 1 до 4 вуглецевих атомів.

20 Використовуваний у даному документі термін "C<sub>o-p</sub> алкокси-C<sub>n-m</sub> алкіл" відноситься до групи формули - алкілен-О-алкіл, у якій зазначена алкіленова група має від n до m вуглецевих атомів, а зазначена алкілова група має від o до p вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу алкілова й алкіленова група, кожна незалежно, мають від 1 до 4 вуглецевих атомів.

25 При використанні в даному документі термін "ціано- C<sub>n-m</sub> алкіл" відноситься до групи формули -алкілен-CN, у якій зазначена алкіленова група має від n до m вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу алкіленова група має від 1 до 4 вуглецевих атомів.

30 Використовуваний у даному документі термін "арил", застосовуваний окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до моноциклічному або поліциклічному (наприклад, що має 2, 3 або 4 конденсованих кільця) ароматичному вуглеводню, такому як, феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, антраценіл, фенантренил і тому подібні, але, не обмежуючись цим. У деяких варіантах втілення винаходу арил є C<sub>6-10</sub> арилом. У деяких варіантах втілення винаходу ариліва група є нафталіновим кільцем або феніловим кільцем. У деяких варіантах втілення винаходу ариліва група є фенілом.

35 При використанні в даному документі термін "арилалкіл" відноситься до групи формули -алкілен-арил. У деяких варіантах втілення винаходу арилалкіл є C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-3</sub> алкілом. У деяких варіантах втілення винаходу арилалкіл є бензилом.

Використовуваний у даному документі термін "карбамил" відноситься до групи формули  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ .

При використанні в даному документі термін "карбоніл", застосовуваний окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до групи -C(O)-.

40 Використовуваний у даному документі термін "карбокси" відноситься до групи формули -C(O)ОН.

45 При використанні в даному документі термін "циклоалкіл", застосовуваний окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до неароматичного циклічного вуглеводневого фрагменту, який може необов'язково містити одну або декілька алкениленових груп як частина кільцевої структури. Циклоалкілові групи можуть включати моно- або поліциклічні (наприклад, що мають 2, 3 або 4 конденсованих кільця) кільцеві системи. Також у визначення циклоалкілів включені фрагменти, які мають одне конденсоване ароматичне кільце або декілька (тобто мають загальний зв'язок) із циклоалкіловим кільцем, наприклад, бензо-похідні циклопентану, циклопентену, циклогексану й таке інше. Один утворюючий кільце атом вуглецю циклоалкілової групи або декілька можуть бути окиснені з утворенням карбонільних ланок. У деяких варіантах втілення винаходу циклоалкіл є C<sub>3-12</sub> циклоалкілом, моноциклічним або бициклічним. Приклади циклоалкілових груп включають 1,2,3, 4тетрагідро-нафталін, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексациденил, циклогептатриенил, норборнил, норпініл, норкарнил, адамантил і таке інше. У деяких варіантах втілення винаходу циклоалкілова група є циклопропилом, циклобутилом, циклопентилом або циклогексилом.

50 Використовуваний у даному документі термін "циклоалкілалкіл" відноситься до групи формули - алкілен-циклоалкіл. У деяких варіантах втілення винаходу циклоалкілалкіл є C<sub>3-12</sub> циклоалкіл-C<sub>1-3</sub> алкілом з моноциклічною або біциклічною циклоалкіловою частиною.

60 При використанні в даному документі "C<sub>n-m</sub> галоалкокси" відноситься до групи формули -O-

галоалкіл, що має від  $n$  до  $m$  вуглецевих атомів. Прикладом галоалкокси-групи є  $OCF_3$ . У деяких варіантах втілення винаходу галоалкокси-група є тільки фторированною. У деяких варіантах втілення винаходу алкілова група має від 1 до 6 вуглецевих атомів або від 1 до 4.

При використанні в даному документі термін " $C_{n-m}$  галоалкіл", застосовуваний окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до алкілової групи, що має від одного атома галогену до  $2s+1$  атомів галогену, які можуть бути однаковими або різними, де " $s$ " є кількістю вуглецевих атомів в алкілової групи, і ця алкілова група має від  $n$  до  $m$  вуглецевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу галоалкілова група є тільки фторированною. У деяких варіантах втілення винаходу алкілова група має від 1 до 6 вуглецевих атомів або від 1 до 4.

Використовуваний у даному документі термін " $C_{n-m}$  фторалкіл" відноситься до  $C_{n-m}$  галоалкілу, у якому атоми галогену обрані із фтору. У деяких варіантах втілення винаходу фторирований  $C_{n-m}$  галоалкіл є фторметилом, дифторметилом або трифторметилом. У деяких варіантах втілення винаходу алкілова група має від 1 до 6 вуглецевих атомів або від 1 до 4.

При використанні в даному документі термін "гетероарил", застосовуваний окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до моноциклічному або поліциклічному (наприклад, що має 2, 3 або 4 конденсованих кільця) ароматичному вуглеводневому фрагменту, що має один або декілька гетероатомних кільцевих членів, обраних з азоту, сірки й кисню. У деяких варіантах втілення винаходу гетероарил є 5-10-членним  $C_{1-9}$  гетероарилом, моноциклічним або бициклічним, і має 1, 2, 3 або 4 гетероатомних кільцевих члена, незалежно обраних з азоту, сірки й кисню. Якщо гетероариліва група містить більш одного гетероатомного кільцевого члена, то ці гетероатоми можуть бути однаковими або різними. Приклади гетероарилівих груп включають, серед іншого, піридин, піримідин, піразин, піридазин, пірол, піразол, азоліл, оксазол, тіазол, імідазол, фуран, тіофен, хиолин, ізохиолин, індол, бензотіофен, бензофуран, бензизоксазол, імідазо[1,2- $b$ ]тіазол, пурин або подібне.

П'ятичленним кільцевим гетероарилом є гетероарил з кільцем, що містять п'ять кільцевих атомів, у якому один (наприклад, 1, 2 або 3) кільцевий атом або декілька незалежно обрані з N, O і S. Прикладами п'ятичленних кільцевих гетероарилів є тієніл, фурил, піроліл, імідазоліл, тіазоліл, оксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-тріазоліл, тетразоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-тріазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-тріазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл й 1,3,4-оксадіазоліл.

Шестичленним кільцевим гетероарилом є гетероарил з кільцем, що містять шість кільцевих атомів, у якому один (наприклад, 1, 2 або 3) кільцевий атом або декілька незалежно обрані з N, O і S. Прикладами шестичленних кільцевих гетероарилів є піридил, піразинил, піримідинил, триазинил і піридазинил.

Використовуваний у даному документі термін "гетероарилалкіл" відноситься до групи формули - алкілен-гетероарил. У деяких варіантах втілення винаходу гетероарилалкіл є  $C_{1-9}$  гетероарил- $C_{1-3}$  алкілом, у якому гетероарилова частина є моноциклічною або біциклічною і має 1, 2, 3 або 4 гетероатомних кільцевих члена, незалежно обраних з азоту, сірки й кисню.

При використанні в даному документі термін "гетероциклоалкіл", застосовуваний окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до неароматичної кільцевої системи, яка може необов'язково містити одну або декілька алкениленових або алкініленових груп як частина кільцевої структури, і яка має щонайменше один гетероатомний кільцевий член, незалежно обраний з азоту, сірки й кисню. Якщо гетероциклоалкілова група містить більш одного гетероатома, то ці гетероатоми можуть бути однаковими або різними. Гетероциклоалкілові групи можуть включати моно- або поліциклічні (наприклад, що мають 2, 3 або 4 конденсованих кільця) кільцеві системи. Також у визначення гетероциклоалкілів включені фрагменти, які мають одне конденсоване ароматичне кільце або декілька (тобто, що мають загальний зв'язок) з неароматичним кільцем, наприклад, 1,2,3, тетрагідро-хінолін і таке інше. Атоми вуглецю або гетероатоми в кільці(-ах) гетероциклоалкілової групи можуть бути окиснені з утворенням карбонільної або сульфонілової групи (або іншого окисненого ланки), або атом азоту може бути кватернізованим. У деяких варіантах втілення винаходу гетероциклоалкіл є 5-10-членним  $C_{2-9}$  гетероциклоалкілом, який є моноциклічним або біциклічним, і має 1, 2, 3 або 4 гетероатомних кільцевих члена, незалежно обраних з азоту, сірки й кисню. Приклади гетероциклоалкілових груп включають 1,2,3,4- тетрагідро-хінолінове, азетидинове, азепанове, піролідинове, піперидинове, піперазинове, морфолінове, тіоморфолінове, піранове й 2-оксо-1, 3-оксазолідинове кільце.

При використанні в даному документі термін "гетероциклоалкілалкіл" відноситься до групи формули - алкілен-гетероциклоалкіл. У деяких варіантах втілення винаходу гетероциклоалкілалкіл є  $C_{2-9}$  гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$  алкілом, у якому гетероциклоалкілова частина є моноциклічною або біциклічною і має 1, 2, 3 або 4 гетероатомних кільцевих члена,

незалежно обраних з азоту, сірки й кисню.

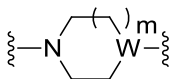
Сполуки, описані в даному документі, можуть бути асиметричними (наприклад, що мають один або декілька стереоцентрів). Маються на увазі всі стереоізомери, такі як енантіомери й диастереомери, якщо не зазначене інше. Сполуки даного винаходу, що містять асиметрично заміщені вуглецеві атоми, можуть бути виділені у вигляді оптично активних або рацемічних форм. У даній області відомі способи одержання оптично активних форм із оптично неактивних вихідних матеріалів, наприклад, поділ рацемічних сумішей або стереоселективний синтез. У сполуках, описаних у даному документі, можуть також бути присутнім багато геометричних ізомерів олефінів, подвійних зв'язків C=N і таке інше, і всі стійкі ізомери таких сполук входять у даний винахід. Описані цис- і транс- геометричні ізомери сполук даного винаходу, і вони можуть бути виділені у вигляді суміші ізомерів або як окремі ізомерні форми.

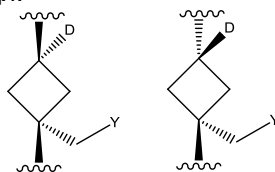
Поділ рацемічних сумішей сполук може бути виконано одним із численних способів, відомих у даній області. Приклади таких способів включають фракційну перекристалізацію з використанням хиральної поділяючої кислоти, яка є оптично активної, солеутворюючою органічною кислотою. Придатними поділяючими агентами для методів фракційної перекристалізації є, наприклад, оптично активні кислоти, такі як D і L форми винної кислоти, диацетилвинної кислоти, дибензоїлвинної кислоти, мигдальної кислоти, яблучної кислоти, молочної кислоти або різних оптично активних камфорсульфонових кислот, таких як  $\beta$ -камфорсульфорова кислота. Інші поділяючі агенти, придатні для методів фракційної кристалізації, включають стереоізомерно чисті форми  $\alpha$ -метилбензиламіну (наприклад, S і R форми або диастереомерно чисті форми), 2-фенілгліцин, норфедрин, ефедрин, N-метилефедрин, циклогексилетиламін, 1, 2-діаміноциклогексан і таке інше.

Поділ рацемічних сумішей може бути виконано також елюванням на колонку, заповненої оптично активним розділовим агентом (наприклад, динітробензоїлфенілгліцином). Підходяща сполука елюючих розчинників може бути визначений фахівцем у даній області.

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 протона. Таутомерні форми включають прототропні таутомери, які є ізомерними станами протонування, що мають однакову емпіричну формулу й сумарний заряд. Приклади прототропних таутомерів включають кетон-енольні пари, амід-імідні кислотні пари, лактам-лактимні пари, амід-імідні кислотні пари, енамін-імінні пари й кільцеві форми, де протон може займати два або більш положень у гетероциклічній системі, наприклад, 1H- й 3H-імідазол, 1H-, 2H- й 4H-1,2,4-триазол, 1H- й 2H- ізоіндол, й 1H- й 2H-піразол. Таутомерні форми можуть перебувати в рівновазі або бути стерично заблокованими в одній формі за допомогою відповідного заміщення.

Сполуки даного винаходу можуть також включати всі ізотопи атомів, що перебувають у проміжних продуктах 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 CH<sub>2</sub> або CH у циклобутиловому кільці Формули I заміщені групою CHD або CD<sub>2</sub>. У деяких варіантах втілення винаходу 1, 2 або 3 групи

CH<sub>2</sub> або CH у фрагменті  Формули I заміщені групою CHD, CD<sub>2</sub> або CD, відповідно. Наприклад, деякі варіанти сполук Формули I можуть мати атом дейтерію, приєднаний до одному атому циклобутилового кільця:



Термін "сполука", використовуваний у даному документі, включає всі стереоізомери, геометричні ізомери, таутомери й ізотопи зображених структур. Сполуки даного документа, ідентифіковані за назвою або структурі як одна конкретна таутомерна форма, призначені для включення інших таутомерних форм, якщо не зазначене інше (наприклад, у випадку пуринових кілець, якщо не зазначене інше й назва сполуки або структура має таутомер 9H, те мається на увазі, що таутомер 7H також охоплений).

Усі сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути отримані разом з іншими речовинами, такими як вода або розчинники (наприклад, гідрати й сільвати), 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 по більшій частині відділеним від навколишнього середовища, у якому воно було утворено або виявлене. Частковий поділ може включати, наприклад, композицію, збагачену сполуками даного винаходу. Істотний поділ 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 сполук даного винаходу або їх солей. Способи виділення сполук і їх солей є загальноприйнятими в даній області.

Вираження "фармацевтично прийнятний", що використовується в даному документі, відноситься до таких сполук, матеріалів, композицій і/або лікарським формам, які є за результатами ретельної медичної клінічної оцінки придатними для використання в контакті із тканинами організму людини й тварин, не виявляючи надмірного токсичного впливу, не викликаючи роздратування, алергійних реакцій або інших проблем або ускладнень, відповідно до відношення прийнятної користі й ризику.

Вираження "температура навколишнього середовища" і "кімнатна температура", використовувані в даному документі, є зрозумілими фахівцям у даній області й позначають, в основному, температуру, наприклад, температуру реакції, яка приблизно дорівнює температурі в кімнаті, у якій виконується реакція, наприклад, температуру від близько 20 °C до близько 30 °C.

У даний винахід включений також фармацевтично прийнятні солі сполук, описаних у даному документі. Використовуваний у даному документі термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до похідних описаних сполук, де вихідна сполука модифікована перетворенням існуючої кислотної або основної групи в її сільову форму. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, не обмежуючись, солі неорганічних або органічних кислот і основних залишків, таких як аміни; лужні або органічні солі кислотних залишків, таких як карбонові кислоти; і таке інше. Фармацевтично прийнятні солі даного винаходу включають традиційні 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. У більшості випадків такі солі можуть бути отримані при взаємодії вільної кислотної або основної форми цих сполук зі стехіометричною кількістю відповідного основи або кислоти у воді або органічному розчиннику, або в них суміші; як правило, кращими є такі неводні середовища як ефір, етилацетат, спирти (наприклад, метанол, етанол, ізопропанол або бутанол) або ацетонітріл (ACN). Списки придатних солей представлені в публікаціях Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>e</sup> видання, Mack Publishing Company, Істон, штат Пенсільванія, 1985, с. 1418 і в Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), кожна з яких включена в дану заявку шляхом посилання в повному об'ємі.

#### Синтез

Сполуки даного винаходу, включаючи їх солі й N-оксиди, можуть бути отримані по відомих методиках синтезу й синтезовано одним із численних можливих шляхів синтезу.

Реакції одержання сполук даного винаходу можуть бути виконані в підходящих розчинниках, які фахівець в області органічного синтезу може легко підібрати. Підходящими розчинниками можуть бути розчинники, в основному, що не реагують із вихідними матеріалами (реагентами), проміжними сполуками або продуктами при температурах виконання реакції, наприклад, які можуть змінюватися від температури замерзання розчинника до температури кипіння розчинника. Дану реакцію можна виконати в одному розчиннику або в суміші, у яку входять більш одного розчинника. Залежно від конкретного етапу реакції придатні розчинники для конкретного етапу реакції можуть бути підібрані фахівцем у даній області.

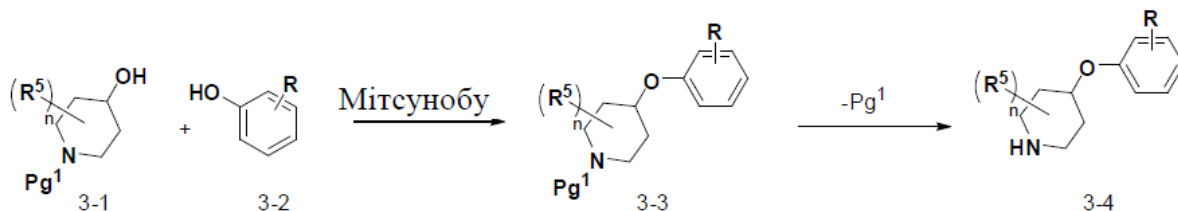
Одержання сполук даного винаходу може включати захист і зняття захисту з різних хімічних груп. Необхідність захисту або зняття захисту, а також вибір відповідних захисних груп, може бути легко встановлений фахівцем у даній області. Хімія захисних груп представлена, наприклад, у публікації Wuts and Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4<sup>e</sup> видання, John Wiley & Sons: Нью-Джерсі, (2007), яка включена в дану заявку шляхом посилання в повному об'ємі.

Реакції можуть контролюватися відповідно до будь-якого придатного способу, відомого в даній області. Наприклад, утворення продукту можна контролювати спектроскопічними засобами, такими як спектроскопія ядерного магнітного резонансу (наприклад, <sup>1</sup>H або <sup>13</sup>C), інфрачервона спектроскопія, спектрофотометрія (наприклад, УФ-видима), мас-спектрометрія, або хроматографічними способами, такими як високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) або тонкошарова хроматографія (ТСХ).

Застосовні проміжні сполуки 3-4 можуть бути отримані по способах, зображених на Схемі 1.

- Гетероциклоалкілова кільцева сполука 3-1 (таке як трет-бутил 4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат) може взаємодіяти з фенолом 7-2 в умовах реакції зв'язування Мітсунобу з утворенням простого ефіру 3-3. [дивися Mitsunobu, O. (1981). "The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products". Synthesis 1982 (1): 1-28]. Захисна група аміногрупи  $Pg^1$  може бути знята з утворенням проміжної сполуки 3-4.

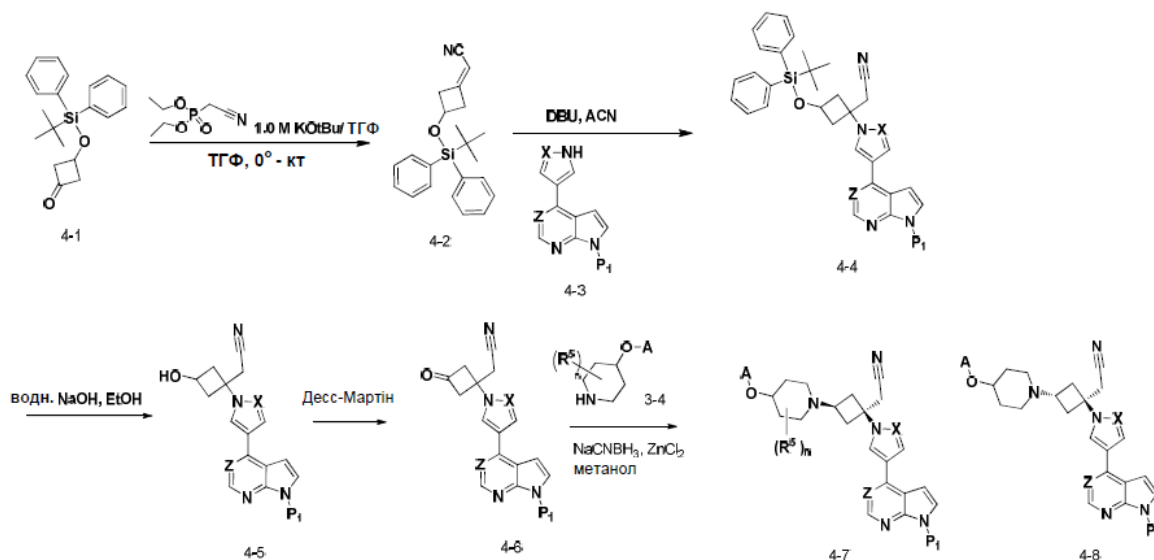
### Схема 1



$Pg^1$  є захисною групою для аміногрупи, такої як Вос

- Сполуки формули I, де W є CH, також можуть бути отримані по способах, показаних на Схемі 2. Відповідно, сполука 4-2 може бути утворена по реакції циклобутанону 4-1 з реагентом Хорнера-Вадсворта-Еммонса. Захищений піразол-4-іл-піроло[2,3-d]піримідин або пірол-3-іл-піроло[2,3-d]піримідин формули 4-3 взаємодіє із захищеним алкеном 4-2 по реакції приєднання Міхаеля в присутності єднального агента з утворенням сполуки 4-4. Захисна група простого ефіру може бути знята зі сполуки 4-4 з утворенням спиртового похідного 4-5, яке може бути окиснене з утворенням сполуки 4-6. Сполука 4-6 може бути перетворена в сполуку формули 4-7 і 4-8 шляхом відбудовного амінування, з якого може бути знятий захист для видалення  $P_1$  з утворенням сполуки Формули I.

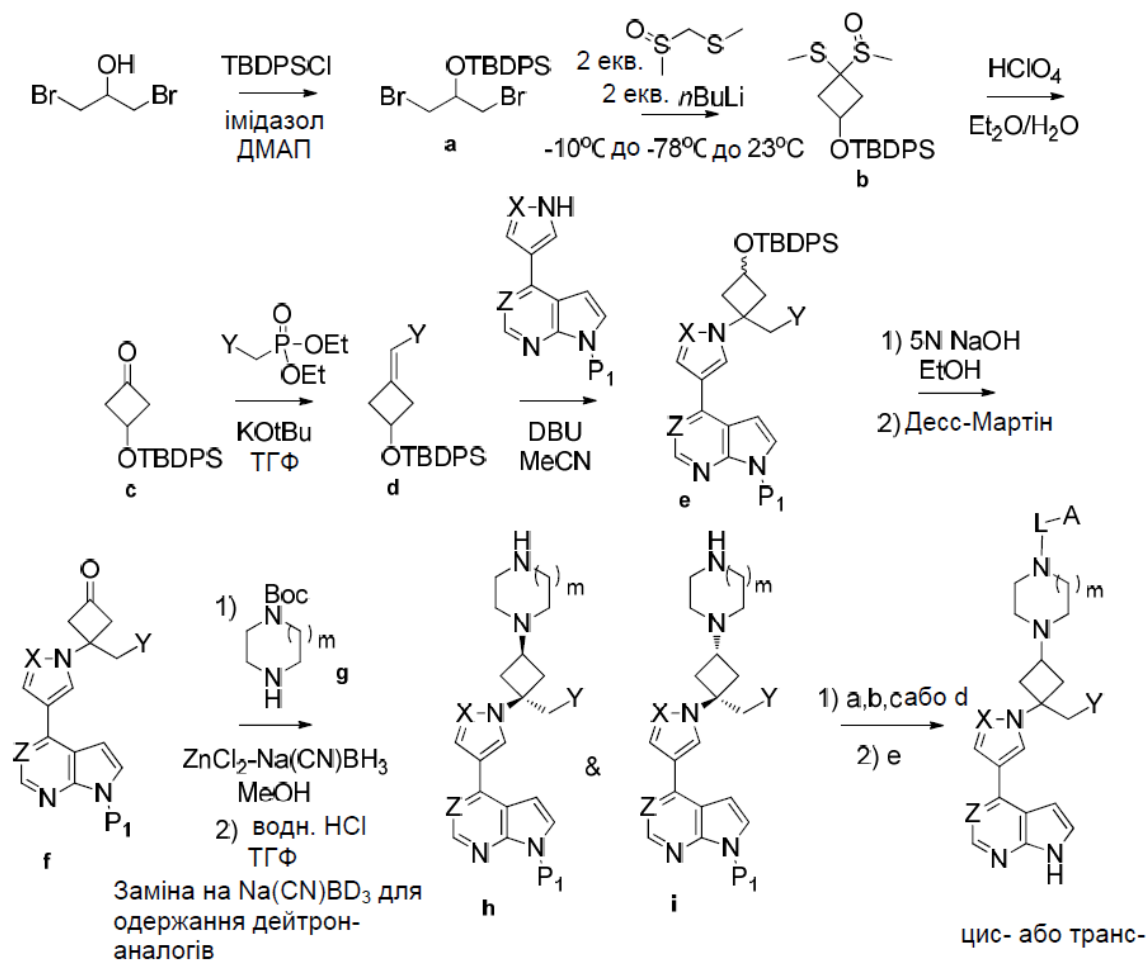
### Схема 2



- Наступні сполуки Формули I, де W є N, можуть бути отримані так, як показано на Схемі 3. 1,3-дибромпропан-2-ол можна захистити у вигляді його трет-бутилдифенілсилілового ефіру по реакції із трет-бутилхлордифенілсіланом, 1Н-імідазолом й 4-диметиламінопіридином у ДХМ при 0 °С з утворенням [2-бром-1-(бромметил)етокси](трет-бутил)дифенілсілану а. По реакції з 2 еквівалентами аніону, отриманого по реакції (метилсульфіл)(метилтіо)метана с н-бутиллітєм, можна одержати трет-бутил{[3-(метилсульфіл)-3-(метилтіо)циклобутил]окси}дифенілсілан б. Гідроліз цієї проміжної сполуки з використанням перхлорної кислоти у воді, може дати 3-{[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси}циклобутанон с.

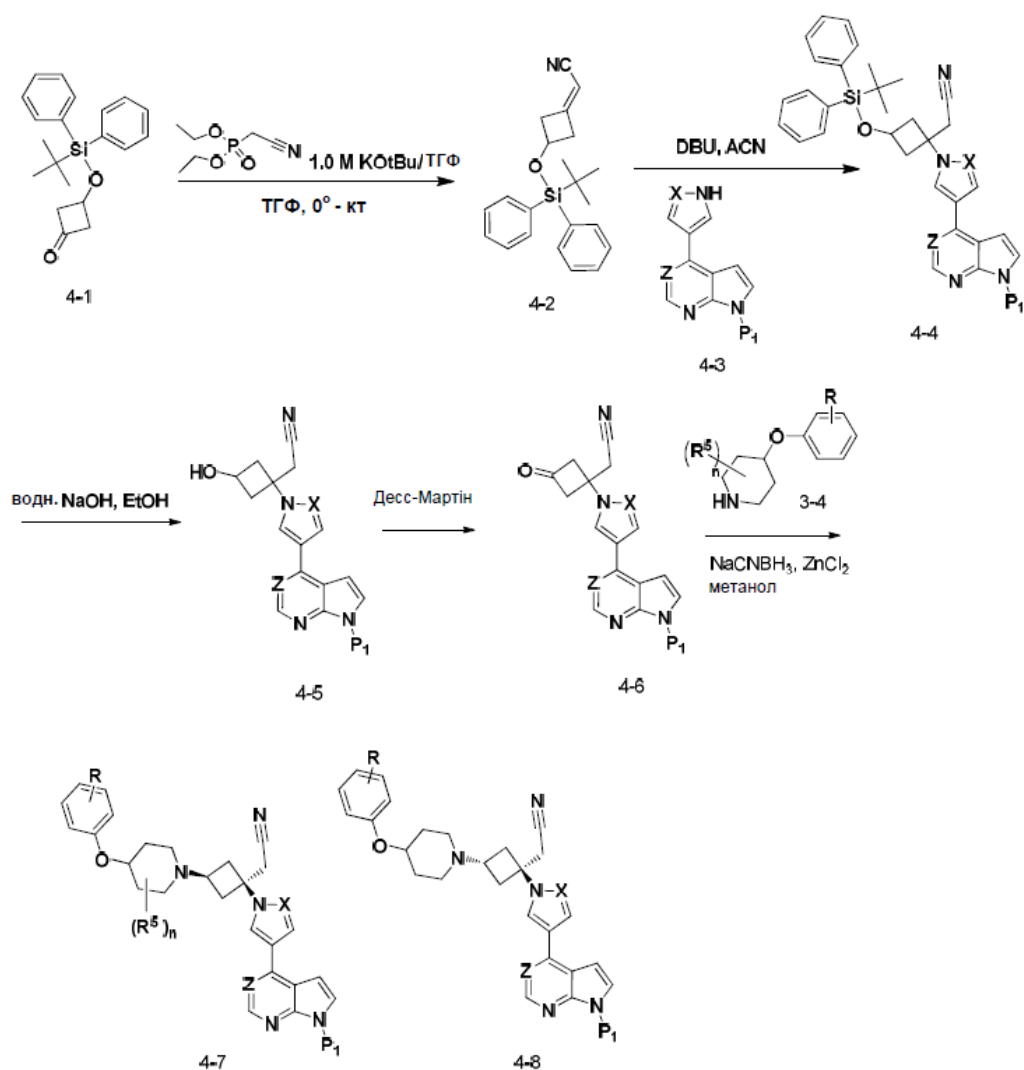
- Реакція Хорнера-Вадсворта-Еммонса з використанням відповідного фосфонату дає сполучений акцептор d. Сполучене приєднання 4-(1H-піразол-4-іл)-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідину до цього акцептора, опосередковане DBU в ацетонітрилі, може давати TBDPS -захисний спирт e. Сілілова захисна група може бути знята дією водяного розчину NaOH, з наступним окисненням отриманого спирту до відповідного кетону f під дією періодинана Десс-Мартіна. Відбудовне алкілювання Вос-захисної сполуки g цим кетоном, з використанням цинк-модифікованого відбудовного агента, отриманого змішуванням хлориду цинку (II) і цианоборгідриду натрію (J. Org. Chem. 1985, 50, сс. 1927-1932), може давати цис- і транс-ізомери h і i приблизно в рівних пропорціях. Їх можна розділити хиральною ВЕРХ на окремі ізомери, а стереохімію можна визначити по кое (ядерному ефекту Оверхаузера). Зняття захисної Вос-групи може бути досягнуте перемішуванням з водяним розчином HCl у ТГФ із утворенням основи, яке потім можна функціоналізувати по наступних способах, а потім зняти захист із використанням ТФК у ДХМ, а потім етилендіаміну в метанолі з утворенням сполук, описаних у даному документі.
- NH-гетероцикл може взаємодіяти із хлориди кислот у присутності основ (таких як TEA або основа Хюніга) з утворенням амідів. Альтернативно, аміди можуть бути утворені по реакції з карбоновими кислотами з використанням BOP або HATU у якості єднальних агентів, у присутності кожного з вищезгаданих основ. Карбаміди утворюються із цис- або транс-циклобутилпіперазинових вихідних матеріалів, як по реакції (у присутності основи) з ізоціанатом, так і із проміжною сполукою, утвореною комбінацією фосгену з аміном, або з карбамоїлхлоридом. Сульфонаміди утворюються по реакції піперазину із сульфонилхлориди або сульфамойлхлориди в присутності основи. Алкільовані піперазини ( $L=CH_2$ ) були отримані комбінацією альдегіду, піперазину й триацетоксиборгідриду натрію в ДХМ. Коли потрібних реагентів не було в продажі, то використовували спосіб їх одержання описаний у Прикладах.

## Схема 3



- Сполука Формули I може бути також отримана по способах, показаних на Схемі IV. Відповідно, формула 4-2 може бути утворена по реакції циклобутанону формули 4-1 з реагентом Хорнера-Вадсворта-Еммонса. Захищений піразол-4-іл-піроло[2,3-d]піримідин або пірол-3-іл-піроло[2,3-d]піримідин формули 4-3 взаємодіє із захищеним алкеном формули 4-2 по реакції приєднання Міхаеля в присутності едального агента з утворенням сполуки 4-4. Видалення захисної групи простого ефіру формули 4-4 дає спиртове похідне формули 4-5, яке може бути окиснене з утворенням сполуки 4-6. Сполука формули 4-6 може бути перетворена в сполуку формули 4-7 і 4-8 шляхом відбудовного амінування, з якого може бути знятий захист для видалення  $\text{P}_1$  з утворенням сполуки Формули I.

## Схема 4



## Способи

Сполуки даного винаходу є інгібіторами JAK, і більшість зі сполук даного винаходу є селективними інгібіторами JAK1. Селективний інгібітор JAK1 є сполукою, яка інгібує активність JAK1 переважно в порівнянні з іншими Янус-кіназами. Наприклад, сполуки даного винаходу переважно інгібують JAK1 у порівнянні з однією або більш із JAK2, JAK3 і TYK2. У деяких варіантах втілення винаходу ці сполуки інгібують JAK1 переважно в порівнянні з JAK2 (наприклад, мають відношення IC<sub>50</sub> JAK1/JAK2 >1).

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, у якому вона приблизно виявляє пагубну дію (Fonesca, J.E. et al., Autoimmunity Reviews, 8:538-42, 2009). Оскільки IL-6 передає сигнал щонайменше частково через JAK1, те пряме або непряма протидія IL-6 шляхом інгібування JAK1 приблизно дасть клінічна перевага (Guschin, D., N., et al Embo J 14:1421, 1995; Smolen, J. S., et al. Lancet 371:987, 2008). Більше того, при деяких видах раку JAK1 є мутованою, що приводить до істотного небажаного росту й виживанню 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). При інших аутоімунних захворюваннях і типах раку підвищені системні рівні запальних цитокінів, які активують JAK1, також можуть сприяти захворюванню й/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. У відношенні селективності проти JAK2 ряд важливих цитокінів і факторів росту передають сигнал через JAK2, включаючи, наприклад, еритропоетин (Еро) і тромбопоетин (Тро) (Parganas E, et al. Cell. 93:385-95, 1998). Еро є ключовим чинником 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 JAK 2-залежного фактора росту, відіграє центральну роль у контролюванні проліферації й дозріванні мегакаріоцитів – клітин, з яких виробляються тромбоцити (Kaushansky K, NEJM 354:2034-45, 2006). Тому знижена передача сигналу Тро знижує кількість мегакаріоцитів (мегакаріоцитопенія) і знижує кількість циркулюючих тромбоцитів (тромбоцитопенія). Це може привести до небажаного й/або неконтрольованій кровотечі. Також може бути бажаним знижене інгібування інших JAK, таких як JAK3 і Тук2, оскільки було показано, що люди з недоліком функціональної версії цих кіназ страждають від багатьох хвороб, таких як складний комбінований імунodefіцит або синдром гіперімунглобуліну Е (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 й тромбоцитопенію.

Інший аспект даного винаходу відноситься до способів лікування JAK-зв'язаного захворювання або порушення в суб'єкта (наприклад, пацієнта) шляхом введення суб'єктові, що потребує в такому лікуванні, 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 побічно пов'язані з експресією або активністю JAK, у тому числі зверхекспресію й/або аномальний рівень активності. Захворювання, пов'язані з JAK, також можуть включати будь-які захворювання, порушення або стани, які можна запобігти, поліпшити стан або вилікувати модулюванням активності JAK. У деяких варіантах втілення винаходу JAK-зв'язаним захворюванням є JAK 1-зв'язане захворювання.

Приклади JAK-зв'язаних захворювань включають захворювання, що зачіпають імунну систему, включаючи, наприклад, відторгнення трансплантата органа (наприклад, відторгнення алотрансплантату й 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, волчанку, псоріаз, запальне захворювання кишечника, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, міастенію гравіс, імунглобулін-нефропатію, міокардит, аутоімунне порушення щитовидної залози й таке інше. У деяких варіантах втілення винаходу аутоімунне захворювання є аутоімунним буллезним порушенням шкіри, таким як звичайна пупирчатка (PV) або буллезний пемфігоїд (BP).

Додаткові приклади JAK-зв'язаних захворювань включають алергійні стани, такі як астма, харчові алергії, atopічні дерматити й риніти. Додаткові приклади JAK-зв'язаних захворювань включають вірусні хвороби, такі як вірус Епштейна-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 захворювання, пов'язані з відновленням хрящів, наприклад, подагричний артрит, септичний або інфекційний артрит, реактивний артрит, рефлекторну симпатичну дистрофію, альгодистрофію, синдром Тітце, реберну атропатію, що деформує ендемічний остеоартрит, хвороба Мселіні, хвороба Хандигоду, дегенерацію в результаті фіброміалгії, системну червону волчанку, склеродермію або анкілозуючий спондилоартрит.

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

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

даного винаходу.

У додаткових варіантах втілення винаходу JAK-зв'язане захворювання є раком, включаючи рак, що характеризується солідними пухлинами (наприклад, рак простати, рак нирок, рак печінки, рак підшлункової залози, рак шлунка, рак грудей, рак легенів, рак голови й шиї, рак щитовидної залози, гліобластома, саркома Капоши, хвороба Кастлемана, меланома й таке інше), гематологічні види раку (наприклад, лімфома, лейкоз, такий як гострий лімфобластний лейкоз, 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 Сезари й грибоподібний мікоз.

У деяких варіантах втілення винаходу інгібітори JAK, описані в даному документі, або в комбінації з іншими інгібіторами JAK, такими як інгібітори, описані в публікації США під серійним номером 11/637545, яка включена в даний документ шляхом посилання в повному об'ємі, можуть використовуватися для лікування ракових захворювань, пов'язаних із запаленням. У деяких варіантах втілення винаходу рак пов'язаний із запальною хворобою кишечника. У деяких варіантах втілення винаходу запальний хвороба кишечника є неспецифічним виразковим колітом. У деяких варіантах втілення винаходу запальний хвороба кишечника є хворобою Крона. У деяких варіантах втілення винаходу раковим захворюванням, пов'язаним із запаленням є рак, пов'язаний з колітом. У деяких варіантах втілення винаходу раковим захворюванням, пов'язаним із запаленням є рак ободочної кишки або колоректальний рак. У деяких варіантах втілення винаходу рак є шлунковим раком, шлунково-кишкової 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 які мають щонайменше одну мутацію в домені псевдо-кінази (наприклад, JAK2V617F); мутанти JAK2, що мають щонайменше одну мутацію за межами домену псевдо-кінази; мутанти JAK1; мутанти JAK3; мутанти рецептора еритропоєтину (EPOR); або disregulation експресією CRLF2.

JAK-зв'язані захворювання можуть додатково включати мієлопроліферативні порушення (MPD), такі як дійсна 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 таке інше. У деяких варіантах втілення винаходу мієлопроліферативний розлад є мієлофіброзом (наприклад, первинним мієлофіброзом (PMF) або есенційним мієлофіброзом тромбоцитемії після дійсної поліцитемії (Post-PV /ET MF)).

У даному 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 даному документі, можуть використовуватися для лікування легеневої артеріальної гіпертонії.

У даному 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 вугреподібний висип або супутній дерматит. Приклади фармацевтичних засобів, які виявляють такий небажаний побічний ефект, включають протиракові ліки, такі як гефітініб, цетуксимаб, ерлотиніб і таке інше. Сполуки даного винаходу можуть вводитися системно або місцево (наприклад, в області дерматиту) у комбінації (наприклад, одночасно або послідовно) з фармацевтичним засобом, що мають небажаний дерматологічний побічний ефект. У деяких варіантах втілення винаходу сполуки даного винаходу можуть вводитися місцево разом з одним фармацевтичним засобом або декількома іншими, причому інші фармацевтичні засоби при місцевому застосуванні без сполуки даного винаходу викликають контактний дерматит, алергічну контактну сенсibiliзацію або схожі шкірні розлади. Відповідно, композиції даного винаходу включають місцеві композиції, що містять сполуку даного винаходу й додатковий фармацевтичний засіб, який може викликати дерматит, шкірні розлади або родинні побічні ефекти.

Крім того, до JAK-зв'язаних захворюванням відносяться запалення й запальні захворювання. Приклади запальних захворювань включають саркоїдоз, запальні захворювання очей (наприклад, ірит, увеїт, склерит, кон'юнктивіт або родинні 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 і таке інше), запальну міопатію, таку як міокардит, і інші запальні захворювання.

Інгібітори JAK, описані в даному документі, можуть додатково використовуватися для лікування ішемічних реперфузійних ушкоджень, або захворювання або стани, пов'язані із запальною ішемією, такою як приступ або зупинка серця. Інгібітори JAK, описані в даному документі, можуть додатково використовуватися для лікування анорексії, кахексії або виснаження, такого як виснаження, пов'язане з раком. Інгібітори JAK, описані в даному документі, можуть додатково використовуватися для лікування рестенозу, склеродерміту або фіброзу. Інгібітори JAK, описані в даному документі, можуть додатково використовуватися для лікування станів, пов'язаних з гіпоксією або астрогліозом, таких як, наприклад, діабетична ретинопатія, рак або нейродегенерація. Дивися, наприклад, 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. Epub 2004 Mar 2, які включені в даний документ шляхом посилання в повному об'ємі. Інгібітори JAK, описані в даному документі, можуть використовуватися для лікування хвороби Альцгеймера.

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

Інгібітори JAK, описані в даному документі, можуть додатково використовуватися для лікування подагри й збільшеного розміру простати, наприклад, через доброякісну гіпертрофію простати або доброякісної гіперплазії простати.

Додатково JAK-зв'язані захворювання включають захворювання резорбції костей, такі як остеопороз, остеоартрит. Резорбція костей 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, описані в даному документі, можуть додатково використовуватися для лікування порушення сухості очей. При використанні в даному документі "порушення сухості очей" охоплює хворобливі стани, узагальнені в недавно опублікованому офіційному звіті Dry Eye Workshop (DEWS), де сухість очей визначається як "багатофакторне захворювання виділення сліз і поверхні очей, яке приводить до симптомів дискомфорту, порушення зору й нестабільності слізної плівки з потенційним ушкодженням поверхні очей. Воно супроводжується збільшеною осмотичною концентрацією слізної плівки й запаленням поверхні око". 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 включена в даний документ шляхом посилання в повному об'ємі. У деяких варіантах втілення винаходу порушення сухості очей обране із сухості очей, пов'язаної 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 Сьогрена (SSDE). У деяких варіантах втілення винаходу порушення сухості очей є синдромом сухості очей не-Сьогрена (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 болі, пов'язаної з пересадженням роговиці, LASIK (кератомілез за допомогою лазера *in situ*), фоторефракційної кератектомії або LASEK (суб-епітеліальний кератомілез за допомогою лазера); уповільнення втрати гостроти зору, пов'язаного з пересадженням роговиці, LASIK, фоторефракційної кератектомії або LASEK; або інгібування відторгнення трансплантата у хворих, що потребують у цьому, що включає введення пацієнтові 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, описані в публікації США, серійний номер 11/637545, яка включена в даний документ шляхом посилання в повному об'ємі, можуть використовуватися для лікування респіраторної дисфункції або недостатності, пов'язаної з вірусною інфекцією, такий як грип і SARS.

У деяких варіантах втілення винаходу даного винаходу представлена сполука Формули I, її фармацевтично прийнятна сіль, описана в кожному з варіантів втілення винаходу, представлених у даному документі, для застосування в способі лікування кожного із захворювань або порушень, описаних у даному документі. У деяких варіантах втілення даного винаходу представлено застосування сполуки Формули I, описаного в кожному з варіантів втілення винаходу, представлених у даному документі, з метою одержання лікарського засобу для застосування в способі лікування кожного із захворювань і порушень, описаних у даному документі.

У деяких варіантах втілення даного винаходу представлена сполука Формули I, описане в даному документі, або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в способі модулювання JAK1. У деяких варіантах втілення даного винаходу представлено також застосування сполуки Формули I, описаної в даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі з метою одержання лікарського засобу для застосування в способі модулювання JAK1.

Використовуваний у даному документі термін "взаємодія" відноситься до сполуки зазначених фрагментів у системах *in vitro* або системах *in vivo*. Наприклад, "взаємодія" JAK зі сполукою даного винаходу включає введення сполуки даного винаходу суб'єктові або пацієнтові, такому як людей, що має JAK, а також, наприклад, введення сполуки даного винаходу в зразок, що містить клітинний або очищений препарат, що містить JAK.

Використовувані в даному документі терміни "суб'єкт" або "пацієнт", які застосовуються взаємозамінно, відносяться до будь-якої тварини, включаючи ссавців, переважно мишей, пацюків, інших гризунів, кроликів, собак, кішок, свиней, велика рогата худоба, овець, коней або приматів, і найбільше переважно людей.

Використовуване в даному документі вираження "терапевтично ефективна кількість" відноситься до такої кількості активної сполуки або фармацевтичного засобу, який викликає біологічну або медичну реакцію, очікувану дослідником, ветеринаром, лікарем або іншим клініцистом, у тканині, системі, організмі тварину, індивідуума або людину.

Використовуваний у даному документі термін "лікування" відноситься до одного пункту з перерахованих або декільком: (1) запобігання захворювання; наприклад, запобігання захворювання, стану або порушення в суб'єкта, який, 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, який уже хворіє або проявляє патологію або симптоматологію цього захворювання, стани або порушення (тобто припинення подальшого розвитку патології й/або симптоматології); і (3) поліпшенню стану захворювання; наприклад, поліпшенню стану захворювання, стани або порушення в суб'єкта, який уже хворіє або проявляє патологію або симптоматологію захворювання, стани або порушення (тобто реверсування патології й/або симптоматології), зокрема, зменшенню ступеня захворювання.

Комплексні терапії

Один додатковий фармацевтичний засіб або декілька, такі як, наприклад, хімотерапевтичні, протизапальні засоби, стероїди, імунодепресанти, а також інгібітори кіназ Bcr-Abl, Flt-3, RAF і FAK, такі як зазначені, наприклад, у публікації WO 2006/056399, яка включена в даний документ шляхом посилання в повному об'ємі, або інші засоби можуть використовуватися в комбінації зі сполуками, описаними в даному документі, для лікування пов'язаних з JAK захворювань, порушень або станів. Один додатковий фармацевтичний засіб або декілька можуть вводитися пацієнтові одночасно або послідовно.

Приклад хімотерапевтичних засіб включа інгібітор протеосом (наприклад, бортезоміб), талідомід, ревлімід агенти, що й ДНК-ушкоджуючі, такі як мелфалан, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисдин, етопозид, кармустин й 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 номер 60/578491, які включені в даний документ шляхом посилання в повному об'ємі.

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

Приклади придатних інгібіторів RAF включають сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі, описані в публікаціях WO 00/09495 і WO 05/028444; обидва включені в даний документ шляхом посилання в повному об'ємі.

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

У деяких варіантах втілення винаходу одна сполука даного винаходу або декілька можуть використовуватися в комбінації з іншим інгібітором кіназ або декількома, включаючи іматиніб, зокрема, для лікування пацієнтів, резистентних до іматинібу або іншим інгібіторам кіназ.

У деяких варіантах втілення винаходу один інгібітор JAK даного винаходу або декілька можуть використовуватися в комбінації з хімотерапевтичними 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 обмежень, мелфалан, мелфалан плюс преднізон [MP], доксорубіцин, дексаметазон і Велкад (бортезоміб). Інші додаткові агенти, використовувані для лікування множинної мієломи, включають інгібітори кіназ Bcr-Abl, Flt-3, RAF і FAK. Аддитивні або синергетичні 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 оборотної 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 пацієнтові в комбінації щонайменше з одним інгібітором JAK, де дексаметазон вводиться періодично, на протизагу безперервному введенню.

У деяких додаткових варіантах втілення винаходу комбінації одного інгібітору JAK даного винаходу або декількох з іншими лікарськими засобами можуть вводитися пацієнтові до, під час і/або після трансплантата кісткового мозку або трансплантата стовбурних 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 циклоспорін (Restasis®).

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

У деяких варіантах втілення винаходу додатковий терапевтичний засіб обраний з Dehydrex™ (Holles Labs), циваміду (Opko), гіалуроната натрію (Vismed, Lantibio/TRB Chemedia), циклоспорину (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (тестостерон, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), екабета натрію (Senju-Ista), гефарнату (Santen), 15-(s)-гідроксиейкозатетраенової кислоти (15(S)-HETE), цевилеміну, доксицикліну (ALTY-0501, Alacritty), міноцикліну, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), циклоспорину A (Nova22007, Novagali), окситетрацикліну (Duramycin, MOL1901, Lantibio), CF101 (2S, 3S, 4R, 5R)-3,4-дигідрокси-5-[6-[(3-йодфеніл)метиламіно]пурин-9-іл]-N-метил-оксолан-2-карбамил, 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), лакритину (Senju), ребаміпиду (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (Університет Пенсильванії й Університет Темпла), пілокарпину, такролімусу, пимекролімусу (AMS981, Novartis), лотепреднол етабонату, рітуксимабу, диквафозолу тетранатрія (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), дегідроепіандростерону, анакінру, ефализумабу, мікофенолята натрію, етанерцепту (Embrex®), гідроксихлорохіну, NGX267 (TorreyPines Therapeutics) або талидоміду.

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, іншим інгібітором JAK, інгібітором кінази Bcr-Abl, інгібітором кінази Flt-3, інгібітором кінази RAF і інгібітором кінази FAK, таким як, наприклад, засобу, описані в публікації WO 2006/056399, яка 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 втілення винаходу додатковий терапевтичний засіб(-и) є болезаспокійливими очними краплями (також відомими як "штучні сльози", які включають, серед іншого, композиції, що містять полівініловий спирт, гідроксипропілметилцеллюлозу, гліцерин, поліетиленгліколь (наприклад, ПЕГ400) або карбоксиметилцеллюлозу. Штучні сльози можуть сприяти лікуванню сухості очей шляхом компенсації зниженого зволоження й змачувальної здатності слізної плівки. У деяких варіантах втілення винаходу додатковим терапевтичним засобом є муколітичні ліки, такі як N-ацетил-цистеїн, яке може взаємодіяти з мукопротеїнами й, отже, знижувати в'язкість слізної плівки.

У деяких варіантах втілення винаходу додатковий терапевтичний засіб включає антибіотики,

протівірусні, протигрибків, що анестезують, протизапальні засоби, у тому числі стероїдні й нестероїдні протизапальні засоби, і протиалергійні засоби. Приклади придатних лікарських засобів включають аміноглікози, такі як амікацин, гентаміцин, тобраміцин, стрептоміцин, нетилміцин і канаміцин; фторхінолони, такі як ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, тровафлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин і еноксацин; нафтирідин; сульфонаміди; поліміксин; хлорамфенікол; неоміцин; парамоміцин; колістиметат; бацитрацин; ванкоміцин; тетрацикліни; ріфампін і його похідні ("ріфампіни"); циклосерин; бета-лактами; цефалоспорины; амфотерицини; флуконазол; флуцитозин; натаміцин; миконазол; кетоконазол; кортикостероїди; диклофенак; флурбіпрофен; кеторолак; супрофен; кромолин; лодоксамід; левокабастин; нафазолін; антазолін; фенирамін; або азалідні антибіотики.

Фармацевтичні композиції й лікарські форми

При використанні в якості лікарських засобів сполуки даного винаходу можуть вводитися у формі фармацевтичних композицій. Ці композиції можуть бути отримані добре відомими у фармацевтиці способами й можуть вводитися різними шляхами, залежно від того, чи вимагається локальне або системне лікування, а також від області, що підлягає лікуванню. Уведення може бути місцевим (у тому числі трансдермальне, епідермальне, офтальмічне й у слизуваті оболонки, включаючи інтраназальну, вагінальну й ректальну доставку), пульмональним (наприклад, при інгаляції або інсуфляції порошків або аерозолів, у тому числі введення через розпилювач; внутрітрахеально або інтраназально), оральним або парентеральним. Парентеральне введення включає внутрішньовенні, внутрішньартеріальні, підшкірні, внутрішнь'язові, внутрішньоочеревинні ін'єкції або інфузії, або внутрічерепне, наприклад, інтратекальне або внутрішлуночкове введення. Парентеральне введення може здійснюватися у формі єдиного болюсного введення або, наприклад, через безперервний перфузійний дозатор. Фармацевтичні композиції й рецептури для локального застосування можуть включати трансдермальні пластири, мазі, лосьйони, креми, гелі, краплі, суппозиторії, спреї, рідини й порошки. Можуть бути необхідні або бажані стандартні фармацевтичні носії, водні, порошкові або масляні основи, загустники й таке інше.

У даний винахід включений також фармацевтичні композиції, які містять у якості активного інгредієнта сполуки даного винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями (формотворними засобами). У деяких варіантах втілення винаходу композиція настоящего 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 іншого впакування. Якщо формотворним засобом служить розріджувач, це може бути твердий, напівтвердий або рідкий матеріал, який діє як наповнювач, носій або середовище для активного інгредієнта. Таким чином, композиції даного винаходу можуть бути у формі таблеток, пігулок, порошків, 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, суппозиторіїв, стерильних розчинів для ін'єкцій або стерильних фасованих порошків.

При готуванні композиції активна сполука перед змішуванням з іншими інгредієнтами може бути здрібнене для одержання часток відповідного розміру. Якщо активна сполука є практично нерозчинною, воно може бути здрібнене до розмірів часток менш 200 меш. Якщо активна сполука, в основному, розчинна у воді, то розмір часток може бути підібраний здрібнюванням для одержання практично однорідного розподілу в композиції, наприклад, близько 40 меш.

Сполуки даного винаходу можуть подрібнюватися відомими способами здрібнювання, такими як вологе здрібнювання з метою одержання часток відповідного розміру для формування таблеток і для складання інших типів фармацевтичних композицій. Тонко здрібнені (наноразмерні) композиції сполук даного винаходу можуть бути отримані по відомих у даній області способах, дивися, наприклад, заявку на міжнародний патент № WO 2002/000196.

Деякі приклади придатних носіїв включають лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбіт, манніт, крохмалі, гуммиарабик, фосфат кальцію, альгірати, трагакант, желатин, силікат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, целюлозу, воду, сироп і метилцелюлозу. Композиції можуть додатково включати: змашувальні агенти, такі як тальк, стеарат магнію й мінеральне масло; зволожуючі агенти, емульгатори й суспензуючі агенти; агенти, що консервують такі як метил- і пропилгідрокси-бензоати, підсолоджувачі й ароматизатори. Композиції даного винаходу можуть складатися таким чином, щоб забезпечувати швидке, безперервне або вповільнене вивільнення активного інгредієнта після введення пацієнтові, з використанням відомих у даній області способів.

Композиції можуть складатися у вигляді одиничних лікарських форм, де кожна форма містить від близько 5 до близько 1000 мг (1 г), частіше від близько 100 до близько 500 мг активного інгредієнта. Термін "одинична лікарська форма" відноситься до фізично окремої одиниці, придатної в якості однократної дози для організму людини або інших ссавців, кожна

одиниця містить попередньо певну кількість активного матеріалу, розраховану для забезпечення бажаного терапевтичного ефекту, у комбінації із придатним фармацевтичним носієм.

У деяких варіантах втілення винаходу композиції даного винаходу містять від близько 5 до близько 50 мг активного інгредієнта. Фахівцеві в даній області зрозуміло, що сполуки або композиції цих варіантів містять від близько 5 до близько 10 мг, від близько 10 до близько 15 мг, від близько 15 до близько 20 мг, від близько 20 до близько 25 мг, від близько 25 до близько 30 мг, від близько 30 до близько 35 мг, від близько 35 до близько 40 мг, від близько 40 до близько 45 мг 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. Фахівцеві в даній області зрозуміло, що сполуки або композиції цих варіантів містять від близько 50 до близько 100 мг, від близько 100 до близько 150 мг, від близько 150 до близько 200 мг, від близько 200 до близько 250 мг, від близько 250 до близько

300 мг, від близько 350 до близько 400 мг 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 області зрозуміло, що сполуки або композиції цих варіантів містять від близько 500 до близько 550 мг, від близько 550 до близько 600 мг, від близько 600 до близько 650 мг, від близько 650 до близько 700, від близько 700 до близько

750 мг, від близько 750 до близько 800 мг, від близько 800 до близько 850 мг, від близько 850 до близько 900 мг, від близько 900 до близько 950 мг або від близько 950 до близько 1000 мг активного інгредієнта.

Активна сполука може бути ефективним у широкому діапазоні доз і звичайно вводиться у фармацевтично ефективній кількості. Однак слід розуміти, що фактична кількість сполуки, що вводиться, звичайно визначається лікарем відповідно до існуючих обставин, включаючи стан, що підлягає лікуванню, обраний спосіб введення сполуки, що фактично вводиться, вік, вагу й реакцію конкретного пацієнта, серйозність симптомів пацієнта й таке інше.

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. При згадуванні таких попередньо складених гомогенних композицій активний інгредієнт звичайно рівномірно диспергується по всій композиції, так що цю композицію можна легко розділити на рівні ефективні одиничні лікарські форми, такі як таблетки, пігулки й капсули. Такі тверді попередньо складені композиції потім діляться на одиничні форми доз 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 агента. Ці два компоненти можуть бути розділені ентросолюбільним шаром, який служить для запобігання руйнування в шлунку й проходження неушкодженого внутрішнього компонента у дванадцятипалу кишку або для вповільнення його вивільнення. Для таких ентросолюбільних 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 сполуки й композиції даного винаходу можуть використовуватися для перорального або ін'єкційного введення, включають водяні розчини, що відповідають ароматизовані сиропи, водні або масляні суспензії й ароматизовані емульсії з їстівними маслами, такими як бавовняне масло, кунжутне масло, кокосове масло або арахісове масло, а також еліксири й аналогічні фармацевтичні рідкі носії.

Композиції для інгаляції або інсуфляції включають розчини й суспензії у фармацевтично прийнятних, водних або органічних розчинниках, або їх сумішах, і порошки. Рідкі або тверді композиції можуть містити підходящі фармацевтично прийнятні носії, як описано раніше. У деяких варіантах втілення винаходу композиції вводяться пероральним або назальним

респіраторним шляхом для місцевого або системного ефекту. Композиції можуть розпорошуватися за допомогою інертних газів. Розпилені розчини можуть вдихатися безпосередньо з обладнання, що розпорошує, або розпорошувального обладнання може підключатися до маски для особи, тенту або дихального апарату надлишкового тиску

Композиції для локального застосування можуть містити один звичайний носій або декілька. У деяких варіантах втілення винаходу мазі можуть містити воду й один або кілька гідрофобних носіїв, обраних, наприклад, з рідкого парафіну, поліоксиетиленацетатового ефіру, пропіленгліколя, білого вазеліну й тому подібного. Композиції носіїв у кремах можуть бути засновані на воді в комбінації із гліцерином і одним або декількома іншими компонентами, наприклад, гліцеринмоностеаратом, ПЕГ-гліцеринмоностеаратом і цетилстеариловим спиртом. Гелі можуть бути отримані з використанням ізопропилового спирту й води, у відповідній комбінації з іншими компонентами, такими як, наприклад, гліцерин, гідроксиетилцеллюлоза й таке інше. 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 вага. % сполуки даного винаходу. Композиції для локального застосування можуть бути впаковані в туби, наприклад, по 100 г, які необов'язково супроводжуються інструкціями з лікування обраного показання, наприклад, псоріазу або іншого шкірного стану.

Кількість сполуки або композиції, що вводиться пацієнтові, варіюється залежно від того, що саме вводиться, мети введення, такий як профілактика або терапія, стани пацієнта, способу введення й тому подібного. При терапевтичному застосуванні сполуки можуть вводитися пацієнтові, що страждає захворюванням, у кількості, ефективному для лікування або, щонайменше, часткового припинення симптомів захворювання і його ускладнень. Ефективні дози залежать від стану захворювання, що підлягає лікуванню, а також від розв'язку лікаря залежно від таких факторів як серйозність захворювання, вік, вага, загальний стан пацієнта й таке інше.

Композиції, що вводяться пацієнтові можуть бути у формі фармацевтичних композицій, описаних вище. Ці композиції можуть бути стерилізовані звичайними способами стерилізації або фільтруванням. Водяні розчини можуть бути впаковані для використання у вихідному або ліофілізованому виді, ліофілізований препарат змішується 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. Слід розуміти, що використання певних вищезгаданих носіїв, наповнювачів або стабілізаторів приводить до утворення фармацевтичних солей.

Терапевтична доза сполуки даного винаходу може варіюватися, наприклад, відповідно до використання для лікування певного захворювання, способом введення сполуки, здоров'ям і станом пацієнта й розв'язком 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 вага./об. % сполуки для парентерального введення. Деякі стандартні рівні дозувань становлять від близько 1 мкг/кг до близько 1 г/кг ваги тіла в день. У деяких варіантах рівень дозування становить від близько 0,01 мг/кг до близько 100 мг/кг ваги тіла в день. Дозування, імовірно, залежить від таких змінних, як тип і ступінь прогресії захворювання або порушення, загальний стан здоров'я конкретного пацієнта, відносна біологічна ефективність обраного сполуки, композиція носія й спосіб введення. Ефективні дозування можуть екстраполюватися по кривим залежності реакції від дозування, отриманих з іспитових систем *in vitro* або моделей на тварин.

Композиції даного винаходу можуть додатково включати один додатковий фармацевтичний агент або декілька, такі як хіміотерапевтичні, стероїдні, протизапальні сполуки або імунодепресанти, приклади яких перераховані вище в даному документі.

У деяких варіантах втілення винаходу сполука або її фармацевтично прийнятна сіль вводиться у вигляді офтальмічної композиції. Відповідно, у деяких варіантах втілення винаходу способи включають введення сполуки або її фармацевтично прийнятної солі й офтальмічно прийнятного носія. У деяких варіантах втілення винаходу офтальмічна композиція є рідкою композицією, напівтвердою композицією, вставкою, плівкою, мікрочастинками або наночастковою.

У деяких варіантах втілення винаходу офтальмічна композиція є рідкою композицією. У



деяких варіантах втілення винаходу офтальмічна композиція є напівтвердою композицією. У деяких варіантах втілення винаходу офтальмічна композиція є композицією місцевого застосування. Композиції місцевого застосування включають, серед іншого, рідкі й напівтверді композиції. У деяких варіантах втілення винаходу офтальмічна композиція є композицією місцевого застосування. У деяких варіантах втілення винаходу композиції місцевого застосування включають водяний розчин, водну суспензію, мазь або гель. У деяких варіантах втілення винаходу офтальмічна композиція наноситься локально на передню частину ока, під верхнє віко, на нижнє віко й у сліпий мішок. У деяких варіантах втілення винаходу офтальмічна композиція є стерилізованою. Стерилізація може бути здійснена відомими способами, такими фільтрація, що як стерилізує, розчину або шляхом нагрівання розчину в ампулі, готової до застосування. Офтальмічні композиції даного винаходу можуть додатково включати фармацевтичні формотворні засоби, придатні для складання офтальмічних композицій. Прикладами таких формотворних засобів є засоби, що консервують, буферні агенти, хелатуючі агенти, антиоксиданти й солі для регулювання осмотичного тиску.

При використанні в даному документі термін "офтальмічно прийнятний носій" відноситься до будь-якого матеріалу, який може містити й вивільняти сполуку даного винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль, і який сполучимо з очима. У деяких варіантах втілення винаходу офтальмічно прийнятний носій є водою або водяним розчином або суспензією, але також включає масла, зокрема, масла, використовувані для одержання мазей, і полімерні матриці, такі як матриці, використовувані в очних вставках. У деяких варіантах втілення винаходу композиція може бути водною суспензією, що включає сполуку даного винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль. Рідкі офтальмічні композиції, включаючи мазі й суспензії, можуть мати відповідну в'язкість для обраного способу введення. У деяких варіантах втілення винаходу офтальмічна композиція має в'язкість у діапазоні від близько 1 000 до близько 30 000 сантипуаз.

У деяких варіантах втілення винаходу офтальмічна композиція може додатково включати одне або кілька найменувань поверхнево-активних речовин, ад'ювантів, буферів, антиоксидантів, регуляторів тоничності, консервантів (наприклад, ЕДТА, БАХ (бензалконію хлорид), хлорит натрію, перборат натрію, полікватеріум-1), загустники або модифікаторів в'язкості (наприклад, карбоксиметилцеллюлоза, гідроксиметилцеллюлоза, полівініловий спирт, поліетиленгліколь, гліколь 400, пропиленгліколь гідроксиметилцеллюлоза, гідроксипропил-гуар, гіалуринова кислота й гідроксипропилцеллюлоза) і тому подібне. Додатки в композиції можуть включати, серед іншого, хлорид натрію, бікарбонат натрію, сорбинову кислоту, метилпарабен, пропилпарабен, хлоргексидин, касторове масло й перборат натрію.

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

У деяких варіантах втілення винаходу способи включають утворення або доставку в депо терапевтичного засобу в контакт з зовнішньою поверхнею ока. Депо означає джерело терапевтичного засобу, який 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 рамками якої-небудь теорії, передбачається, що абсорбція й проникнення може залежати як від концентрації розчиненого ліків, так і від тривалості контакту зовнішньої тканини з рідиною, що містить ліки. У міру видалення ліки при очищенні очної рідини й/або абсорбції усередину очної тканини, з депо в поповнену кількість очної рідини виділяється додаткова кількість ліків, наприклад, розчинених. Відповідно, використання депо може простіше сприяти поповненню очної тканини гірше розчинними терапевтичними засобами. У деяких варіантах втілення винаходу депо може зберігатися до восьми годин або більш. У деяких варіантах втілення винаходу офтальмічне депо утворює, включаючи, серед іншого, водні полімерні суспензії, мазі й тверді вставки.

У деяких варіантах втілення винаходу офтальмічна композиція є маззю або гелем. У деяких варіантах втілення винаходу офтальмічна 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, серед іншого, мінеральне масло, петролатум і їх комбінації. У деяких варіантах втілення винаходу мазь наноситься у вигляді стрічки на нижнє віко.

У деяких варіантах втілення винаходу офтальмічна композиція є офтальмічною вставкою. У деяких варіантах втілення винаходу офтальмічна вставка є біологічно інертною, м'якою, що біорозкладається, в'язкоеластичною, стійкою до стерилізації після впливу терапевтичних засобів, стійкою до інфекцій від бактерій, що перебувають у повітрі, що біорозкладається, биосумісною і/або в'язкоеластичною. У деяких варіантах втілення винаходу вставка включає офтальмічно прийнятну матрицю, наприклад, полімерну матрицю. Матриця звичайно є полімером, а терапевтичний засіб звичайний диспергований в ньому або пов'язаний з полімерною матрицею. У деяких варіантах втілення винаходу терапевтичний засіб може повільно вивільнятися з матриці шляхом розчинення або гідролізу ковалентному зв'язку. У деяких варіантах втілення винаходу полімер є біорозкладаним (розчинним), і швидкість його розчинення може регулювати швидкість вивільнення терапевтичного засобу, диспергованого в ньому. В іншій формі полімерна матриця є біорозкладаним полімером, який руйнується, наприклад, гідролізом, вивільняючи в такий спосіб терапевтичний засіб, пов'язане з ним, або диспергованого в ньому. У додаткових варіантах втілення винаходу матриця й терапевтичний засіб можуть бути укладені в додаткову полімерну оболонку для подальшого регулювання вивільнення. У деяких варіантах втілення винаходу вставка включає біорозкладаний полімер, такий як полскапролактон (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 диспергировано в матеріалі матриці або диспергировано 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 відпрацьовану вставку не потрібно було видаляти. У міру руйнування або розчинення біорозкладеного або біоруйнівного полімеру вивільняється терапевтичний засіб.

У додаткових варіантах втілення винаходу офтальмічна вставка включає полімер, у тому числі, серед іншого, 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), яка входить у дану заявку шляхом посилання в повному об'ємі. У деяких варіантах втілення винаходу вставка включає полімер, обраний з полівінілпіролідону (ПВП), полімеру або співполімеру акрилату або метакрилату (наприклад, сімейство полімерів Eudragit® компанії Rohm або Degussa), гідроксиметилцеллюлози, поліакрилової кислоти, полі(амідоамін) дендримерів, полі(диметилсилоксану), поліетиленоксида, полі(лактид-со-гліколіду), полі(2-гідроксиетилметакрилату), полівінілового спирта або полі(пропиленфумарату). 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 офтальмічна композиція є офтальмічною плівкою. Полімери, придатні для таких плівок, включають, серед іншого, 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-диетилакриламідів й метакрилової кислоти, зшитих з диметакрилатом етиленгліколя.

У деяких варіантах втілення винаходу офтальмічна композиція включає мікросфери або наночастки. У деяких варіантах втілення винаходу мікросфери включають желатин. У деяких варіантах втілення винаходу ці мікросфери вводяться ін'єкцією в задній сегмент ока, у хоріоїдальний простір, у склеру, у склоподібне тіло або під сітківку. У деяких варіантах втілення винаходу мікросфери або наночастки включають полімер, у тому числі, серед іншого, полімери, описані в публікації Wagh, et al. (ibid), яка входить у дану заявку шляхом посилання в повному об'ємі. У деяких варіантах втілення винаходу полімер є хітозаном, полікарбоновою кислотою, такою як поліакрилова кислота, частками альбуміну, складними ефірами гіалуринової кислоти, поліітаконовою кислотою, полі(бутив)ціаноакрилатом, полікапролактоном, полі(ізобутил)капролактоном, полімолочною кислотою, сополімеризованною із гліколевою кислотою, або полімолочною кислотою. У деяких варіантах втілення винаходу мікросфери або наночастки включають тверді ліпідні частки.

У деяких варіантах втілення винаходу офтальмічна композиція включає іонообмінну смолу. У деяких варіантах втілення винаходу іонообмінний смола є неорганічним цеолітом або синтетичною органічною смолою. У деяких варіантах втілення винаходу іонообмінний смоли

включають, серед іншого, смоли, описані в публікації Wagh, et al. (ibid), яка входить у дану заявку шляхом посилання в повному об'ємі. У деяких варіантах втілення винаходу іонообмінний смола є частково нейтралізованою поліакриловою кислотою.

У деяких варіантах втілення винаходу офтальмічна композиція є водною полімерною суспензією. У деяких варіантах втілення винаходу терапевтичний засіб або полімерний суспензуючий агент є суспендованим у водному середовищі. У деяких варіантах втілення винаходу водний полімерна суспензія може бути складена так, щоб зберігати таку ж або переважно таку ж в'язкість в оці, яку вона мала до введення в око. У деяких варіантах втілення винаходу вона може бути складена так, щоб при контакті зі слізною рідиною збільшувалося гелеутворення.

Мічені сполуки й способи аналізу

Інший аспект даного винаходу відноситься до мічених сполук даного винаходу (з радіоактивною міткою, із флуоресцентною міткою й тому подібним), які можуть бути корисні не тільки для засобів візуалізації, але також і в аналізах, як *in vitro*, так і *in vivo*, для локалізації й 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. "Мічене ізотопом" або сполука "з радіоактивною міткою" є сполукою даного винаходу, де один або кілька атомів замінені або заміщені атомом, що мають атомну масу або масове число, відмінне від атомної маси або масового числа, що звичайно зустрічається в природі (тобто природного). Придатні радіонукліди, які можуть вбудовуватися в сполуки даного винаходу, включають, серед іншого,  $^3\text{H}$  (також записується як Т для тритію),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  і  $^{131}\text{I}$ . Радіонукліди, які вбудовуються в 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  $^{77}\text{Br}$ .

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

Даний винахід може додатково включати способи синтезу для впровадження радіоізотопів у сполуки даного винаходу. Способи синтезу для впровадження радіоізотопів в органічні сполуки добре відомі в даній області, і фахівець у даній області легко встановить способи, застосовні для сполук даного винаходу.

Мічені сполуки даного винаходу можуть використовуватися в скринінгових дослідженнях для ідентифікації/оцінки сполук. Наприклад, знову синтезоване або ідентифікована мічена сполука (тобто тестова сполука), може бути оцінено на його здатність зв'язувати JAK шляхом моніторингу зміни його концентрації при взаємодії з JAK за рахунок відстеження мітки. Наприклад, тестове (мічене) сполука може бути оцінено на його здатність знижувати зв'язування іншої сполуки, що зв'язує JAK (тобто, звичайної сполуки). Відповідно, здатність тестової сполуки конкурувати зі звичайною сполукою за зв'язування з JAK прямо корелює з його єднальною здатністю. І навпаки, у деяких інших скринінгових дослідженнях, стандартна сполука є міченою, а тестові сполуки не мають мітки. Відповідно, контролюється концентрація міченої стандартної сполуки для оцінки конкуренції між стандартною сполукою й тестовою сполукою, у який спосіб установлюється відносна єднальна здатність тестової сполуки.

Набори

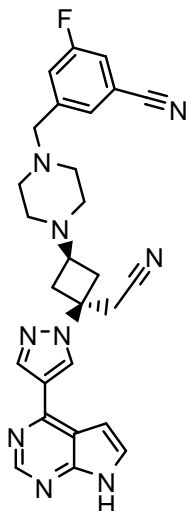
Даний винахід включає також фармацевтичні набори, придатні, наприклад, для лікування або попередження захворювань або порушень, пов'язаних з JAK, таких як рак, у які входить одна або кілька упакувань, що містять фармацевтичну композицію, що містить терапевтично ефективна кількість сполуки даного винаходу. Такі набори можуть додатково включати, при необхідності, один або кілька різних компонентів звичайних фармацевтичних наборів, таких як, наприклад, контейнери для одного фармацевтично прийняттого носія або декількох, додаткові ємності й таке інше, що очевидно для фахівця в даній області. Також до складу набору можуть входити інструкції, як у вигляді вкладишів, так і у вигляді етикеток, що показують кількість компонентів, що підлягають уведенню, інструкції щодо введення й/або змішування компонентів.

ПРИКЛАДИ

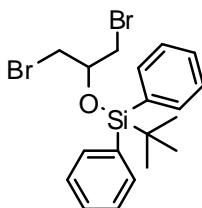
Даний винахід буде більш докладно описаний на конкретних прикладах. Наступні приклади наведені з метою наочності й жодним чином не обмежують даний винахід. Фахівцеві в даній

області зрозумілі різні некритичні параметри, які можуть бути змінені або модифіковані для одержання практично таких же результатів. Установлене, що сполуки із Прикладів є інгібіторами JAK у відповідності щонайменше з одним аналізом, описаним у даному документі. У пунктах Прикладів згадується про стереохімію циклобутилового кільця, установленого після випробувань nOe (ядерного ефекту Оверхаузера) Вос-захищених піперазинових проміжних сполук (наприклад, продукти Прикладу 1а, Етап 8).

Приклад 1а. 3-[(4-{цис-3-(цианометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-іл)метил]-5-фторбензонітрил

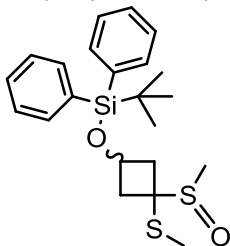


Етап 1. 2-бром-1-(бромметил)етокси}(трет-бутил)дифенілсілан



До розчину 1,3-дибром-2-пропанолу (20,00 г, 91,79 ммоль) у метилехлориді (ДХМ) (100 мл), охолодженому до 0 °С, додали 1 Н-імідазол (6,56 г, 96,4 ммоль), а потім трет-бутилхлордифенілсілан (25,1 мл, 96,4 ммоль) й 4-диметиламінопіридин (1,12 г, 9,18 ммоль). Реакційну суміш перемішували при нагріванні до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавили діетиловим ефіром, промили водою й знову один раз екстрагували водний шар ефіром. Об'єднані органічні екстракти промили водою, потім насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. У результаті флеш-хроматографії (елюючі градієнтом 0-15 % етилацетату в гексанах) одержали заданий продукт (42 г, 100 %). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.72-7.66 (m, 4H), 7.51-7.37 (m, 6H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 4H), 1.09 (s, 9H).

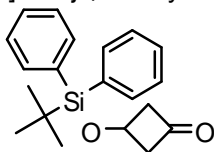
Етап 2. трет-бутил{[3-(метилсульфініл)-3-(метилтіо)циклобутил]окси}дифенілсілан



До розчину (метилсульфініл)(метилтіо)метану (27,70 г, 233,0 ммоль) у тетрагідрофурані (90 мл) при -10 °С по краплях додали 2,5 М розчин н-бутиллітію в гексані (89,2 мл, 223 ммоль). Суміш перемішували при -10 °С протягом 2 годин. Потім її остудили до -78 °С і повільно перенесли канюлею у розчин [2-бром-1-(бромметил)етокси}(трет-бутил)дифенілсілану (42 г, 93 ммоль, з Етапу 1) у тетрагідрофурані (70 мл, 900 ммоль), підтримуючи при -78 °С. Суміш перемішували, нагріваючи до кімнатної температури, протягом 2 ночей. Додали воду, а потім екстрагували продукт трьома порціями ДХМ. Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. У результаті флеш-хроматографії (елюючі градієнтом

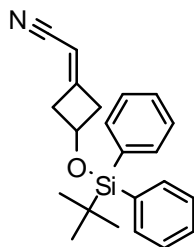
0-100 % етилацетату в гексанах) одержали заданий продукт у вигляді суміші диастереомерів (34,1 г, 88 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), диастереомери:  $\delta$  7.74-7.58 (m, 8H), 7.48-7.31 (m, 10H), 4.52 (tt, 1H), 4.42 (tt, 1H), 3.05-1.99 (m, 8H), 2.47 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.02 (s, 9H).

5      Етап 3. 3-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]циклобутанон



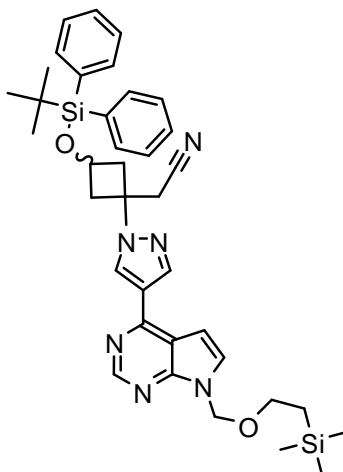
Розчин трет-бутил[[3-(метилсульфініл)-3-(метилтіо)циклобутил]окси]дифенілсілану (17,05 г, 40,7 ммоль, з Етапу 2) в ефірі (350 мл), охолоджений до 0 °С, обробили 6 М розчином перхлорної кислоти у воді (10 мл), попередньо розведеним водою (7 мл). Баню забрали й перемішували протягом ночі. Суміш вилили в буфер із рН 7, і екстрагували продукт діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. Реакцію знову виконали в тому ж масштабі й об'єднали дві партії для очищення. У результаті флеш-хроматографії, елюючи градієнтом 0-5 % етилацетату в гексанах, одержали заданий продукт (15,7 г, 59 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.75-7.62 (m, 4H), 7.49-7.33 (m, 6H), 4.59 (tt, 1H), 3.22-3.03 (m, 4H), 1.07 (s, 9H).

Етап 4. (3-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]циклобутиліден)ацетонітрил



До 1,0 М розчину трет-бутоксиду калію в тетрагідрофурані (46,0 мл, 46,0 ммоль) при 0 °С додали диетил ціанометилфосфонат (7,8 мл, 48 ммоль). Баню забрали, а реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури протягом 1 години. Реакційну суміш повторно остудили до 0 °С і додали розчин 3-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]циклобутанону 15,7 г, 48,4 ммоль, з Етапу 3) у тетрагідрофурані (80 мл). Під час додавання в прийомну колбу додали додаткова кількість тетрагідрофурану (50 мл) для полегшення перемішування. Завершивши додавання кетону, баню забрали, а реакційну суміш залишили до досягнення кімнатної температури й перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розділили між водою й етилацетатом, а водний шар екстрагували етилацетатом, загалом, три рази. Об'єднані екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. У результаті флеш-хроматографії, елюючи градієнтом 0-10 % етилацетату в гексанах, одержали продукт (16,1 г, 96 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.74-7.58 (m, 4H), 7.49-7.34 (m, 6H), 5.13 (dddd, 1H), 4.34 (tt, 1H), 3.16-2.90 (m, 4H), 1.05 (s, 9H).

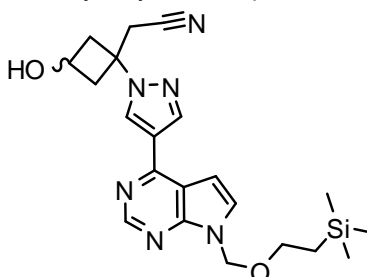
Етап 5.      цис      й      транс      {3-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



До розчину (3-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]циклобутиліден)ацетонітрилу (16,1 г, 35,2

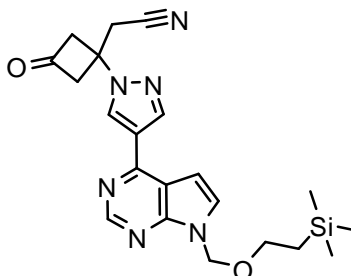
ммоль, з Етапа 4) й 4-(1H-піразол-4-іл)-7-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-7H-піроло[2,3-d]піримідину (11,1 г, 35,2 ммоль) (отриманого так, як описано в WO2007/070514, Приклад 65, Етап 2) в ацетонітрилі (100 мл) додали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (5,3 мл, 35 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом трьох ночей. Ацетонітрил вилучили *in vacuo*. У результаті флеш-хроматографії, елюючи 25 % етилацетату в гексанах до початку елювання продукту, потім використовуючи від 40 до 66 % етилацетату в гексанах, елювали заданий продукт у вигляді суміші диастереомерів (17,4 г, 75 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), диастереомери (M=основний, m=неосновний): δ 8.86 (s, 1H M), 8.81 (s, 1H m), 8.37 (s, 1H, M), 8.30 (s, 1H M), 8.26 (s, 1H m), 8.25 (s, 1H m), 7.67-7.35 (m, 11H M & 11H m), 6.81 (d, 1H M), 6.73 (d, 1H m), 5.68 (s, 2H M), 5.66 (s, 2H m), 4.45 (tt, 1H m), 4.33 (tt, 1H M), 3.59-3.50 (m, 2H M & 2H m), 3.23 (s, 2H m), 3.11-3.00 (m, 2H m), 2.90 (s, 2H M), 2.88-2.80 (m, 4H M), 2.64-2.54 (m, 2H m), 1.08 (s, 9H m), 1.03 (s, 9H M), 0.97-0.88 (m, 2H M & 2H m), -0.06 (s, 9H M), -0.07 (s, 9H m); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 663.3.

Етап 6. цис й транс {3-гідрокси-1-[4-(7-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



До {3-([трет-бутил(дифеніл)силіл)окси]-1-[4-(7-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (8,7 г, 13,1 ммоль, у вигляді суміші диастереомерів з Етапу 5) в етанолі (355 мл) додали 5,0 М розчин гідроксида натрію в воді (90 мл, 450 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 5 годин. Додали додаткова кількість води, а потім етанол вилучили, використовуючи ротаційний випар. Потім суміш розділили між етилацетатом і водою. Водну частину екстрагували етилацетатом, загалом, три рази. Об'єднані органічні екстракти промили водою, потім насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. Виконали азеотропну перегонку залишку з бензолом. Цю реакцію знову виконали в тому ж масштабі, а неочищений продукт двох партій об'єднали для очищення. У результаті флеш-хроматографії, елюючи градієнтом 0-10 % MeOH у ДХМ, одержали продукт у вигляді бруднувато-білої пінистої речовини (9,3 г, 83 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), диастереомери (M=основний, m=неосновний): δ 8.84 (s, 1H M & 1H m), 8.41 (s, 1H m), 8.39 (s, 1H M), 8.31 (s, 1H m), 8.30 (s, 1H M), 7.40 (d, 1H M & 1H m), 6.80 (d, 1H M & 1H m), 5.67 (s, 2H M & 2H m), 4.60-4.44 (m, 1H M & 1H m), 3.59-3.46 (m, 2H M & 2H m), 3.25 (s, 2H m), 3.25-3.16 (m, 2H m), 3.08 (s, 2H M), 3.10-3.00 (m, 2H M), 2.84-2.73 (m, 2H M), 2.64-2.51 (m, 2H m), 0.97-0.87 (m, 2H M & 2H m), -0.06 (s, 9H M & 9H m); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 425.0.

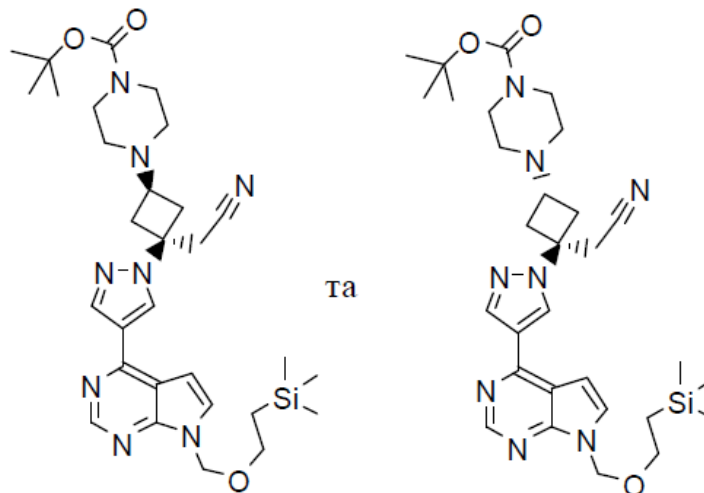
Етап 7. { 3-оксо-1-[4-(7-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



До розчину {3-гідрокси-1-[4-(7-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (9,3 г, 22 ммоль, у вигляді суміші диастереомерів з Етапу 6) у метиленхлориді (300 мл) при 0 °C додали періодинан Десс-Мартіна (10,0 г, 24 ммоль). Через 2 години після початку реакції суміш вилили в 1 н. NaOH і екстрагували трьома порціями ДХМ. Об'єднані екстракти промили додатковою кількістю 1 н. NaOH, висушили над сульфатом натрію, декантували, а розчинник вилучили *in vacuo*. У результаті флеш-хроматографії, елюючи градієнтом 0-10 % MeOH у ДХМ, одержали продукт у вигляді жовтої пінистої речовини. Для використання на Етапі 8 припустили теоретичний вихід. <sup>1</sup>H ЯМР (300

MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.85 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.11-4.00 (m, 2H), 3.74-3.61 (m, 2H), 3.59-3.50 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 0.96-0.88 (m, 2H), -0.06 (s, 9H); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 423.0.

Етап 8. трет-бутил 4-{цис-3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-карбоксилат; й трет-бутил 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-карбоксилат

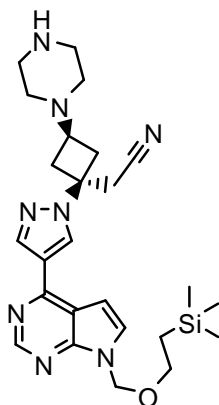


Цианоборгідрид натрію (0,693 г, 11,0 ммоль) і дихлорид цинку (0,752 г, 5,51 ммоль) попередньо змішали в метанолі й перемішували протягом 2 годин так, як описано в J. Org. Chem. 1985, 50, сс. 1927-1932. {3-Оксо-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (4,66 г, 11,0 ммоль, з Етапа 7) й трет-бутил піперазин-1-карбоксилат (4,11 г, 22,0 ммоль) розчинили в метанолі (200 мл), потім додали попередньо змішаний розчин цианоборгідриду натрію й дихлориду цинку. Реакційну суміш залишили перемішуватися протягом 4 ночей. Метанол вилучили *in vacuo*. Залишок розділили між етилацетатом і насиченим розчином бікарбонату натрію. Водний шар екстрагували двома додатковими порціями етилацетату. Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. У результаті флеш-хроматографії, елюючи градієнтом 0-10 % MeOH у ДХМ, одержали продукт у вигляді суміші диастереомерів. Хиральну ВЕРХ (Chiralcel OJ-H, 20 × 250 мм, упакування 5 мкм, 30 % EtOH/70 % гексани при швидкості потоку 12 мл/хв., із завантаженням близько 31 мг/уведення) використовували для поділу цис і транс диастереомерів. Пік 1, цис: (час утримання 9,80 хв.): 1,48 г, 23 %; і Пік 2, транс: (час утримання 13,54 хв.): 1,58 г, 24 %.

<sup>1</sup>H ЯМР пік 1 (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.70 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 4H), 2.92 (tt, 1H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.72-2.60 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 0.90-0.82 (m, 2H), -0.10 (s, 9H); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 593.4.

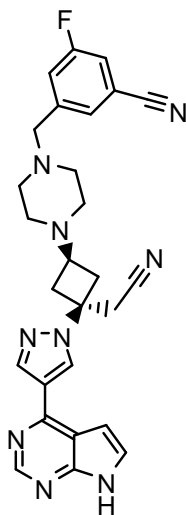
<sup>1</sup>H ЯМР пік 2 (400 MHz, d<sub>6</sub>-дмсо): δ 8.72 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 4H), 3.32 (dd, 2H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.89 (tt, 1H), 2.53-2.42 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 0.92-0.82 (m, 2H), -0.09 (s, 9H); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 593.4.

Етап 9. {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



До розчину трет-бутил 4-{цис-3-(цианометил)-3-[4-(7-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-карбоксилату (1,48 г, 2,50 ммоль, пік 1 з Етапу 8) в 1, 4-диоксані (90 мл) додали 4,0 М НСІ у воді (20 мл, 60 ммоль) і перемішували протягом двох ночей. Реакційну суміш вилили в насичений розчин бікарбонату натрію в достатній кількості для одержання лужного середовища. Диоксан вилучили *in vacuo*. Продукт екстрагували трьома порціями етилацетату. Об'єднані органічні екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. Продукт використовували без додаткового очищення (1,18 г, 96 %). РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 493.1.

Етап 10. 3-[(4-{цис-3-(цианометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-іл)метил]-5-фторбензонітрил

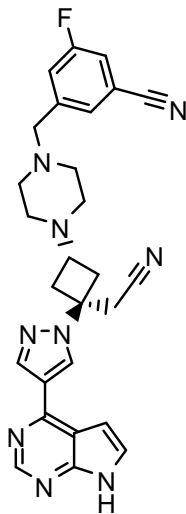


{цис-3-Піперазин-1-іл-1-[4-(7-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,080 г, 0,16 ммоль, з Етапу 9) й 3-бром-5-фторбензальдегід (0,046 г, 0,23 ммоль, Matrix Scientific) змішали в метиленхлориді (3 мл) і через 10 хвилин додали триацетоксиборгідрид натрію (0,138 г, 0,649 ммоль). Реакцію продовжували протягом ночі. У суміш додали 1 н. NaOH, а потім продукт екстрагували трьома порціями етилацетату. Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. Потім неочищений продукт розчинили в N, N-диметилформаміді (2 мл) і додали ціанід цинку (0,114 г, 0,974 ммоль). Суміш дегазували продуванням через суміш потоку азоту протягом 10 хвилин. Додали тетракіс(трифенілфосфін)палладій(0) (0,04 г, 0,03 ммоль), реакційна посудина закрили й нагрівали в мікрохвильовому реакторі до 120 °С протягом 30 хвилин. Суміш розділили між водою й етилацетатом. Водний шар екстрагували етилацетатом, загалом, три рази. Об'єднані екстракти промили водою, потім насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. Неочищений продукт перемішували в суміші 1:1 ТФК:ДХМ (4 мл) протягом 2 годин. Розчинники випарили, а залишок перемішували з 0,3 мл етилендіаміну в метанолі (4 мл) протягом ночі. Суміш відфільтрували й очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом Н<sub>2</sub>О/MeCN, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання заданого продукту у вигляді вільної основи (0,01 г, 10 %). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.66 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.35 (s,



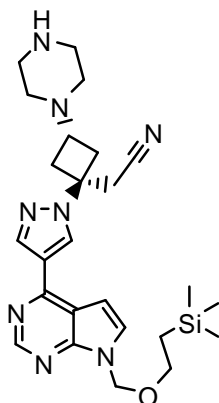
2H), 3.13-2.99 (m, 1H), 2.88-2.77 (m, 2H), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.65-2.40 (br, 8H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 MHz,  $\text{d}_6$ -дмсо):  $\delta$  -111.45 (dd, 1F); РХМС (M+H) $^{+}$ : 496.3.

Приклад 1b. 3-[(4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-іл)метил]-5-фторбензонітрил



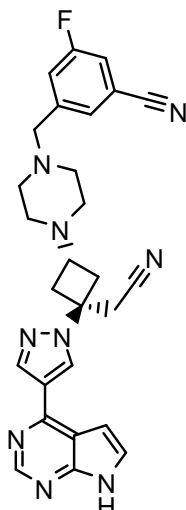
5

Етап 1. {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



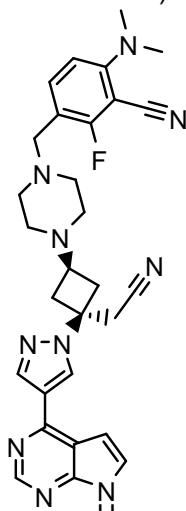
До розчину трет-бутил 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-карбоксилату (1,58 г, 2,66 ммоль, пік 2 із Прикладу 1а, Етап 8) в 1, 4-диоксані (100 мл) додали 4,0 М хлороводень в воді (20 мл) і перемішували протягом двох ночей. Реакційну суміш вилили в насичений розчин бікарбонату натрію, у достатній кількості для нейтралізації й одержання лужного середовища. Потім диоксан вилучили із суміші in vacuo. Продукт екстрагували трьома порціями етилацетату. Об'єднані екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. Продукт використовували без додаткового очищення (1,3 г, 100 %). РХМС (M+H) $^{+}$ : 493.1.

Етап 2. 3-[(4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-іл)метил]-5-фторбензонітрил



{транс-3-Піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,047 г, 0,095 ммоль, з Етапа 1) й 3-бром-5-фторбензальдегід (0,027 г, 0,13 ммоль, Matrix Scientific) перемішували в метиленхлориді (1 мл) протягом 10 хвилин, потім додали триацетоксиборгідрид натрію (0,0809 г, 0,382 ммоль). Реакцію продовжували протягом ночі. Додали 1 н. NaOH, а потім продукт екстрагували трьома порціями етилацетату. Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. Неочищений продукт розчинили в N, N-диметилформаміді (2 мл), додали ціанід цинку (0,12 г, 1,0 ммоль), потім суміш дегазували пропусканням потоку азоту протягом 10 хвилин. Додали тетракіс(трифенілфосфін)палладій(0) (0,040 г, 0,035 ммоль). Реакційна посуда закрили й нагрівали в мікрохвильовому реакторі протягом 30 хвилин при 120 °C. Реакційну суміш розділили між водою й етилацетатом. Продукт екстрагували, загалом, трьома порціями етилацетату. Об'єднані екстракти промили водою, потім насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. Залишок перемішували в суміші 1:1 трифтороцтової кислоти (ТФК):ДХМ (4 мл) протягом 2 годин і вилучили розчинники in vacuo. Потім залишок перемішували з 0,3 мл етилендіаміну в 4 мл метанолу протягом ночі. Реакційну суміш відфільтрували й очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючі градієнтом H<sub>2</sub>O/MeCN, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,01 г, 10 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.72 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.94 (tt, 1H), 2.63-2.36 (m, 10H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, d<sub>6</sub>-дмсо): δ -111.43 (dd, 1F); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 496.3.

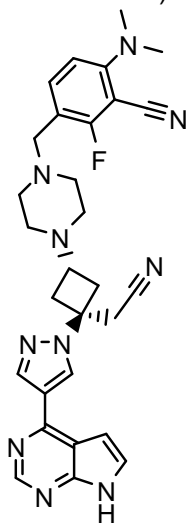
Приклад 2а. 3-[(4-{цис-3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-іл)метил]-6-(диметиламіно)-2-фторбензонітрил



До розчину {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,030 г, 0,061 ммоль, із Прикладу 1а, Етап 9) і 6-(диметиламіно)-2-фтор-3-формилбензонітрилу (0,018 г, 0,091 ммоль) у метиленхлориді (1 мл) додали триацетоксиборгідрид натрію (0,052 г, 0,24 ммоль) і

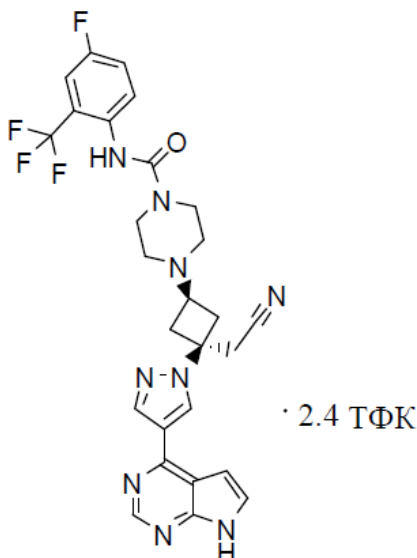
перемішували реакційну суміш протягом ночі. Реакційну суміш розділили між 1 н. NaOH, насиченим сольовим розчином і ДХМ. Шари розділили, а водний шар екстрагували двома додатковими порціями ДХМ. Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. Із продукту зняли захист, перемішуючи із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 2 годин. Потім розчинник вилучили *in vacuo*, а залишок перемішували в розчині метанолу (1,5 мл), що містить 0,3 мл етилендіаміну. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом  $H_2O/MeCN$ , що містять 0,15 %  $NH_4OH$ ). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,015 г, 40 %).  $^1H$  ЯМР (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.50 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.57 (d, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.08 (s, 6H), 2.87 (tt, 1H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.72-2.64 (m, 2H), 2.60-2.20 (br m, 8H);  $^{19}F$  ЯМР (376 MHz,  $d_6$ -дмсо):  $\delta$  -112.00 (d, 1F); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 539.3.

Приклад 2b. 3-[(4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-іл)метил]-6-(диметиламіно)-2-фторбензонітрил



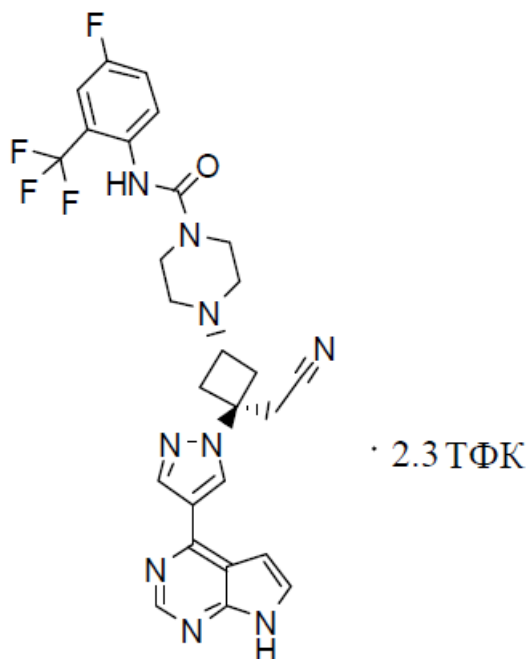
Дотримувалися того ж способу, що для Прикладу 2a, використовуючи {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,030 г, 0,061 ммоль, із Прикладу 1b, Етап 1) у якості вихідного матеріалу, для одержання продукту у вигляді вільної основи, з таким же виходом (0,015 г, 46 %).  $^1H$  ЯМР (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  10.22 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.10 (s, 6H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.80-1.60 (br m, 10H);  $^{19}F$  ЯМР (376 MHz,  $d_6$ -дмсо): -112.08 (d, 1F);  $\delta$  РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 539.0.

Приклад 3a. 4-{цис-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)феніл]піперазин-1-карбоксамід, 2,4 x (трифторацетатна) сіль



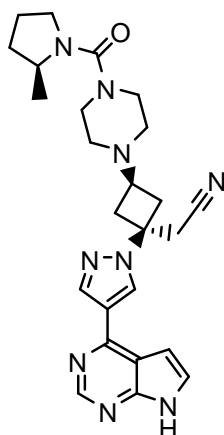
{цис-3-Піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,027 г, 0,055 ммоль, отриманий так, як у Прикладі 1а, Етап 9) розчинили в тетрагідрофурани (2 мл) і додали триетиламін (23 мкл, 0,16 ммоль), а потім 4-фтор-1-ізоціанато-2-(трифторметил)бензол (10 мг, 0,06 ммоль, Aldrich). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Розчинник вилучили *in vacuo*. Залишок перемішували із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1 години, потім випарили й перемішували з надлишком етилендіаміну в MeOH до завершення зняття захисту. Для очищення продукту використовували ВЕРХ-МС (C18, елюючі градієнтом H<sub>2</sub>O/MeCN, що містять 0,1 % ТФК). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді 2,4 x ТФК солі (10 мг, 22 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, d<sub>6</sub>-дмсо): δ 12.33 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 5.24-2.78 (m, 15H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 MHz, d<sub>6</sub>-дмсо): δ -59.88 (s, 3F), -74.61 (s, 7.2F), -114.58 (dd, 1F); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 568.3.

Приклад 3b. 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)феніл]піперазин-1-карбоксамід, 2,3 x (трифторацетатна) сіль



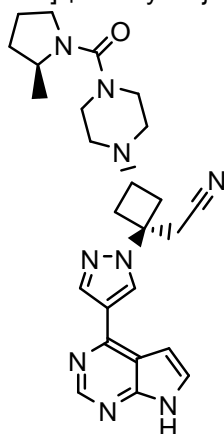
{транс-3-Піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,015 г, 0,030 ммоль, отриманий так, як у Прикладі 1b, Етап 1) розчинили в тетрагідрофурани (1 мл) і додали триетиламін (13 мкл, 0,091 ммоль), а потім 4-фтор-1-ізоціанато-2-(трифторметил)бензол (7 мг, 0,03 ммоль, Aldrich). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Розчинник вилучили *in vacuo*. Залишок перемішували із сумішшю 1:1 ДХМ:ТФК протягом 1 години, потім з надлишком етилендіаміну в метанолі. Для очищення продукту використовували ВЕРХ-МС (C18, елюючі градієнтом H<sub>2</sub>O/MeCN, що містять 0,1 % ТФК). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді 2,3 x трифторацетатної солі (7 мг, 28 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, d<sub>6</sub>-дмсо): δ 12.31 (br s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 5.57-2.73 (m, 15H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 MHz, d<sub>6</sub>-дмсо): δ -59.91 (s, 3F), -74.58 (s, 6.9F), -114.62 (dd, 1F); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 568.2.

Приклад 4а. {цис-3-(4-{[(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



До суміші (2S)- 2-метилпіролідину (0,0142 мл, 0,142 ммоль) у метиленхлориді (0,13 мл) і тетрагідрофурані (0,38 мл) додали триетиламін (0,099 мл, 0,710 ммоль), а потім 1,89 М фосген у толуолі (0,113 мл, 0,213 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, потім випарили й вакуумували для видалення надлишку реагентів. Знову додали триетиламін (0,040 мл, 0,28 ммоль), а потім ацетонітрил (0,4 мл) і тетрагідрофуран (0,38 мл). До цього розчину додали {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,035 г, 0,071 ммоль, із Прикладу 1а, Етап 9) і перемішували реакційну суміш протягом ночі. Потім розчинник вилучили *in vacuo*. Залишок перемішували із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 2 годин, потім випарили й перемішували з 0,2 мл етилендіаміну в метанолі (1,5 мл) до завершення зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ , що містять 0,15 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,007 г, 20 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{d}_6$ -дмсо):  $\delta$  12.12 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.89-3.78 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.36-2.99 (m, 6H), 2.92 (tt, 1H), 2.71-2.53 (m, 4H), 2.42-2.19 (m, 4H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.86-1.71 (m, 1H), 1.69-1.48 (m, 1H), 1.43-1.26 (m, 1H), 1.06 (d, 3H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 474.0.

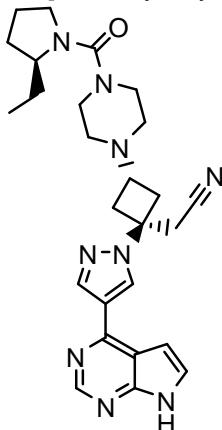
Приклад 4b. {транс-3-(4-{[(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



До суміші (2S)- 2-метилпіролідину (0,0122 мл, 0,122 ммоль) у метиленхлориді (0,11 мл) і тетрагідрофурані (0,32 мл) додали триетиламін (0,0849 мл, 0,609 ммоль), а потім 1,89 М фосген у толуолі (0,0966 мл, 0,183 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, потім випарили й вакуумували для видалення надлишку реагентів. Знову додали триетиламін (0,0339 мл, 0,244 ммоль), а потім ацетонітрил (0,3 мл) і тетрагідрофуран (0,32 мл). До цього розчину додали {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,030 г, 0,061 ммоль, із Прикладу 1b, Етап 1) і перемішували реакційну суміш протягом ночі. Потім розчинник вилучили *in vacuo*. Залишок перемішували із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 2 годин, потім випарили й перемішували з 0,2 мл етилендіаміну в метанолі (1,5 мл) до завершення зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ , що містять 0,15 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,007 г, 20 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{d}_6$ -дмсо):  $\delta$  12.12 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.91-3.76 (m, 1H), 3.42 (s, 2H),

3.30-3.18 (m, 4H), 3.15-3.05 (m, 2H), 3.04-2.94 (m, 2H), 2.78 (tt, 1H), 2.41-2.18 (m, 6H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.67-1.49 (m, 1H), 1.42-1.26 (m, 1H), 1.06 (d, 3H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 474.2.

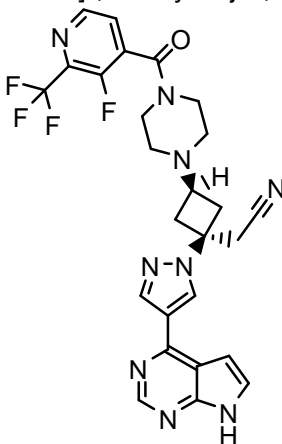
Приклад 5. {транс-3-(4-[[[(2S)-2-етилпіролідин-1-іл]карбонил]піперазин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



1,89 М фосген у толуолі (0,0966 мл, 0,183 ммоль) додали до розчину триетиламіну (0,0849 мл, 0,609 ммоль) у метиленхлориді (0,11 мл) і тетрагідрофурані (0,32 мл). Додали розчин (2S)-2-етилпіролідину гідрохлориду (0,0165 г, 0,122 ммоль, отриманого так, як описано в Chemistry -- A European Journal, 12(28), 7398-7410; 2006 і WO2005/103020) у метиленхлориді (0,7 мл) і перемішували реакційну суміш протягом 1 години. Додали {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,030 г, 0,061 ммоль, отриманий так, як у Прикладі 1b, Етап 1) у розчині ацетонітрилу (0,5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Розчинник вилучили in vacuo. Залишок перемішували із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 2 годин, потім випарили й перемішували з 0,2 мл етилендіаміну в метанолі (1,5 мл) до завершення зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом Н<sub>2</sub>О/MeCN, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,01 г, 30 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, d<sub>6</sub>-дмсо): δ 12.12 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.86-3.75 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.32-3.18 (m, 4H), 3.15-2.94 (m, 4H), 2.78 (tt, 1H), 2.41-2.18 (m, 6H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.67-1.49 (m, 2H), 1.46-1.31 (m, 1H), 1.30-1.15 (m, 1H), 0.77 (t, 3H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 488.3.

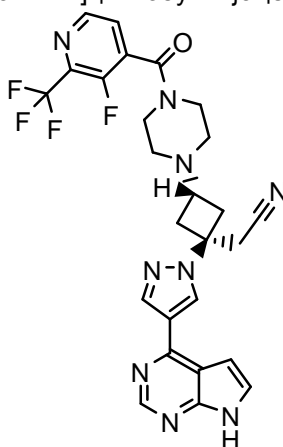
Приклад 6a. {цис-3-(4-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиноїл]піперазин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



До суміші 3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотинової кислоти (0,270 г, 1,29 ммоль, Oakwood) й бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонія гексафторфосфату (0,636 г, 1,44 ммоль, Advanced ChemTech) в N, N-диметилформаміді (5 мл) додали триетиламін (0,417 мл, 2,99 ммоль) і перемішували суміш протягом 10 хвилин, потім додали {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,590 г, 1,20 ммоль, із Прикладу 1a, Етап 9) у розчині N, N-диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Додаткова триетиламіну (1,2 мл, 8 ммоль), 3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотинової кислоти (0,270 г, 1,29 ммоль) й бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонія гексафторфосфату (0,636 г, 1,44 ммоль)

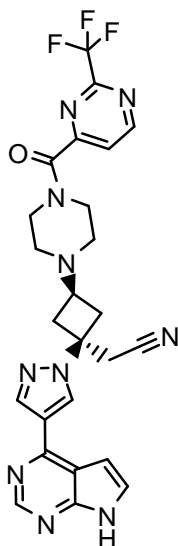
окремо змішали в N, N-диметилформаміді (5 мл, 60 ммоль), і до цієї суміші додали неповну реакційну суміш. Після перемішування протягом декількох годин, тепер уже повну реакційну суміш розділили між етилацетатом і насиченим розчином бікарбонату натрію. Шари розділили, а водну частину екстрагували етилацетатом, загалом, три рази. Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. З неочищеного продукту зняли захист перемішуванням із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ (40 мл) протягом 3 годин, потім розчинники вилучили in vacuo. Зняття захисту закінчили перемішуванням з надлишком етилендіаміну (загалом, 2,4 мл, доданих частинами) у метанолі (20 мл). Реакційну суміш розділили між водою й етилацетатом. Водну частину екстрагували три рази. Об'єднані екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. Для очищення продукту використовували флеш-хроматографію, елюючи градієнтом 0-10 % MeOH у ДХМ. Продукт, у вигляді склоподібної речовини, відновили в MeCN/H<sub>2</sub>O, заморозили й ліофілізували (260 мг, 39 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12.13 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.69-8.67 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.06 (dd, 1H), 3.76-3.58 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.31-3.23 (m, 2H), 2.97 (tt, 1H), 2.70-2.55 (m, 4H), 2.47-2.20 (m, 4H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ -64.52 (d, 3F), -129.01 (qd, 1F); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 554.3.

Приклад 6b. {транс-3-{4-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиніол]піперазин-1-іл}-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



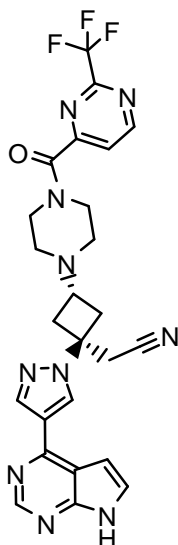
Суміш 3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотинової кислоти (0,331 г, 1,58 ммоль, Oakwood), бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонія гексафторфосфату (0,700 г, 1,58 ммоль, Advanced ChemTech) й триетиламіну (0,68 мл, 4,9 ммоль) в N, N-диметилформаміді (6 мл) попередньо перемішували протягом 10 хвилин, потім додали {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,600 г, 1,22 ммоль, із Прикладу 1b, Етап 1) в N, N-диметилформаміді (6 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розділили між насиченим розчином бікарбонату натрію й етилацетатом. Шари розділили, а водну частину екстрагували двома додатковими порціями етилацетату. Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. У результаті флеш-хроматографії, елюючи градієнтом 0-10 % MeOH у ДХМ одержали SEM-захищену проміжну сполуку. Із продукту зняли захист, спочатку перемішуючи із трифтороцтовою кислотою (5 мл) у метиленхлориді (5 мл) протягом 4 годин, потім випаривши, а потім перемішуючи з етилендіаміном (1,63 мл, 24,4 ммоль) у метанолі (10 мл) до завершення зняття захисту. Реакційну суміш розділили між водою й етилацетатом, а водну частину екстрагували етилацетатом, загалом, три рази. Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. Для очищення продукту використовували флеш-хроматографію, елюючи градієнтом 0-10 % MeOH / ДХМ. Продукт, отриманий таким чином, повторно очистили препаративною ВЕРХ-МС (C18, елюючи градієнтом H<sub>2</sub>O/MeCN, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,2 г, 30 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.70 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.90-3.81 (m, 2H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.96 (tt, 1H), 2.58-2.46 (m, 4H), 2.46-2.38 (m, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ -67.40 (d, 3F), -129.37 (qd, 1F); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 553.8.

Приклад 7a. [цис-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-3-(4-{2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбонил)піперазин-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Розчин 2-(трифторметил)піримідин-4-карбонової кислоти (0,015 г, 0,076 ммоль, отриманого гідролізом метилового ефіру, придбаного в компанії Apollo, як описано в WO2006/067445), N, N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-іл)уронія гексафторфосфату (0,023 г, 0,061 ммоль, Aldrich) і триетиламіну (0,021 мл, 0,15 ммоль) у тетрагідрофурані (0,5 мл) попередньо перемішали, потім до нього додали {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,025 г, 0,051 ммоль, із Прикладу 1а, Етап 9) у розчині тетрагідрофурану (1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, потім розбавили етилацетатом і додали насичений розчин бікарбонату натрію й насичений сітьовий розчин. Шари розділили, а органічний шар промили розведеною HCl, висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. З неочищеного продукту зняли захист перемішуванням із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 2 годин, потім розчинники випарили, а зняття захисту завершили перемішуванням з надлишком етилендіаміну в метанолі. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом H<sub>2</sub>O/MeCN, що містить 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,007 г, 20 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, d<sub>6</sub>-дмсо): δ 12.12 (br s, 1H), 9.22 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.39-3.32 (m, 2H), 2.97 (tt, 1H), 2.74-2.56 (m, 4H), 2.47-2.39 (m, 4H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 MHz, d<sub>6</sub>-дмсо): δ -69.57 (s, 3F); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 537.2.

Приклад 7b. [транс-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-3-(4-{2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбонил)піперазин-1-іл]циклобутил]ацетонітрил



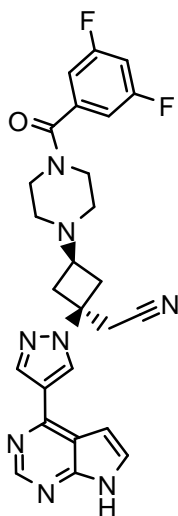
Суміш 2-(трифторметил)піримідин-4-карбонової кислоти (0,225 г, 1,17 ммоль, отриманої гідролізом метилового ефіру, придбаного в компанії Apollo, як описано в WO2006/067445), N, N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-іл)уронія гексафторфосфату (0,29 г, 0,76 ммоль, Aldrich) і триетиламіну (0,26 мл, 1,9 ммоль) у тетрагідрофурані (6 мл) попередньо перемішували



протягом 15 хвилин, потім додали {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,188 г, 0,380 ммоль, отриманий так, як у Прикладі 1b, Етап 1) у тетрагідрофурані (10 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. ТГФ вилучили *in vacuo*.  
 5 Залишок розділили між насиченим розчином бікарбонату натрію й етилацетатом. Водну частину екстрагували, загалом, три рази. Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. Для очищення SEM-захищеної проміжної сполуки використовували флеш-хроматографію, елюючи градієнтом 0-10 % MeOH у ДХМ. Зняли захист, спочатку перемішуючи із трифтороцтовою кислотою (10 мл) у метиленхлориді (10 мл) протягом 2  
 10 годин, потім випаривши розчинник *in vacuo*, потім перемішуючи з метанолом (6 мл, 200 ммоль), що містять етилендіамін (0,5 мл, 7 ммоль) протягом ночі. Реакційну суміш розділили між водою й етилацетатом, а водну частину екстрагували двома додатковими порціями етилацетату. Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. Для очищення продукту використовували флеш-хроматографію, елюючи градієнтом 0-10 % MeOH у  
 15 ДХМ. Продукт повторно очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом H<sub>2</sub>O/MeCN, що містять

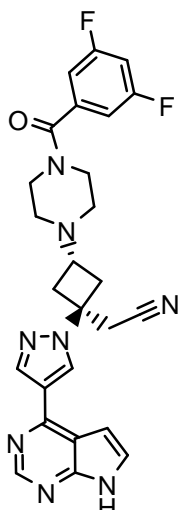
0,1 % ТФК). Ацетонітрил вилучили ротаційним випаром з елюента, що містить задану масу водяний розчин, що потім залишився, нейтралізували додаванням бікарбонату натрію й кілька раз екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. Продукт повторно очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом H<sub>2</sub>O/MeCN, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (99 мг, 48 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9.13 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.59-3.52 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.13-3.03 (m, 2H), 2.97 (tt, 1H),  
 25 2.59-2.42 (m, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ -72.43 (s, 3F); РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 537.0.

Приклад 8a. {цис-3-[4-(3,5-дифторбензоіл)піперазин-1-іл]-1-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



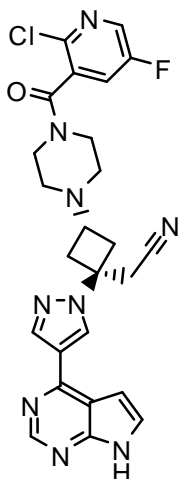
До розчину 3,5-дифторбензоїлхлориду (54 мг, 0,30 ммоль, Aldrich) й {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,100 г, 0,203 ммоль, із Прикладу 1a, Етап 9) у тетрагідрофурані (4 мл) додали триетиламін (0,085 мл, 0,61 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі й вилучили розчинник *in vacuo*. Потім із продукту зняли захист, перемішуючи із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 2 годин, потім випарили й перемішували з надлишком етилендіаміну в метанолі до завершення видалення гідроксиметилу. Потім сполука очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом H<sub>2</sub>O/MeCN, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (16 мг, 16 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, d<sub>6</sub>-дмсо): δ 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.36 (tt, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 3.67-3.56 (br m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.32-3.23 (m, 2H), 2.95 (tt, 1H), 2.70-2.55 (m, 4H), 2.43-2.24 (m, 4H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, d<sub>6</sub>-дмсо): δ -109.01 (dd, 2F); РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 503.2.

Приклад 8b. {транс-3-[4-(3,5-дифторбензоїл)піперазин-1-іл]-1-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



До розчину {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,030 г, 0,061 ммоль, із Прикладу 1b, Етап 1) у тетрагідрофурані (1 мл) додали триетиламін (0,025 мл, 0,18 ммоль), а потім 3,5-дифторбензоїлхлорид (0,012 мл, 0,091 ммоль, Aldrich). Реакційну суміш перемішували протягом декількох годин, потім концентрували ротаційним випаром. Потім із продукту зняли захист, спочатку перемішуючи із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1 години, потім випарюванням і перемішуванням з надлишком етилендіаміну в метанолі до завершення зняття захисту SEM. Сполука очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом  $H_2O/MeCN$ , що містять 0,15 %  $NH_4OH$ ). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (20 мг, 60 %).  $^1H$  ЯМР (300 MHz,  $d_6$ -дмсо):  $\delta$  12.12 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.36 (tt, 1H), 7.21-7.12 (m, 2H), 7.07 (dd, 1H), 3.72-3.56 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.37-3.25 (m, 2H), 3.08-2.94 (m, 2H), 2.83 (tt, 1H), 2.46-2.24 (m, 6H);  $^{19}F$  ЯМР (282 MHz,  $d_6$ -дмсо):  $\delta$  -109.00 (dd, 2F); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 503.2.

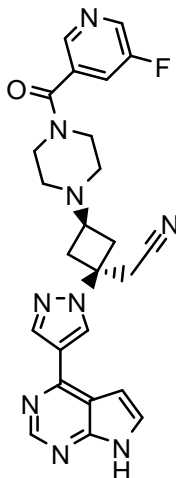
Приклад 9b. {транс-3-{4-[(2-хлор-5-фторпіридин-3-іл)карбонил]піперазин-1-іл}-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Суміш 2-хлор-5-фторнікотинової кислоти (0,027 г, 0,15 ммоль, Matrix), триетиламіну (0,041 г, 0,40 ммоль) і N, N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронія гексафторфосфату (0,046 г, 0,12 ммоль, Aldrich) у тетрагідрофурані (0,6 мл) перемішували протягом 10 хвилин, потім {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,050 г, 0,10 ммоль, із Прикладу 1b, Етап 1) у тетрагідрофурані (0,6 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин, розчинник випарили, а суміш перемішували із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1 години, потім випарили й перемішували з 0,2 мл етилендіаміну в метанолі до завершення зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом  $H_2O/MeCN$ , що містять 0,15 %  $NH_4OH$ ). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (23 мг, 43 %).  $^1H$  ЯМР (300 MHz,  $d_6$ -дмсо):  $\delta$  12.12 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.77-3.57 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.27-3.16 (m, 2H), 3.08-2.94 (m, 2H), 2.84 (tt, 1H), 2.45-2.23 (m, 6H);  $^{19}F$  ЯМР (282

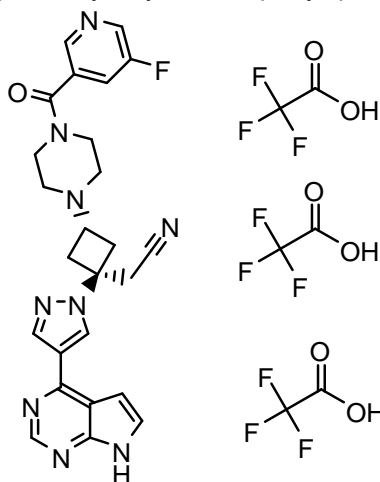
MHz,  $d_6$ -дмсо):  $\delta$  -128.62 (d, 1F); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 520.1/522.1.

Приклад 10а. {цис-3-{4-[(5-фторпіридин-3-іл)карбонил]піперазин-1-іл}-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



- 5 Суміш 2-хлор-5-фторнікотинової кислоти (0,027 г, 0,15 ммоль, Matrix), триетиламіну (0,041 г, 0,40 ммоль) і N, N, N', N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронія гексафторфосфату (0,046 г, 0,12 ммоль, Aldrich) у тетрагідрофурані (0,6 мл) перемішували протягом 10 хвилин, потім додали {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,050 г, 0,10 ммоль, Приклад 1а, Етап 9) у тетрагідрофурані (0,6 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин і очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючі градієнтом  $H_2O/MeCN$ , що містять 0,15 %  $NH_4OH$ ). Елюент, що містить задану масу, випарили для одержання чистого SEM-захищеної проміжної сполуки. Його гідрогенували під тиском водню 55 psi протягом ночі в дегазованій суміші етанолу (5 мл), що містить палладій на вуглєці (0,011 г, 0,010 ммоль, 10 %, вологий, Degussa) і бікарбонат натрію (0,0259 г, 0,304 ммоль). Реакційну суміш відфільтрували, промили етанолом, а розчинник вилучили in vacuo. Потім один раз виконали азеотропну перегонку залишку з толуолом. Зняття захисту здійснили перемішуванням із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1 години, випарюванням, потім перемішуванням з 0,4 мл етилендіаміну в метанолі до завершення зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючі градієнтом  $H_2O/MeCN$ , що містять 0,15 %  $NH_4OH$ ). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,01 г, 20 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz,  $d_6$ -дмсо):  $\delta$  12.12 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.49 (t, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.85 (ddd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.64 (br, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.37-3.28 (br, 2H), 2.96 (tt, 1H), 2.69-2.56 (m, 4H), 2.41 (br, 2H), 2.32 (br, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz,  $d_6$ -дмсо):  $\delta$  -126.62 (dd, 1F); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 486.4.
- 25

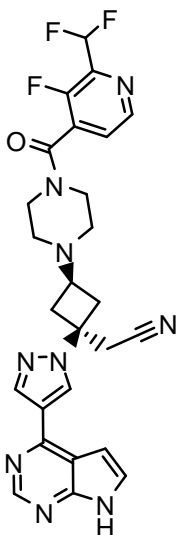
Приклад 10b. {транс-3-{4-[(5-фторпіридин-3-іл)карбонил]піперазин-1-іл}-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу трис(трифторацетатна) сіль



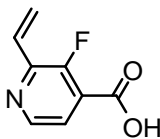
- 30 До розчину {транс-3-{4-[(2-хлор-5-фторпіридин-3-іл)карбонил]піперазин-1-іл}-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (18 мг, 0,035 ммоль, із Прикладу 9b) в етанолі (5 мл) додали бікарбонат натрію (0,0259 г, 0,304 ммоль) і дегазували

суміш. Додали палладій на вуглеці (0,011 г, 0,010 ммоль, 10 % на вуглеці, вологий, Degussa), перемішували й струшували суміш під тиском водню 55 psi протягом ночі. Реакційну суміш відфільтрували, промили метанолом і випарили, потім очистили препаративною ВЕРХ-МС (C18, елюючі градієнтом H<sub>2</sub>O/MeCN, що містять 0,1 % ТФК). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді 3 х солі ТФК (5 мг, 10 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.02 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.44 (ddd, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.92 (tt, 1H), 2.66-2.25 (m, 10H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 MHz, d<sub>6</sub>-дмсо): δ -74.75 (s, 9F), -126.45 (d, 1F); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 486.2.

Приклад 11a. {цис-3-{4-[2-(дифторметил)-3-фторізонікотиноїл]піперазин-1-іл}-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

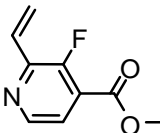


Етап 1. 3-фтор-2-вінілізонікотинова кислота



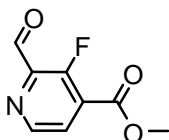
Розчин 2-хлор-3-фторізонікотинової кислоти (1,50 г, 8,55 ммоль, Matrix), дибутилвінілборонату (2,82 мл, 12,8 ммоль, Aldrich) і карбонату калію (1,42 г, 10,25 ммоль) в N, N-диметилацетаміді (9 мл) і воді (3 мл) дегазували продуванням потоку азоту через розчин протягом 20 хвилин. Додали тетракіс(трифенілфосфін)палладій(0) (0,59 г, 0,51 ммоль) і в такий же спосіб дегазували суміш ще 10 хвилин. Реакційна посудина закрили й нагрівали в мікрохвильовому реакторі протягом 25 хвилин при 135 °C. Реакційну суміш відфільтрували й очистили з використанням препаративної ВЕРХ (УФ-виявлення), елюючі градієнтом H<sub>2</sub>O/MeCN, що містять 0,1 % ТФК. Цю реакцію виконали ще раз у тому ж масштабі й злили продукт із двох партій. Розчинник вилучили з елюента, що містить заданий продукт, in vacuo (1,3 г, 46 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.45 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.07 (ddd, 1H), 6.44 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ -129.64 (d, 1F); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 167.9.

Етап 2. метил 3-фтор-2-вінілізонікотинат



До розчину 3-фтор-2-вінілізонікотинової кислоти (1,3 г, 7,8 ммоль, з Етапу 1) у метанолі (20 мл), охолоджену до 0 °C, по краплях додали 2,0 М триметилсилілдіазометан в ефірі (21,6 мл, 44 ммоль). Після завершення реакції по краплях додали оцтову кислоту, щоб погасити надлишок реагенту, а об'єм розчинника зменшили in vacuo. Суміш розділили між насиченим розчином бікарбонату натрію й ДХМ. Водну частину екстрагували, загалом, трьома порціями ДХМ. Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. Продукт використовували без додаткового очищення (1,4 г, 100 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.47 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.08 (ddd, 1H), 6.48 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H), 3.97 (s, 3H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 182.0.

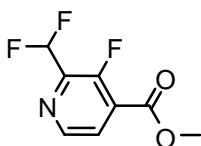
Етап 3. метил 3-фтор-2-формілізонікотинат



Озон продували через розчин метил 3-фтор-2-вінілізонікотинату (1,4 г, 7,73 ммоль, з Етапу 2) у метиленхлориді (100 мл) при -78 °С до збереження блакитного кольору надлишку озону. Через розчин продували азот протягом 1 хвилини, щоб очистити його від надлишку озону, а потім додали трифенілфосфін (3,9 г, 15 ммоль); нагріли розчин до кімнатної температури, і перемішували протягом ночі. Сполука сухим способом завантажили на силікагель. У результаті флеш-хроматографії, елюючи 40 % етилацетату в гексанах, одержали продукт (0,8 г,

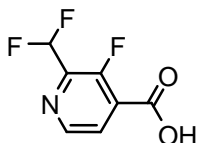
57 %) у вигляді бруднувато-білої кристалічної речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.27 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 4.01 (s, 3H).

Етап 4. метил 2-(дифторметил)-3-фторізонікотинат



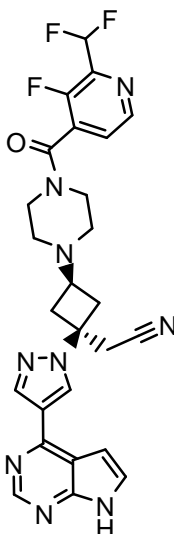
До розчину метил 3-фтор-2-формілізонікотинату (0,80 г, 4,4 ммоль, з Етапу 3) у метиленхлориді (30 мл) і етанолі (0,06 мл) при 0 °С додали Deoxo-Fluor® (Aldrich, 3 мл, 20 ммоль). Реакцію продовжували при цій температурі протягом 2 годин. У холодну реакційну суміш додали воду. Продукт екстрагували трьома порціями ДХМ. Екстракти промили водою, висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. Неочищений продукт використовували без додаткового очищення (0,44 г, 49 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.59 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 6.85 (t, 1H), 4.00 (s, 3H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -117.85 (dd, 2F), -125.97 (td, 1F).

Етап 5. 2-(дифторметил)-3-фторізонікотинова кислота



До розчину метил 2-(дифторметил)-3-фторізонікотината (0,44 г, 2,1 ммоль, з Етапу 4) у тетрагідрофурані (10 мл) додали розчин гідроксида літію моногідрату (0,45 г, 11 ммоль) у воді (10 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш підкислили додаванням розчину лимонної кислоти. Продукт екстрагували трьома порціями ДХМ. Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували для одержання продукту, який використовували на Етапі 6 без додаткового очищення. <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.57 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H).

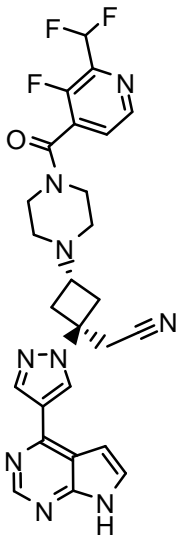
Етап 6. {цис-3-{4-[2-(дифторметил)-3-фторізонікотиноїл]піперазин-1-іл}-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



До попередньо перемішаної суміші 2-(дифторметил)-3-фторізонікотинової кислоти (0,014 г,

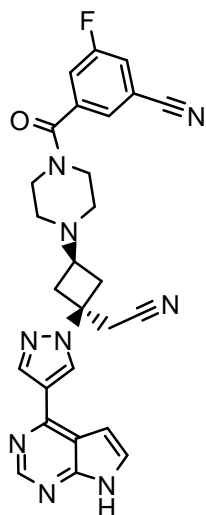
0,076 ммоль, з Етапу 5), N, N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронія гексафторфосфату (0,023 г, 0,061 ммоль, Aldrich) і триетиламіну (0,027 мл, 0,19 ммоль) у тетрагідрофурани (1,5 мл) додали твердий {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,025 г, 0,051 ммоль, Приклад 1а, Етап 9). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Суміш розбавили етилацетатом і промили насиченим розчином бікарбонату натрію й насиченим сольовим розчином, потім розбавили НСІ. Органічну частину висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. З неочищеного продукту зняли захист перемішуванням із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 2 годин, потім розчинник випарили in vacuo, а залишок перемішували з надлишком етилендіаміну в метанолі до завершення зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом H<sub>2</sub>O/MeCN, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,007 г, 20 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, d<sub>6</sub>-дмсо): δ 12.08 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.67 (br, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.97 (tt, 1H), 2.70-2.54 (m, 4H), 2.41 (br, 2H), 2.30 (br, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 MHz, d<sub>6</sub>-дмсо): δ -117.95 (dd, 2F), -131.83 - -131.97 (m, 1F); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 536.3.

Приклад 11b. {транс-3-{4-[2-(дифторметил)-3-фторізонікотиноіл]піперазин-1-іл}-1-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



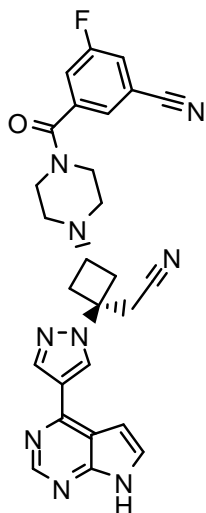
Суміш 2-(дифторметил)-3-фторізонікотинової кислоти (0,34 г, 1,8 ммоль, із Прикладу 11а, Етап 5), N, N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронія гексафторфосфату (0,72 г, 1,9 ммоль, Aldrich) і триетиламіну (0,81 мл, 5,8 ммоль) у тетрагідрофурани (20 мл) попередньо перемішували протягом 15 хвилин, потім до неї додали {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,581 г, 1,18 ммоль, отриманий так, як у Прикладі 1b, Етап 1) у розчині тетрагідрофурани (30 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, а потім вилучили ТГФ in vacuo. Залишок розділили між етилацетатом і насиченим розчином бікарбонату натрію. Шари розділили, а водну частину екстрагували двома додатковими порціями етилацетату. Об'єднані органічні екстракти промили насиченим сольовим розчином, потім висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. У результаті флеш-хроматографії, елюючи градієнтом 0-10 % MeOH у ДХМ, одержали SEM-захищену проміжну сполуку. Зняття захисту здійснили перемішуванням із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 2 годин, потім видаленням розчинника in vacuo з наступним перемішуванням з надлишком етилендіаміну в метанолі до завершення зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом H<sub>2</sub>O/MeCN, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,137 г, 22 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.70 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.38 (dd, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.95 (tt, 1H), 2.55-2.46 (m, 4H), 2.41 (dd, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ -119.68 (ddd, 2F), -132.42 (td, 1F); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 536.0.

Приклад 12а. 3-[(4-{цис-3-(цианометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-іл)карбонил]-5-фторбензонітрил



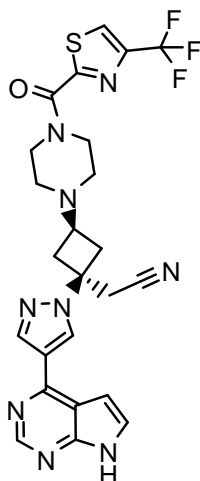
3-Циано-5-фторбензойну кислоту (12 мг, 0,076 ммоль, Oakwood) зв'язали з {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилом (0,025 г, 0,051 ммоль, отриманим так, як у Прикладі 1а, Етап 9) по способу, представленому на Етапі 6 Прикладу 11а, для одержання 3-[(4-{цис-3-(цианометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-іл)карбонил]-5-фторбензонітрилу у вигляді вільної основи (11 мг, 41 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, *d*<sub>6</sub>-*dmso*): δ 12.08 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.97 (ddd, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.69 (ddd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.69-3.56 (m, 2H), 3.50-3.22 (br m, 4H), 2.96 (tt, 1H), 2.69-2.56 (m, 4H), 2.44-2.24 (br m, 4H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, *d*<sub>6</sub>-*dmso*): δ -109.87 (t, 1F); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 509.9.

Приклад 12b. 3-[(4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-іл)карбонил]-5-фторбензонітрил



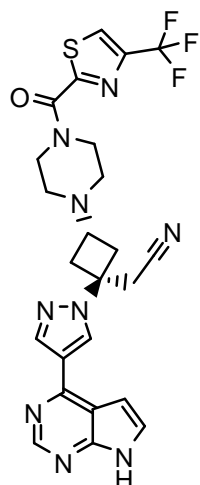
Випливали тому ж способу, як для Прикладу 11а, Етап 6, використовуючи {транс-3-  
15 піперазин-1-іл-1-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-  
піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,030 г, 0,061 ммоль, отриманий так, як у Прикладі 1b,  
Етап 1) і 3-ціано-5-фторбензойну кислоту (0,015 г, 0,091 ммоль, Oakwood), для одержання  
продукту (0,01 г, 30 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, d<sub>6</sub>-дмсо): δ 12.12 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H),  
8.42 (s, 1H), 7.97 (ddd, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (ddd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.71-3.57 (m,  
20 2H), 3.42 (s, 2H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.84 (tt, 1H), 2.46-2.24 (m, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (282  
МГц, d<sub>6</sub>-дмсо): δ -109.86 (t, 1F); PХМС (M+H)<sup>+</sup>: 510.2.

Приклад 13а. [[цис-1-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-(4-[[4-(трифторметил)-1,3-тіазол-2-іл]карбонил]піперазин-1-іл)циклобутил]ацетонітрил



Використовуючи 4-(трифторметил)-1,3-тіазол-2-карбонову кислоту (15 мг, 0,076 ммоль, SynQuest) й {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,025 г, 0,051 ммоль, отриманий так, як у Прикладі 1а, Етап 9) по способу, аналогічному Прикладу 11а, Етап 6, одержали [цис-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-(4-[[4-(трифторметил)-1,3-тіазол-2-іл]карбонил]піперазин-1-іл)циклобутил]ацетонітрил (10 мг, 38 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-дмсо): δ 12.11 (br s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.24-4.13 (m, 2H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.96 (tt, 1H), 2.71-2.56 (m, 4H), 2.48-2.39 (m, 4H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, d<sub>6</sub>-дмсо): δ -62.71 (s, 3F); РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 541.8.

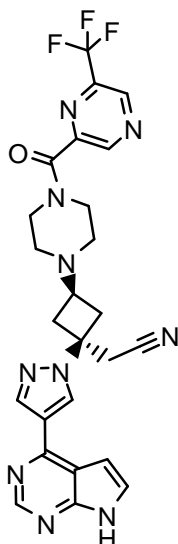
Приклад 13b. [транс-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-(4-[[4-(трифторметил)-1,3-тіазол-2-іл]карбонил]піперазин-1-іл)циклобутил]ацетонітрил



До розчину 4-(трифторметил)-1,3-тіазол-2-карбонової кислоти (0,021 г, 0,11 ммоль, SynQuest), триетиламіну (0,038 мл, 0,27 ммоль) і N, N, N', N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронія гексафторфосфату (0,032 г, 0,085 ммоль) у тетрагідрофурани (0,5 мл) додали {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,035 г, 0,071 ммоль, отриманий так, як у Прикладі 1b, Етап 1) у вигляді розчину в аліквоті тетрагідрофурани (0,5 мл). Продукт виділили з реакційної суміші, розділивши її між 1 н NaOH і етилацетатом. Водну частину екстрагували етилацетатом три рази. Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. Із продукту зняли захист, перемішуючи із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 2 годин, потім вилучили розчинник in vacuo, потім перемішували з 0,2 мл етилендіаміну в метанолі до завершення зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючі градієнтом H<sub>2</sub>O/MeCN, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,007 г, 20 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, d<sub>6</sub>-дмсо): δ 8.82 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.27-4.16 (m, 2H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.07-2.97 (m, 2H), 2.85 (tt, 1H), 2.48-2.34 (m, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, d<sub>6</sub>-дмсо): δ -62.73 (s, 3F); РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 542.2.

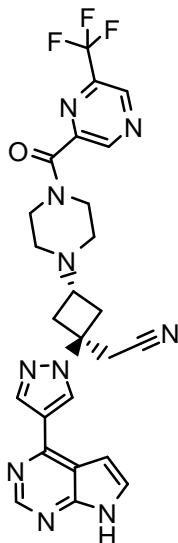
Приклад 14а. [цис-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-(4-[[6-(трифторметил)піразин-2-іл]карбонил]піперазин-1-іл)циклобутил]ацетонітрил





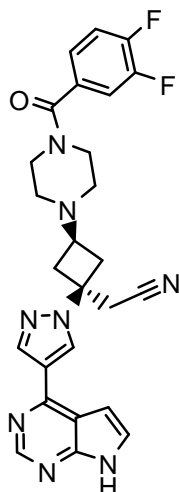
Розчин 6 -(трифторметил)піразин-2-карбонової кислоти (15 мг, 0,076 ммоль, Anichem) й {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,025 г, 0,051 ммоль, отриманого так, як у Прикладі 1а, Етап 9) зв'язали й очистили в відповідності зі способом, описаним для Прикладу 11а, Етап 6, для одержання продукту у вигляді вільної основи (7 мг, 20 %). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, *d*<sub>6</sub>-*dmso*): δ 12.12 (br s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.46-3.40 (m, 2H), 2.97 (tt, 1H), 2.72-2.55 (m, 4H), 2.48-2.39 (m, 2H), 2.37-2.29 (m, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, *d*<sub>6</sub>-*dmso*): δ -66.71 (s, 3F); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 537.2.

Приклад 14b. транс-1-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-(4-{[6-(трифторметил)піразин-2-іл]карбонил}піперазин-1-іл)циклобутил]ацетонітрил



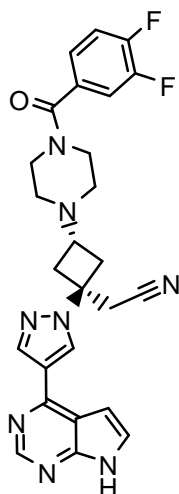
Розчин 6-(трифторметил)піразин-2-карбонової кислоти (12 мг, 0,061 ммоль, Anichem) й {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,025 г, 0,051 ммоль, отриманого так, як у Прикладі 1b, Етап 1) зв'язали й очистили в відповідності зі способом, описаним для Прикладу 11а, Етап 6, для одержання продукту у вигляді вільної основи (6 мг, 30 %). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, *d*<sub>6</sub>-*dmso*): δ 12.12 (br s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.77-3.68 (m, 2H), 3.50-3.44 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.85 (tt, 1H), 2.48-2.29 (m, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, *d*<sub>6</sub>-*dmso*): δ -66.71 (s, 3F); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 536.8.

Приклад 15а. {цис-3-[4-(3,4-дифторбензоїл)піперазин-1-іл]-1-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



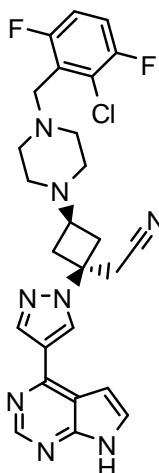
До розчину {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,030 г, 0,061 ммоль, отриманого так, як у Прикладі 1а, Етап 9) у тетрагідрофурані (1 мл) додали триетиламін (0,025 мл, 0,18 ммоль), а потім 3,4-дифторбензоїлхлорид (0,011 мл, 0,091 ммоль, Aldrich). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, а потім вилучили розчинник in vacuo. З неочищеного продукту зняли захист, перемішуючи із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 2 годин, потім вилучили розчинник in vacuo, потім перемішували з надлишком етилендіаміну (0,2 мл) у метанолі протягом 2 годин. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом H<sub>2</sub>O/MeCN, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,01 г, 30 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-дмсо): δ 12.11 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.61 (br, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.40-3.26 (br, 2H), 2.95 (tt, 1H), 2.69-2.55 (m, 4H), 2.44-2.21 (br m, 4H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, d<sub>6</sub>-дмсо): δ -137.34 (dddd, 1F), -138.23 (ddd, 1F); РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 503.1.

Приклад 15b. {транс-3-[4-(3,4-дифторбензоїл)піперазин-1-іл]-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



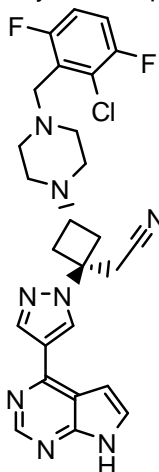
Дотримувалися способу Прикладу 15а, у тому ж масштабі, використовуючи {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (отриманий так, як у Прикладі 1b, Етап 1), для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,01 г, 30 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-дмсо): δ 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.63 (br, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.40-3.27 (br, 2H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.83 (tt, 1H), 2.43-2.22 (m, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, d<sub>6</sub>-дмсо): δ -137.32 (dddd, 1F), -138.22 (ddd, 1F); РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 503.1.

Приклад 16а. {цис-3-[4-(2-хлор-3,6-дифторбензил)піперазин-1-іл]-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



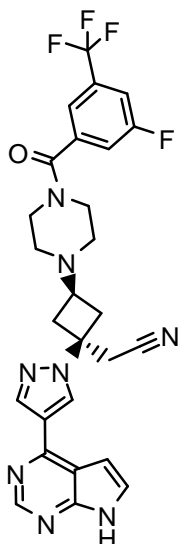
До розчину { цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-  
d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,030 г, 0,061 ммоль, отриманого  
так, як у Прикладі 1а, Етап 9) і 2-хлор-3,6-дифторбензальдегіду (0,016 г, 0,091 ммоль) у  
метиленхлориді (1 мл) додали триацетоксиборгідрид натрію (0,052 г, 0,24 ммоль) і  
перемішували реакційну суміш протягом ночі. Реакційну суміш розділили між 1 н NaOH,  
насиченим сольовим розчином і ДХМ. Водну частину екстрагували трьома порціями ДХМ.  
Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. З  
неочищеного продукту зняли захист, перемішуючи із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 2 годин.  
Потім розчинник вилучили in vacuo, а залишок перемішували з 0,3 мл етилендіаміну в метанолі  
до завершення зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи  
градієнтом H<sub>2</sub>O/MeCN, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Елюент, що містить задану масу, заморозили  
й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,015 г, 47 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400  
MHz, d<sub>6</sub>-дмсо): δ 12.11 (br s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.44 (ddd, 1H), 7.30 (ddd,  
1H), 7.05 (d, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.87 (tt, 1H), 2.61-2.13 (m, 12H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, d<sub>6</sub>-  
дмсо): δ -117.52 - -117.64 (m, 1F), -118.99 (ddd, 1F); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 523.2/525.2.

Приклад 16b. {транс-3-[4-(2-хлор-3,6-дифторбензил)піперазин-1-іл]-1-[4-(7Н-піроло[2,3-  
d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



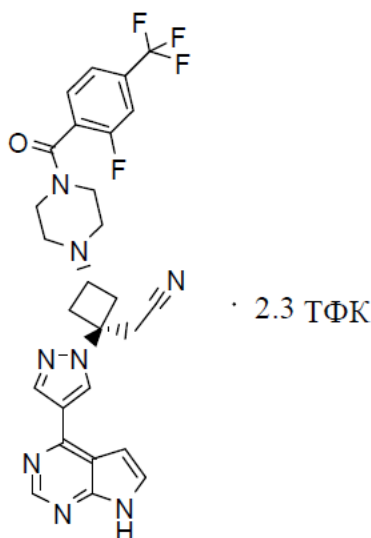
Дотримувалися способу Прикладу 16а, у тому ж масштабі, використовуючи {транс-3-  
піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-  
піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,030 г, 0,061 ммоль, отриманий так, як у Прикладі 1b,  
Етап 1), для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,015 г, 47 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, d<sub>6</sub>-  
дмсо): δ 12.11 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.45 (td, 1H), 7.30 (td,  
1H), 7.06 (d, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.50-2.92 (m, 2H), 2.74 (tt, 1H), 2.58-2.18 (m, 10H); <sup>19</sup>F  
ЯМР (376 MHz, d<sub>6</sub>-дмсо): δ -117.46 - -117.65 (m, 1F), -118.89 - -119.07 (m, 1F); РХМС (M+H)<sup>+</sup>:  
522.9.

Приклад 17. {цис-3-[4-[3-фтор-5-(трифторметил)бензоїл]піперазин-1-іл]-1-[4-(7Н-піроло[2,3-  
d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Дотримувалися способу Прикладу 15а, використовуючи 3-фтор-5-(трифторметил)бензоїлхлорид (17 мг, 0,076 ммоль, Aldrich) й {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,025 г, 0,051 ммоль, отриманий так, як у Прикладі 1а, Етап 9), для одержання продукту у вигляді вільної основи (11 мг, 40 %). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-дмсо): δ 12.12 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.64 (br, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.29 (br, 2H), 2.96 (tt, 1H), 2.68-2.56 (m, 4H), 2.41 (br, 2H), 2.30 (br, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, d<sub>6</sub>-дмсо): δ -61.61 (s, 3F), -109.91 (dd, 1F); РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 553.0.

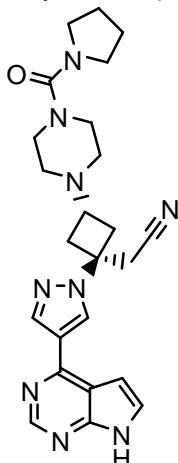
Приклад 18. {транс-3-[4-[2-фтор-4-(трифторметил)бензоїл]піперазин-1-іл]-1-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил 2,3 х (трифторацетатна) сіль



До розчину {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,033 г, 0,067 ммоль, отриманого так, як у Прикладі 1b, Етап 1) і триетиламіну (0,0373 мл, 0,268 ммоль) в ацетонітрилі (0,5 мл) додали 2-фтор-4-(трифторметил)бензоїлхлорид (0,018 г, 0,080 ммоль, Aldrich). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин, потім виділили продукт поділом між 1 н NaOH і етилацетатом. Органічний шар висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. З неочищеного продукту зняли захист перемішуванням із сумішшю 1:1 ДХМ:ТФК протягом 1 години, потім вилучили розчинники in vacuo і перемішували з надлишком етилендіаміну в метанолі. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом H<sub>2</sub>O/MeCN, що містять 0,1 % ТФК). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді 2,3 х солі ТФК (0,01 г, 20 %). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-дмсо): δ 12.41 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H), 7.16 (dd, 1H), 3.96-2.73 (m, 15H); <sup>19</sup>F

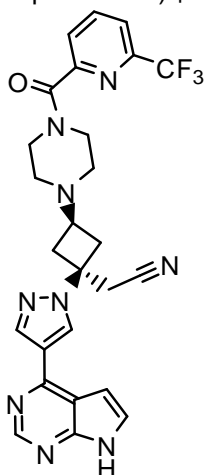
ЯМР (376 МГц,  $d_6$ -дмсо):  $\delta$  -61.78 (s, 3F), -74.59 (s, 6.9 F), -113.97 (br s, 1F); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 553.3.

Приклад 19. {транс-3-[4-(піролідин-1-ілкарбонил)піперазин-1-іл]-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



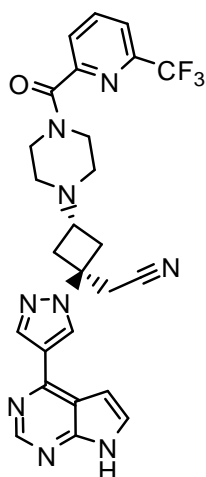
- 5 До розчину {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,035 г, 0,071 ммоль, отриманого так, як у Прикладі 1b, Етап 1) і триетиламіну (0,030 мл, 0,21 ммоль) у метиленхлориді (1 мл) додали 1-піролідинкарбонилхлорид (0,010 мл, 0,092 ммоль, Aldrich). Після перемішування протягом ночі розчинник вилучили in vacuo. Залишок перемішували із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ
- 10 протягом 2 годин, потім розчинники знову випарили, а залишок перемішували з 0,2 мл етилендіаміну в метанолі до завершення зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом  $H_2O/MeCN$ , що містять 0,15 %  $NH_4OH$ ). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,007 г, 20 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -дмсо):  $\delta$  12.11 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.38-3.10 (m, 8H), 3.06-2.93 (m, 2H), 2.78 (tt, 1H), 2.44-2.23 (m, 6H), 1.79-1.67 (m, 4H); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 460.0.
- 15

Приклад 20a. {цис-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-(4-{[6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбонил}піперазин-1-іл)циклобутил}ацетонітрил



- 20 Дотримувалися способу Прикладу 11a, Етап 6, використовуючи 6-(трифторметил)піридин-2-карбонову кислоту (0,014 г, 0,076 ммоль, Matrix) й {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,025 г, 0,051 ммоль, отриманий так, як в Прикладі 1a, Етап 9), для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,007 г, 20 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -дмсо):  $\delta$  12.11 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (t, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.40-3.28 (m, 2H), 2.96 (tt, 1H), 2.70-2.55 (m, 4H), 2.47-2.39 (m, 2H), 2.36-2.25 (m, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц,  $d_6$ -дмсо):  $\delta$  -66.96 (s, 3F); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 536.2.
- 25

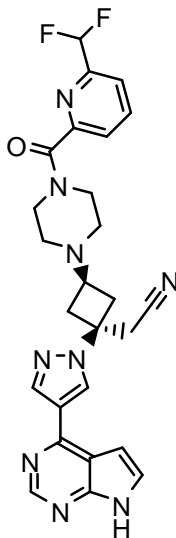
- 30 Приклад 20b. {транс-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-(4-{[6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбонил}піперазин-1-іл)циклобутил}ацетонітрил



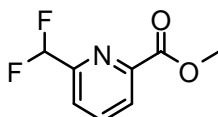
Дотримувалися способу Прикладу 11a, використовуючи 6-(трифторметил)піридин-2-карбонову кислоту (0,012 г, 0,061 ммоль, Matrix) і {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-

5 іл]циклобутил}ацетонітрил (0,020 г, 0,040 ммоль, отриманий так, як у Прикладі 1b, Етап 1), для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,006 г, 30 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{d}_6$ -дмсо):  $\delta$  12.13 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.24 (t, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.84 (tt, 1H), 2.47-2.24 (m, 6H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{d}_6$ -дмсо):  $\delta$  -66.95 (s, 3F); РХМС ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 535.9.

10 Приклад 21a. {цис-3-(4-{[6-(дифторметил)піридин-2-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

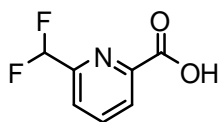


Етап 1. метил 6-(дифторметил)піридин-2-карбоксилат



15 До розчину метил 6-формилпіридин-2-карбоксилату (1,00 г, 6,06 ммоль) (Chembridge Building Blocks) у метиленхлориді (35 мл), що містить невелику кількість етанолу (0,1 мл) при 0 °С додали Deoxo-Fluor® (4,46 мл, 24,2 ммоль, Aldrich). Через 3 години реакційну суміш остудили на крижаній лазні й погасили додаванням води. Продукт екстрагували трьома порціями ДХМ. Об'єднані екстракти промили водою, висушили над сульфатом натрію, 20 декантували й концентрували для одержання продукту, який використовували без додаткового очищення (1,1 г, 100 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.27-8.22 (m, 1H), 8.02 (t, 1H), 7.85 (dd, 1H), 6.75 (t, 1H), 4.03 (s, 3H); РХМС ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 187.9.

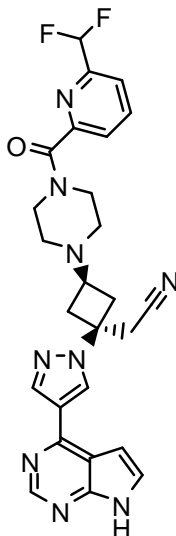
Етап 2. 6-(дифторметил)піридин-2-карбонова кислота



До розчину метил 6-(дифторметил)піридин-2-карбоксилату (0,58 г, 3,1 ммоль, з Етапу 1) у воді (22 мл) і тетрагідрофурані (20 мл, 250 ммоль) додали гідроксид літію, моногідрат (0,65 г, 15 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Лужну суміш екстрагували ефіром, який відкинули. Потім суміш підкислили додаванням 1 н HCl і зменшили об'єм розчинника in vacuo. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом H<sub>2</sub>O/MeCN, що містять 0,1 % ТФК). Елюент, що містить задану масу, випарили ротаційним випаром для одержання твердого продукту (0,35 г,

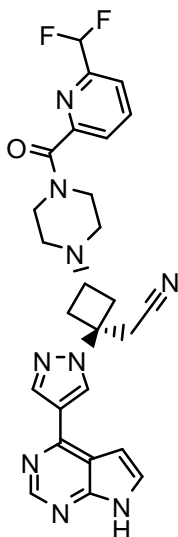
65 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.27 (ddd, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 6.78 (t, 1H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ -117.52 (d, 2F); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 173.9.

Етап 3. {цис-3-(4-{[6-(дифторметил)піридин-2-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



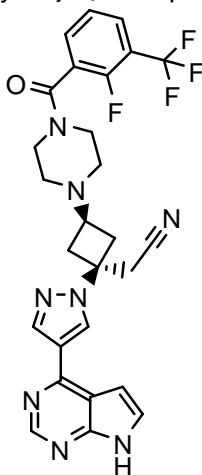
Дотримувалися способу Прикладу 11a (Етап 6), використовуючи 6-(дифторметил)піридин-2-карбонову кислоту (0,016 г, 0,091 ммоль, з Етапа 2) й {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,030 г, 0,061 ммоль, отриманий так, як у Прикладі 1a, Етап 9), за винятком того, що при виділенні продукту після зв'язування, пропустили промивання розведеної HCl. У результаті очищення одержали продукт у вигляді вільної основи (0,01 г, 30 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.73 (t, 1H), 3.86-3.77 (m, 2H), 3.60-3.49 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.01 (tt, 1H), 2.89-2.76 (m, 2H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.51-2.42 (m, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ -118.19 (d, 2F); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 517.9.

Приклад 21b. {транс-3-(4-{[6-(дифторметил)піридин-2-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Дотримувалися способу Прикладу 11a (Етап 6), використовуючи 6-(дифторметил)піридин-2-карбонову кислоту (0,016 г, 0,091 ммоль, Приклад 21a, Етап 2) і {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-  
 5 {2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,030 г, 0,061 ммоль, отриманий так, як у Прикладі 1b, Етап 1), за винятком того, що при виділенні продукту після зв'язування, пропустили промивання розведеної HCl. У результаті очищення одержали продукт у вигляді вільної основи (0,01 г, 30 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-*dmso*): δ 12.11 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 3.73-3.66 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.84 (tt, 1H), 2.46-2.27 (m, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, *d*<sub>6</sub>-*dmso*): δ -116.20 (d, 2F); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 517.8.

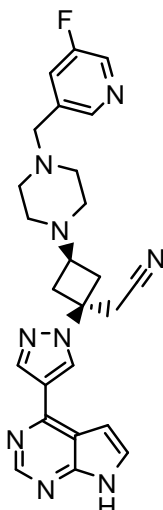
Приклад 22. {цис-3-{4-[2-фтор-3-(трифторметил)бензоїл]піперазин-1-іл}-1-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Дотримувалися способу Прикладу 8b, використовуючи {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (25 мг, 0,051 ммоль, з Приклада 1a, Етап 9) й 2-фтор-3-(трифторметил)бензоїлхлорид (23 мг, 0,101 ммоль). У результаті очищення одержали продукт у вигляді вільної основи (15 мг, 54 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, *d*<sub>6</sub>-*dmso*): δ 12.10 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.88 (ddd, 1H), 7.77 (ddd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.67 (br, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.26-3.19 (m, 2H), 2.96 (tt, 1H), 2.69-2.54 (m, 4H), 2.40 (br s, 2H), 2.29 (br s, 2H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 553.3.

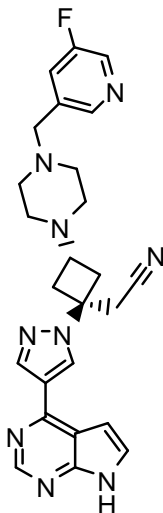
Приклад 23a. {цис-3-{4-[(5-фторпіридин-3-іл)метил]піперазин-1-іл}-1-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил





{цис-3-Піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,030 г, 0,061 ммоль, отриманий так, як у Прикладі 1а, Етап 9) й 5-фторнікотинальдегід (0,011 г, 0,085 ммоль) змішали в метиленхлориді (1 мл) і через 10 хвилин додали триацетоксиборгідрид натрію (0,0516 г, 0,244 ммоль). Реакцію продовжували протягом ночі. Реакційну суміш розділили між водою й етилацетатом. Водну частину ще два рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промили водою, потім насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. З неочищеного продукту зняли захист, спочатку перемішуючи залишок у суміші 1:1 ТФК:ДХМ (4 мл) протягом 2 годин, потім вилучивши розчинники *in vacuo*, а потім перемішуючи з 0,2 мл етилендіаміну в 2 мл метанолу протягом ночі. Розчин відфільтрували, а продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючі градієнтом  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ , що містять 0,15 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,01 г, 30 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.13 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.43 (ddd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 6.76 (dd, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.89 (tt, 1H), 2.84-2.76 (m, 2H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.64-2.27 (br, 8H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $d_6$ -дмсо):  $\delta$  -128.43 (dd, 1F); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 472.5.

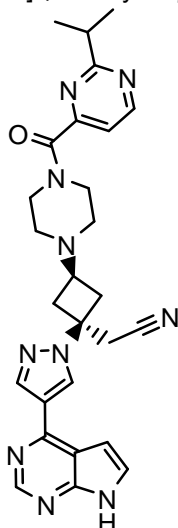
Приклад 23b. {транс-3-{4-[(5-фторпіридин-3-іл)метил]піперазин-1-іл}-1-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Дотримувалися способу Прикладу 23а, використовуючи {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,030 г, 0,061 ммоль, отриманий так, як у Прикладі 1b, Етап 1) і 5-фторнікотинальдегід (0,011 г, 0,085 ммоль). У результаті очищення по такому ж способу одержали продукт у вигляді вільної основи (0,01 г, 30 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.02 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.44 (ddd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 6.81 (dd, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.92 (tt, 1H), 2.68-2.22 (m, 10H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $d_6$ -дмсо):  $\delta$  -128.41 (dd, 1F); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 472.5.

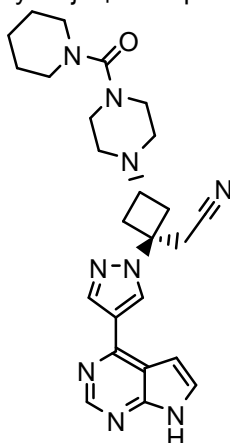
Приклад 24а. {цис-3-{4-[(2-ізопропилпіримідин-4-іл)карбонил]піперазин-1-іл}-1-[4-(7Н-

піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



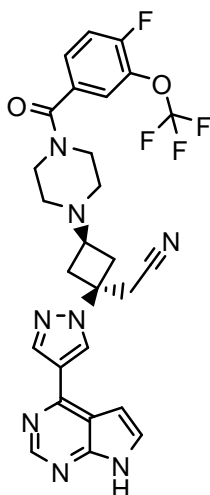
Дотримувалися способу Етапу 3 Прикладу 21а, використовуючи 2-ізопропилпіримідин-4-карбовову кислоту (0,013 г, 0,076 ммоль, ChemBridge) й {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,025 г, 0,051 ммоль, отриманий по способу Прикладу 1а), для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,010 г, 38 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, d<sub>6</sub>-дмсо): δ 12.13 (br s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H), 3.15 (sept, 1H), 2.96 (tt, 1H), 2.69-2.54 (m, 4H), 2.45-2.38 (m, 2H), 2.37-2.29 (m, 2H), 1.27 (d, 6H); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 511.4.

Приклад 25. {транс-3-[4-(піперадин-1-ілкарбонил)піперазин-1-іл]-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



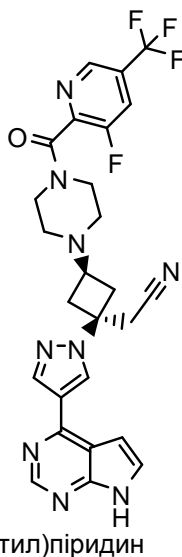
Піперадин (0,020 мл, 0,203 ммоль, Aldrich) розчинили в метилехлориді (0,18 мл) і ацетонітрилі (0,5 мл) і ввели 1,89 М фосген у толуолі (0,161 мл, 0,304 ммоль), а потім діізопропілетиламін (0,177 мл, 1,01 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години й вилучили розчинник і надлишок фосгену in vacuo. Знову додали N, N-діізопропілетиламін (0,100 мл, 0,574 ммоль), а потім ацетонітрил (0,5 мл). До цього розчину додали {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,050 г, 0,10 ммоль, отриманий так, як у Прикладі 1b, Етап 1) в ацетонітрилі (1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, а потім розчинник і надлишок реагентів вилучили випарюванням. З неочищеного продукту зняли захист, перемішуючи із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 2 годин, потім випарили, а потім перемішували з надлишком етилендіаміну в метанолі до повного зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючі градієнтом H<sub>2</sub>O/MeCN, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,02 г, 40 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, d<sub>6</sub>-дмсо): δ 12.12 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.17-3.05 (m, 8H), 3.04-2.94 (m, 2H), 2.79 (tt, 1H), 2.41-2.24 (m, 6H), 1.57-1.39 (m, 6H); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 474.1.

Приклад 26. {цис-3-[4-[4-фтор-3-(трифторметокси)бензоїл]піперазин-1-іл]-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

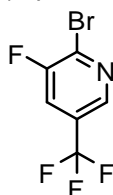


До суміші 4-фтор-3-(трифторметокси)бензойної кислоти (17,0 мг, 0,0761 ммоль, JRD Fluorochem), N, N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронія гексафторфосфату (23,2 мг, 0,0609 ммоль) й триетиламіну (42,4 мкл, 0,304 ммоль) у тетрагідрофурані (0,50 мл), яку  
 5 попередньо перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, додали {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокс]метил}-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (25 мг, 0,051 ммоль, отриманий так, як у Прикладі 1а). Суміш перемішували протягом однієї години й розбавили етилацетатом і водою. Суміш  
 10 струснули й розділили шари. Органічний шар промили водою, 0,1 н NaOH і насиченим розчином NaCl, висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. Залишок розчинили в суміші 1:1 ДХМ:ТФК і перемішували протягом 1 години. Розчинники вилучили in vacuo, а залишок розчинили в 1 мл метанолу й 0,2 мл етилендіаміну. Цей розчин перемішували протягом однієї години. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом  
 15 H<sub>2</sub>O/MeCN, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,012 г, 42 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, d<sub>6</sub>-дмсо): δ 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.51 (ddd, 1H), 7.05 (d, 1H), 3.61 (br, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.95 (tt, 1H), 2.70-2.54 (m, 4H), 2.42-2.22 (m, 4H); РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 569.3.

Приклад 27. {цис-3-(4-{[3-фтор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил  
 20



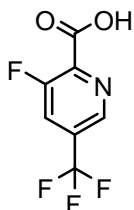
Етап 1. 2-бром-3-фтор-5-(трифторметил)піридин



Суміш 3-фтор-5-(трифторметил)піридин-2-олу (1,0 г, 5,5 ммоль, Matrix) й трибромида фосфору (1,6 г, 5,5 ммоль) в N, N-диметилформаміді (2,9 мл, 38 ммоль) нагрівали до 130 °C протягом 70 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури суміш вилили в суміш льоду й розчину бікарбонату натрію (кінцевий pH=8). Продукт екстрагували діетиловим ефіром.

5 Екстракт промили водою (двічі), потім насиченим сольовим розчином, висушили й вилучили розчинник in vacuo. У результаті флеш-хроматографії, елюючи градієнтом 0-10 % етилацетату в гексанах, одержали продукт у вигляді безбарвної маслянистої речовини (0,59 г, 44 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.53-8.50 (m, 1H), 7.66 (dd, 1H).

Етап 2. 3-фтор-5-(трифторметил)піридин-2-карбонова кислота

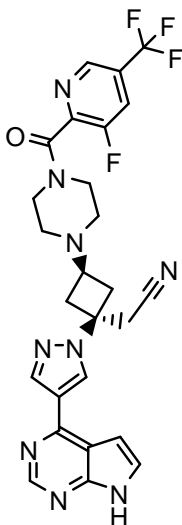


10 2,5 M н-бутиллітій у гексані (1,1 мл, 2,7 ммоль) додали до толуолу (3,0 мл, 29 ммоль) при -75 °C. Додали розчин 2-бром-3-фтор-5-(трифторметил)піридину (0,59 г, 2,4 ммоль, з Етапу 1) у толуолі (0,50 мл). Через одну година при -75 °C через розчин продували газоподібний CO<sub>2</sub> (отриманий випаром сухого льоду в окремій колбі, що й направляється в реакційну колбу, під

15 поверхню роздягнула, через канюлю) при -75 °C протягом 15 хвилин і продовжували в міру нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури. Розчинник випарили. Залишок змішали з 4 мл води, і цю водну суміш промили ефіром (2×2 мл), а ці екстракти відкинули. Водну частину потім підкислили до pH 1 додаванням концентрованої HCl. Отриманий ясно-жовтий осад зібрали фільтрацією (0,30 г, 59 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.78 (s, 1H), 7.93 (d, 1H); PХМС (M+H)<sup>+</sup>: 210.1.

20

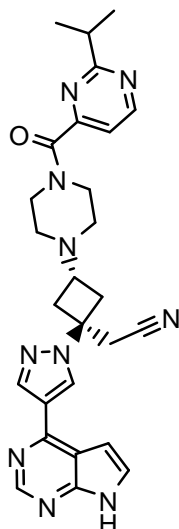
Етап 3. {цис-3-(4-{[3-фтор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



25 3-Фтор-5-(трифторметил)піридин-2-карбонову кислоту (16 мг, 0,076 ммоль) і { цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (25 мг, 0,051 ммоль, отриманий так, як описано в Прикладі 1a) зв'язали, зняли захист і очистили у відповідності зі способом Прикладу 26 для одержання продукту у вигляді вільної основи (13 мг, 46 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, d<sub>6</sub>-дмсо): δ 12.06 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.74-3.63 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 2.97 (tt, 1H), 2.70-2.54 (m, 4H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 2H); PХМС (M+H)<sup>+</sup>: 554.2.

30

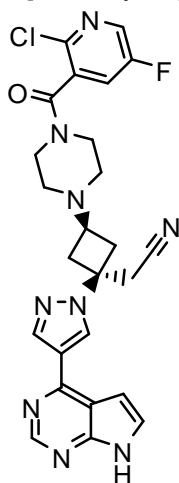
Приклад 24b. {транс-3-{4-{[2-ізопропилпіримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Дотримувалися способу Етапу 3 Прикладу 21а, використовуючи 2-ізопропилпіримідин-4-карбовову кислоту (0,010 г, 0,061 ммоль, ChemBridge) й {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-

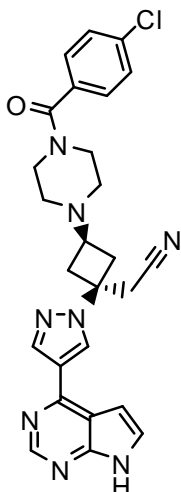
іл]циклобутил}ацетонітрил (0,020 г, 0,040 ммоль, отриманий по способу Прикладу 1b, Етап 1), для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,008 г, 40 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $d_6$ -дмсо):  $\delta$  12.13 (br s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.15 (септ, 1H), 3.07-2.96 (m, 2H), 2.84 (tt, 1H), 2.46-2.29 (m, 6H); РХМС (M+H) $^+$ : 511.4.

Приклад 9а. {цис-3-{4-[(2-хлор-5-фторпіридин-3-іл)карбонил]піперазин-1-іл}-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



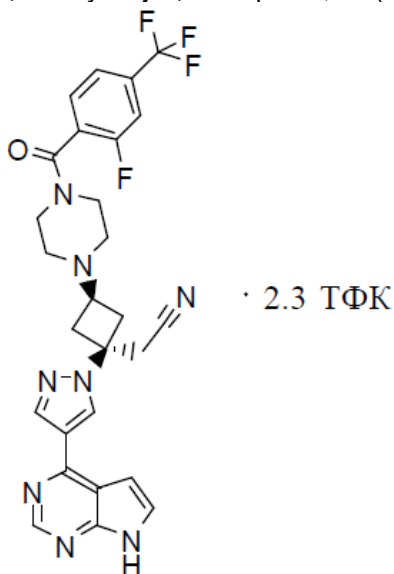
Суміш 2-хлор-5-фторнікотинової кислоти (0,027 г, 0,15 ммоль, Matrix), триетиламіну (0,041 г, 0,40 ммоль) й N, N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронія гексафторфосфату (0,046 г, 0,12 ммоль, Aldrich) у тетрагідрофурані (0,6 мл) перемішували протягом 10 хвилин, потім додали {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,050 г, 0,10 ммоль, отриманий так, як у Прикладі 1а) у тетрагідрофурані (0,6 мл). Розчинник вилучили in vacuo, залишок перемішували в розчині 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1 години, випарили, а потім перемішували з 0,2 мл етилендіаміну в метанолі до завершення зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (C18, елюючи градієнтом  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ , що містять 0,15 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (22 мг, 42 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $d_6$ -дмсо):  $\delta$  12.12 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.77-3.52 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.96 (tt, 1H), 2.75-2.56 (m, 4H), 2.48-2.21 (m, 4H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 MHz,  $d_6$ -дмсо):  $\delta$  -128.61 (d, 1H); РХМС (M+H) $^+$ : 520.1/522.1.

Приклад 28. {цис-3-{4-[4-хлорбензоїл]піперазин-1-іл}-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



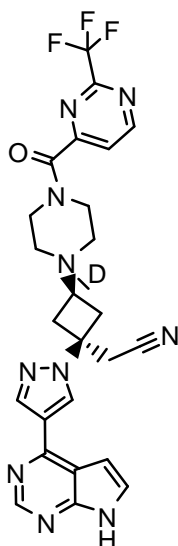
Дотримувалися способу Прикладу 8b, використовуючи {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (25 мг, 0,051 ммоль, із Прикладу 1a, Етап 9) і хлорид 4-хлорбензойної кислоти (17,8 мг, 0,101 ммоль), для одержання продукту у вигляді вільного основи (15 мг, 59 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -дмсо):  $\delta$  12.13 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 3.61 (br, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.36-3.23 (br, 2H), 2.95 (tt, 1H), 2.70-2.53 (m, 4H), 2.45-2.20 (m, 4H); РХМС ( $M+H$ ) $^+$ : 501.2/503.2.

Приклад 29. {цис-3-{4-[2-фтор-4-(трифторметил)бензоїл]піперазин-1-іл}-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил 2,3 х (трифторацетатна) сіль

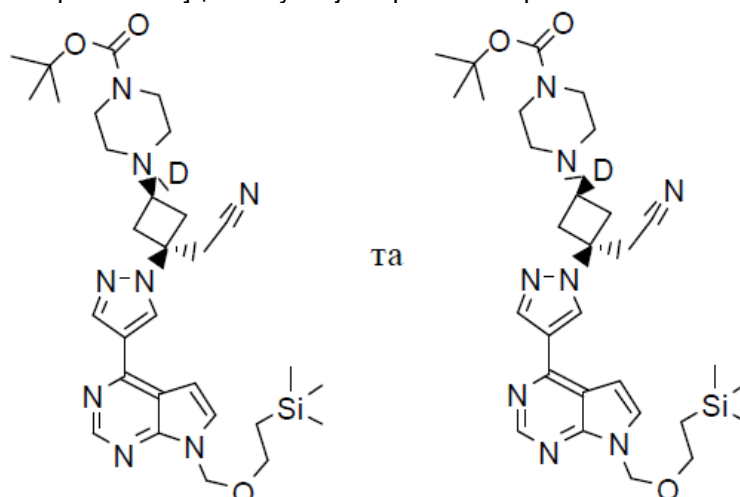


До розчину {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,033 г, 0,067 ммоль, отриманого так, як у Прикладі 1a) і триетиламіну (0,0373 мл, 0,268 ммоль) в ацетонітрилі (0,5 мл) додали фтор-4-(трифторметил)бензоїлхлорид (0,018 г, 0,080 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш розділили між 1 н NaOH і етилацетатом. Органічний шар висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. З неочищеного продукту зняли захист перемішуванням з розчином 1:1 ДХМ/ ТФК протягом 1 години, потім випарили й перемішували з надлишком етилендіаміну в метанолі до повного зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ , що містять 0,1 % ТФК). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді 2,3 х солі ТФК.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -дмсо):  $\delta$  12.35 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 3.91-2.73 (br m, 15H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $d_6$ -дмсо):  $\delta$  -61.77 (s, 3F), -74.60 (s, 6.9 F), -113.98 (br s, 1F); РХМС ( $M+H$ ) $^+$ : 553.2.

Приклад 30. [цис-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-(4-{[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)циклобутил]ацетонітрил-d1



Етап 1. трет-бутил 4-{цис-3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-карбоксилат-d1 й трет-бутил 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-карбоксилат-d1

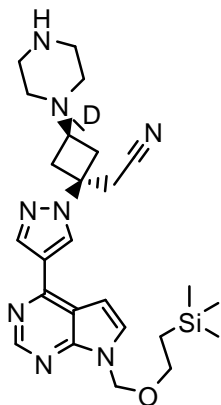


Натрію ціано(тригідридо)борат(1-)-d3 (0,02 г, 0,2 ммоль, Aldrich) і дихлорид цинку (0,02 г, 0,1 ммоль) попередньо змішали в невеликій кількості метанолу й перемішували протягом 2 годин. {3-оксо-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,100 г, 0,237 ммоль, Приклад 1а, Етап 7) й трет-бутил піперазин-1-карбоксилат (0,0882 г, 0,473 ммоль) змішали в метанолі (4 мл, 100 ммоль) і перемішували протягом 15 хвилин для розчинення. Потім додали суміш натрію ціано(тригідридо)бората(1-)-d3 і дихлориду цинку. Реакцію продовжували протягом 4 годин. Метанол вилучили in vacuo. Залишок відновили в етилацетаті, і промили цей розчин насиченим розчином бікарбонату натрію. Водний лужний розчин екстрагували додатковими п'ятьма порціями етилацетату, які об'єднали з вихідним органічним шаром. Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. Цис і транс ізомери розділили хіральною ВЕРХ (Chiralcel OJ-H, 20 × 250 мм, упакування 5 мкм, 30 % EtOH / 70 % гексанів при швидкості потоку 12 мл/хв). Пік 1, цис-: час утримання 10,58 хвилин, 55 мг (39 %). Пік 2, транс-: час утримання 14,95 хвилин, 51 мг (36 %).

<sup>1</sup>H ЯМР пик 1, цис, (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.83 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.53 (dd, 2H), 3.45-3.38 (m, 4H), 3.12 (s, 2H), 2.78 (d, 2H), 2.67 (d, 2H), 2.35-2.26 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 0.91 (dd, 2H), -0.07 (s, 9H); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 594.1.

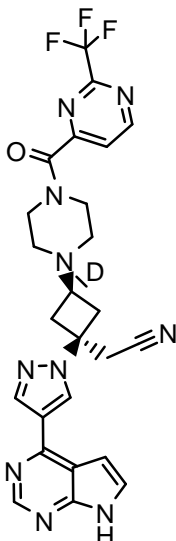
<sup>1</sup>H ЯМР пик 2, транс, (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.84 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.54 (dd, 2H), 3.50-3.43 (m, 4H), 3.21 (s, 2H), 3.02 (d, 2H), 2.51 (d, 2H), 2.40-2.31 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 0.91 (dd, 2H), -0.07 (s, 9H); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 594.0.

Етап 2. {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил-d1



До розчину трет-бутил 4-{цис-3-(цианометил)-3-[4-(7-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-карбоксилату-*d*1 (0,083 г, 0,14 ммоль, Пік 1, отриманий по способу Етапу 1) в 1, 4-диоксані (5 мл) додали 4,0 М хлороводень в воді (0,7 мл, 3 ммоль) і перемішували реакційну суміш для зняття захисту протягом двох ночей. Потім реакційну суміш вилили в досить насичений розчин бікарбонату натрію, щоб підлучити суміш, і екстрагували її етилацетатом три рази. Об'єднані екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували для одержання продукту, який використовували без додаткового очищення (0,07 г, 100 %). РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 494.0.

Етап 3 Прикладу 30. [цис-1-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-(4-{2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбонил)піперазин-1-іл]циклобутил]ацетонітрил-*d*1



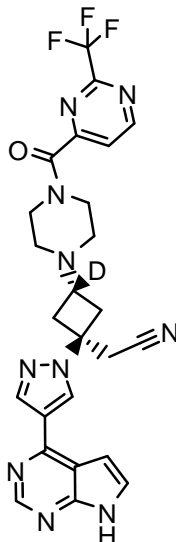
Суміш 2-(трифторметил)піримідин-4-карбонілової кислоти (0,049 г, 0,25 ммоль, отриманої гідролізом ефіру, придбаного в компанії Apollo, як описано в WO2006/067445), N, N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронія гексафторфосфату (0,085 г, 0,22 ммоль, Aldrich) і триетиламіну (0,10 мл, 0,75 ммоль) у тетрагідрофурані (1 мл) попередньо перемішували протягом 5 хвилин, потім додали {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил-*d*1 (0,07 г, 0,15 ммоль, з Етапу 2) у тетрагідрофурані (4 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. ТГФ вилучили *in vacuo*, а залишок розділили між насиченим розчином бікарбонату натрію й етилацетатом. Шари розділили, а водну частину екстрагували двома додатковими порціями етилацетату. Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. Для очищення SEM-захисної проміжної сполуки використовували флеш-хроматографію, елюючи градієнтом 0-10 % MeOH у ДХМ. Цей продукт перемішували із трифтороцтовою кислотою (2 мл) у метиленхлориді (2 мл) протягом 2 годин. Розчинники вилучили *in vacuo*. Залишок відновили в метанолі (4 мл) і додали етилендіамін (0,2 мл, 3 ммоль). Другий етап зняття захисту продовжували протягом ночі. З реакційної суміші виділили продукт, розділивши її між водою й етилацетатом, а водну частину екстрагували етилацетатом, загалом, три рази. Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (C18, елюючи градієнтом H<sub>2</sub>O/MeCN, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH).



Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,010 г, 12 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  9.13 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.82 (dd, 2H), 3.53 (dd, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.81 (dd, 2H), 2.69 (dd, 2H), 2.57 (dd, 2H), 2.49 (dd, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  -72.46 (s, 3F); РХМС (М+Н) $^+$ : 537.8.

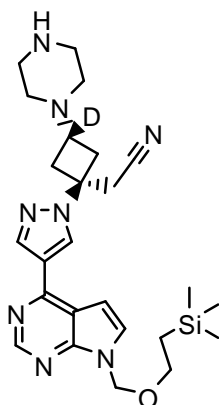
5

Приклад 31. [транс-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-(4-{[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)циклобутил]ацетонітрил-d1



Етап 1. {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил]ацетонітрил-d1

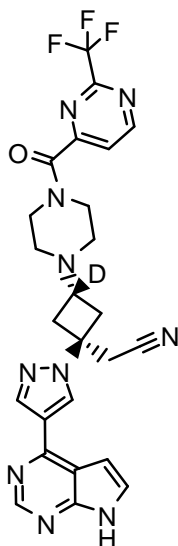
10



Дотримувалися способу Прикладу 30, Етап 2, використовуючи Пік 2, отриманий у Прикладі 30, Етап 1: трет-бутил 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-карбоксилат-d1 (0,076 г, 0,13 ммоль), для одержання транс-продукту, який використовували без додаткового очищення (47 мг, 74 %). РХМС (М+Н) $^+$ : 494.0.

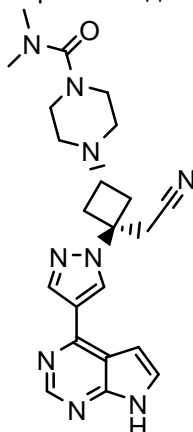
15

Етап 2. [транс-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-(4-{[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)циклобутил]ацетонітрил-d1



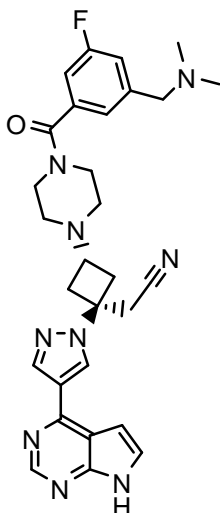
Продукт Етапу 1, {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил-d1 (0,047 г, 0,095 ммоль), зв'язали з 2-(трифторметил)піримідин-4-карбоною кислотою (0,046 г, 0,24 ммоль, отриманої гідролізом ефіру, придбаного в компанії Apollo, як описано в WO2006/067445) по способу Прикладу 30, Етап 3 (10 мг, 20 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9.13 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.94-3.79 (m, 2H), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.07 (d, 2H), 2.64-2.43 (m, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ -72.45 (s, 3F); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 537.8.

Приклад 32. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}-N, N-диметилпіперазин-1-карбоксамід

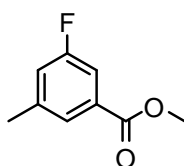


{транс-3-Піперазин-1-іл-1-[4-(7-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,030 г, 0,061 ммоль, із Прикладу 1b, Етап 1) розчинили в ацетонітрилі (1 мл) і метиленхлориді (0,5 мл). Додали N, N-діізопропілетиламін (0,10 мл, 0,57 ммоль), а потім N, N-диметилкарбамойлхлорид (25 мкл, 0,27 ммоль, Aldrich). Після продовження реакції протягом 1,5 годин розчинник вилучили in vacuo. Неочищений продукт перемішували із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 2 годин, потім випарили й перемішували з надлишком етилендіаміну (0,2 мл) у метанолі до завершення зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючі градієнтом H<sub>2</sub>O/MeCN, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,012 г, 45 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, d<sub>6</sub>-дмсо): δ 12.10 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.16-3.07 (m, 4H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.78 (tt, 1H), 2.71 (s, 6H), 2.40-2.24 (m, 6H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 434.2.

Приклад 33. {транс-3-(4-{3-[(диметиламіно)метил]-5-фторбензоїл}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

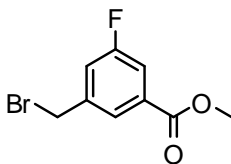


Етап 1. метил 3-фтор-5-метилбензоат



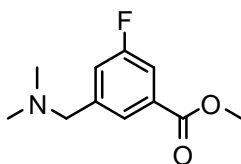
До розчину 3-фтор-5-метилбензойної кислоти (1,50 г, 9,73 ммоль, Oakwood) в ацетоні (40 мл) додали карбонат калію (1,34 г, 9,73 ммоль), а потім метилйодид (0,73 мл, 12 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 65 °С протягом 1 години, нагрівання припинили й перемішували протягом ночі, потім нагрівання відновили при тій же температурі ще на 2 години. Додали додаткову кількість метилйодиду (0,5 мл, 8 ммоль) і продовжували нагрівання протягом 6 годин. Тверді речовини вилучили фільтрацією, а ацетон вилучили *in vacuo*. Залишок розділили між 1 н NaOH і етилацетатом. Водну частину екстрагували додатковими двома порціями етилацетату. Об'єднані екстракти промили насиченим сольовим розчином, потім висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. Продукт, отриманий таким чином, використовували без додаткового очищення (1,64 г, 100 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.66-7.63 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

Етап 2. метил 3-(бромметил)-5-фторбензоат



До розчину метил 3-фтор-5-метилбензоату (1,64 г, 9,75 ммоль, з Етапа 1) й N-бромсукцинімід (2,05 г, 11,5 ммоль) у чотирьоххлористому вуглеці (20 мл) додали перекис бензоїлу (0,1 г, 0,6 ммоль) і нагрівали суміш із дефлегматором протягом чотирьох годин. Потім реакційну суміш остудили до кімнатної температури, відфільтрували й розбавили ДХМ. Розчин послідовно промили тиосульфатом натрію, 1 н NaOH, водою й насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. У результаті флеш-хроматографії, елюючи градієнтом 0-20 % етилацетату в гексанах, одержали частково очищений продукт. Самі чисті фракції використовували для заміщення аміном на Етапі 3. <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.87-7.85 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

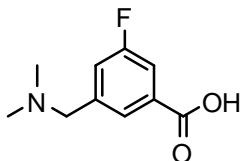
Етап 3. метил 3-[(диметиламіно)метил]-5-фторбензоат



До розчину 2,0 М диметиламіну в ТГФ (3,24 мл, 6,48 ммоль) додали метиленхлорид (2 мл) й метил 3-(бромметил)-5-фторбензоат (0,200 г, 0,810 ммоль, з Етапу 2). Реакційну суміш нагрівали в закритій реакційній колбі на масляній лазні, підтримуючи температуру 60 °С протягом 2 годин. Розчинник і надлишок реагенту вилучили *in vacuo*, а залишок піддали флеш-

хроматографії, елюючи градієнтом 0-20 % MeOH у ДХМ, що містить деяка кількість  $\text{NH}_4\text{OH}$  (50 мг, 29 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.80-7.77 (m, 1H), 7.62 (ddd, 1H), 7.29 (ddd, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.29 (s, 6H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -113.10 (t, 1F); РХМС ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 212.1.

Етап 4. 3-[(диметиламіно)метил]-5-фторбензойна кислота

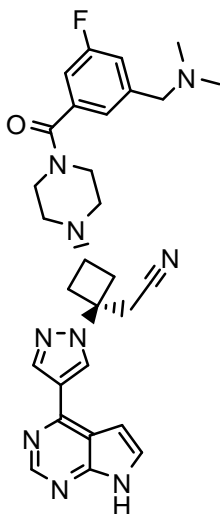


5

Метил 3-[(диметиламіно)метил]-5-фторбензоат (0,040 г, 0,19 ммоль, з Етапу 3) розчинили в тетрагідрофурані (3 мл) і додали літію гідроксид моногідрат (0,0954 г, 2,27 ммоль), розчинений у воді (1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин. Неочищену реакційну суміш очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ , що містять 0,15 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Елюент, що містить задану масу, випарили за допомогою ротаційного випару для одержання продукту (22 мг, 59 %), який прямо використовували на Етапі 5. РХМС ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 198.1.

10

Етап 5. {транс-3-(4-{3-[(диметиламіно)метил]-5-фторбензоїл}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



15

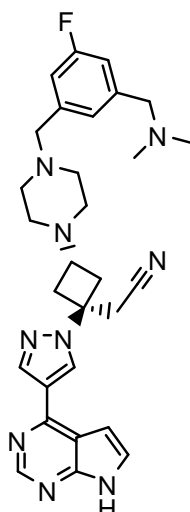
До суміші 3-[(диметиламіно)метил]-5-фторбензойної кислоти (0,018 г, 0,091 ммоль, з Етапу 4) в N, N-диметилформаміді (1,5 мл, 19 ммоль) і триетиламіні (0,06 мл, 0,4 ммоль) додали N, N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронія гексафторфосфат (0,028 г, 0,073 ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додали {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-

20

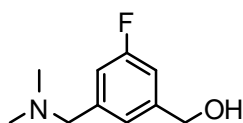
іл]циклобутил}ацетонітрил (0,030 г, 0,061 ммоль, із Прикладу 1b, Етап 1) у тетрагідрофурані (1,5 мл, 18 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 3 годин. Додали насичений розчин бікарбонату натрію й екстрагували продукт трьома порціями етилацетату. Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. Залишок перемішували із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1 години, випарили, а потім перемішували з 0,2 мл етилендіаміну в метанолі до завершення зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ , що містять 0,15 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Елюент, що містить задану масу, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (15 мг, 45 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.69 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (ddd, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.87-3.72 (br s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.52-3.43 (br s, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H) 2.95 (tt, 1H), 2.55-2.34 (m, 6H), 2.24 (s, 6H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 MHz,  $\text{d}_6$ -дмсо):  $\delta$  -113.45 (dd, 1F); РХМС ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 542.3.

30

Приклад 34. {транс-3-(4-{3-[(диметиламіно)метил]-5-фторбензил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

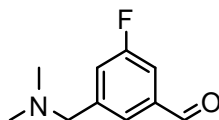


Етап 1. {3-[(диметиламіно)метил]-5-фторфеніл}метанол



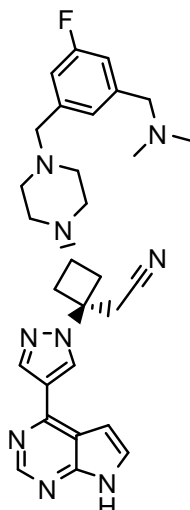
До розчину метил 3-[(диметиламіно)метил]-5-фторбензоату (0,14 г, 0,66 ммоль, Приклад 33, 5  
Етап 3) в ефірі (4 мл) при 0 °C на крижаній лазні по краплях додали 1,0 М тетрагідроалюмінат літію в ТГФ (1,32 мл, 1,32 ммоль). Реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури й перемішували протягом 1,5 годин. Реакційну суміш повторно остудили на крижаній лазні й додали метанол, а потім 1 н NaOH, щоб погасити реакцію. Продукт екстрагували з реакційної суміші трьома порціями етилацетату. Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували для одержання продукту, який використовували без додаткового очищення (0,100 г, 82 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.13-6.94 (m, 3H), 4.59 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.24 (s, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ -116.41 (t, 1F); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 184.0.

Етап 2. 3-[(диметиламіно)метил]-5-фторбензальдегід



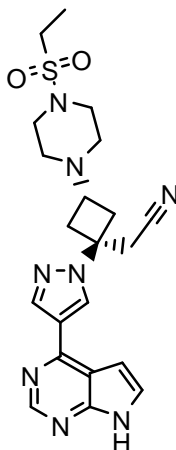
До розчину {3-[(диметиламіно)метил]-5-фторфеніл}метанолу (0,100 г, 0,546 ммоль, з Етапу 1) у хлороформі (3 мл) додали оксид марганцю (IV) (0,145 г, 1,42 ммоль) і нагрівали суміш на масляній лазні, підтримуючи температуру 80 °C протягом 7 годин. Реакційну суміш відфільтрували, рясно промили CHCl<sub>3</sub> і вилучили розчинник з фільтрату in vacuo. Продукт реакції, що містить приблизно 50 % альдегіду й 50 % спирту, що не прореагував, використовували без додаткового очищення на Етапі 3. <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.99 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.67 (ddd, 1H), 7.52 (ddd, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.84 (s, 6H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 182.0.

Етап 3. {транс-3-(4-{3-[(диметиламіно)метил]-5-фторбензил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



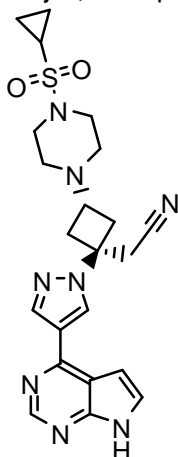
Розчин {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-  
d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,030 г, 0,061 ммоль, Приклад 1b,  
Етап 1) і 3-[(диметиламіно)метил]-5-фторбензальдегіду (0,022 г, 0,12 ммоль, з Етапу 2) у  
5 метиленхлориді (1 мл, 20 ммоль) обробили триацетоксиборгідридом натрію (0,0645 г, 0,304  
ммоль) і перемішували протягом ночі. Розчинник вилучили *in vacuo*. SEM-захищена проміжна  
сполука відновили в метанолі й очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючі градієнтом  
H<sub>2</sub>O/MeCN, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Елюент, що містить задану масу, піддали ротаційному  
10 випару для видалення розчинника. Щоб зняти захист, продукт перемішували із сумішшю 1:1  
ТФК:ДХМ протягом 1 години, випарили, а потім перемішували з 0,2 мл етилендіаміну в метанолі  
протягом 30 хвилин. Продукт зі знятим захистом очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18,  
елюючі градієнтом H<sub>2</sub>O/MeCN, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Елюент, що містить задану масу,  
заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (8 мг, 20 %). <sup>1</sup>H  
15 ЯМР (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.69 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.02  
(ddd, 1H), 6.98 (ddd, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.08-3.01 (m, 2H), 2.93  
(tt, 1H), 2.61-2.40 (m, 10H), 2.23 (s, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 MHz, d<sub>6</sub>-дмсо): δ -115.07 (t, 1F); PXMC  
(M+H)<sup>+</sup>: 528.3.

Приклад 35. {транс-3-[4-(етилсульфоніл)піперазин-1-іл]-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-  
1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



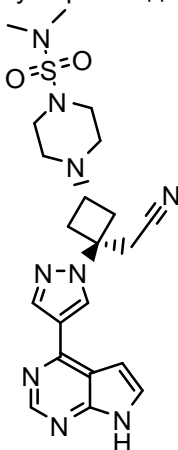
20 {транс-3-Піперазин-1-іл-1-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-  
4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (30,0 мг, 0,061 ммоль, отриманий так, як у  
Прикладі 1b, Етап 1) розчинили в метиленхлориді (0,50 мл), потім додали триетиламін (17 мкл,  
0,12 ммоль) і етансульфонілхлорид (7,5 мкл, 0,079 ммоль). Реакційну суміш перемішували  
25 протягом 1 години й концентрували суміш. Залишок перемішували в суміші 1:1 ТФК/ДХМ  
протягом 1 години, потім концентрували, розчинили в 1 мл метанолу й додали 0,2 мл  
етилендіаміну. У результаті очищення препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючі градієнтом  
MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) з наступною ліофілізацією одержали продукт у вигляді  
30 вільної основи (15 мг, 54 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, d<sub>6</sub>-дмсо): δ 12.10 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s,  
1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.23-3.16 (m, 4H), 3.06 (q, 2H), 3.06-2.96  
(m, 2H), 2.84 (tt, 1H), 2.43-2.29 (m, 6H), 1.21 (t, 3H); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 455.3.

Приклад 36. {транс-3-[4-(циклопропилсульфонил)піперазин-1-іл]-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



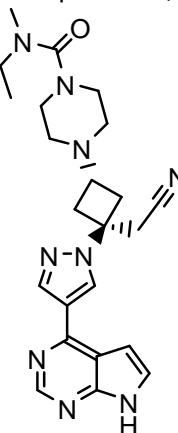
5 Сполуку одержали так, як у Прикладі 35, використовуючи циклопропансульфонилхлорид (8,1 мкл, 0,079 ммоль). (10,2 мг, 36 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, d<sub>6</sub>-дмсо): δ 12.12 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.26-3.16 (m, 4H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.84 (tt, 1H), 2.61 (tt, 1H), 2.44-2.30 (m, 6H), 1.03-0.88 (m, 4H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 467.1.

Приклад 37. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}-N, N-диметилпіперазин-1-сульфонамід



10 Сполуку одержали так, як у Прикладі 35, використовуючи диметилсульфамоилхлорид (8,5 мкл, 0,079 ммоль). (13 мг, 45 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, d<sub>6</sub>-дмсо): δ 12.12 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.21-3.15 (m, 4H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.83 (tt, 1H), 2.76 (s, 6H), 2.40-2.29 (m, 6H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 470.0.

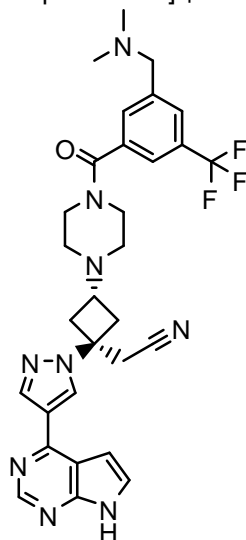
15 Приклад 38. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}-N-етил-N-метилпіперазин-1-карбоксамід



20 {транс-3-Піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,030 г, 0,061 ммоль, отриманий так, як у Прикладі 1b, Етап 1) розчинили в метиленхлориді (0,50 мл) і додали триетиламін (0,0339 мл,

0,244 ммоль) і хлорид етил(метил)карбамінової кислоти (14,8 мг, 0,122 ммоль, Toronto Research Chemicals). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин і вилучили розчинник *in vacuo*. Залишок перемішували із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1 години, потім випарили й перемішували з 0,2 мл етилендіаміну в метанолі до повного зняття захисту. У результаті очищення препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючі градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH), з наступною ліофілізацією одержали продукт у вигляді вільної основи (15,4 мг, 56 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, d<sub>6</sub>-дмсо): δ 12.08 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.14-3.05 (m, 6H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.78 (tt, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.40-2.25 (m, 6H), 1.03 (t, 3H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 448.2.

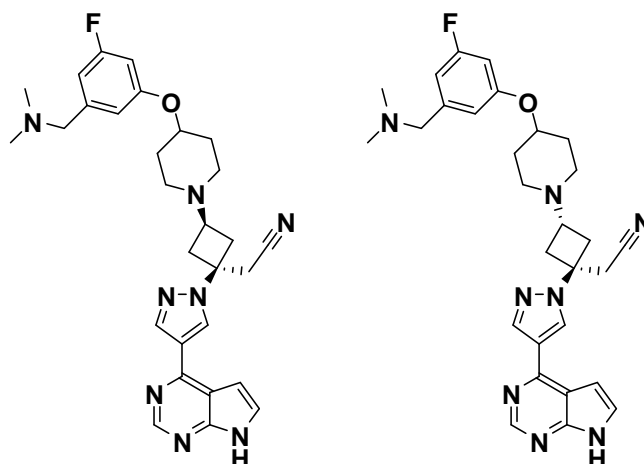
Приклад 39. {транс-3-{4-[3-[(диметиламіно)метил]-5-(трифторметил)бензоїл]піперазин-1-іл}-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Літію 3-[(диметиламіно)метил]-5-(трифторметил)бензоат (23,1 мг, 0,0913 ммоль, US 2010/197924) розчинили в тетрагідрофурані (0,67 мл), додали триетиламін (33,9 мкл, 0,244 ммоль) і N, N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронія гексафторфосфат (32,4 мг, 0,0852 ммоль) і, після перемішування протягом 15 хвилин додали {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (30,0 мг, 0,0609 ммоль, отриманий так, як у Прикладі 1b, Етап 1). Реакція тривала протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавили етилацетатом і водою, струснули й розділили шари. Органічний шар промили водою, 0,1 н NaOH і насиченим розчином NaCl, висушили над сульфатом натрію й концентрували. Залишок розчинили в суміші 1:1 ДХМ:ТФК, перемішували протягом 1 години й вилучили розчинники *in vacuo*. Залишок розчинили в 1 мл метанолу, і додали 0,2 мл етилендіаміну. Реакційну суміш перемішували до повного зняття захисту. У результаті очищення препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючі градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) з наступною ліофілізацією одержали продукт у вигляді вільної основи (20 мг, 56 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, d<sub>6</sub>-дмсо): δ 12.08 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.67 (br s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.40-3.27 (m, 4H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.84 (tt, 1H), 2.46-2.23 (m, 6H), 2.15 (s, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, d<sub>6</sub>-дмсо): δ -61.48 (s, 3F); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 592.3.

Приклад 40. {цис-3-(4-{3-[(диметиламіно)метил]-5-фторфенокси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил; й {транс-3-(4-{3-[(диметиламіно)метил]-5-фторфенокси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил





Етап 1. (3-{[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси}циклобутиліден)ацетонітрил

ДО 1,0 М розчину трет-бутоксиду калію в тетрагідрофурани (5,95 мл, 5,95 ммоль) при 0 °С додали диетил ціанометилфосфонат (1,05 г, 5,95 ммоль). Баню забрали, а реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури протягом 1 години. Реакційну суміш остудили до 0 °С і додали розчин 3-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]циклобутанону (1,95 г, 6,01 ммоль) у ТГФ (10 мл). Завершивши додавання, лазню забрали, а реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури й перемішували протягом ночі. Реакційний розчин розбавили водою й етилацетатом. Водний шар екстрагували етилацетатом три рази. Об'єднані екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. Неочищений продукт очистили на силікагелевому стовпчику для одержання заданого продукту (2,07 г, 90 %) у вигляді маслянистої речовини. РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 348.2.

Етап 2. {3-{трет-бутил(дифеніл)силіл}окси}-1-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

До розчину (3-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]циклобутиліден)ацетонітрилу (1,859 г, 4,065 ммоль) і 4-(1H-піразол-4-іл)-7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідину (1,28 г, 4,06 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додали 1,8-діазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,61 мл, 4,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Розчинник вилучили *in vacuo*. Неочищений продукт очистили на силікагелевому стовпчику для одержання продукту (2,7 г, 79 %) у вигляді маслянистої речовини. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 663.3.

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

До {3-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]-1-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил]ацетонітрилу (2,85 г, 4,30 ммоль) в етанолі (120 мл) додали 5,0 М розчин гідроксида натрію у воді (29 мл, 150 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин і розбавили водою. Етанол вилучили під зниженим тиском. Водний шар екстрагували етилацетатом три рази. Об'єднані органічні розчини промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували й концентрували. Неочищений продукт очистили на силікагелевому стовпчику, елюючи градієнтом 0-10 % MeOH/ДХМ для одержання продукту (1,62 г, 88 %) у вигляді бруднувато-білої пінистої речовини. РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 425.2.

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

До розчину {3-гідрокси-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (1,62 г, 3,82 ммоль) у ДХМ (50 мл) при 0 °С додали періодинан Десс-Мартіна (2,1 г, 5,0 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин, реакційний розчин розбавили ефіром і насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>. Водний шар екстрагували етилацетатом три рази. Об'єднані екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. Неочищений продукт використовували на наступному етапі без очищення. РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 423.2.

Етап 5. трет-бутил 4-(3-бром-5-фторфенокси)піперидин-1-карбоксилат

До суміші трифенілфосфіну (1,75 г, 6,66 ммоль) і 5-фторфенолу (795 мг, 4,16 ммоль) і трет-бутил 4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (922 мг, 4,58 ммоль) у ТГФ (20 мл) додали ди-трет-бутил азодикарбоксилат (1,53 г, 6,66 ммоль) (DBAD) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник вилучили, а залишок розчинили в метанолі й очистили препаративною ВЕРХ (стовпчик С18, елюючі градієнтом АСН/Н<sub>2</sub>О, що містять 0.15 %

$\text{NH}_4\text{OH}$ ) для одержання заданого продукту (1,09 г, 70 %). РХМС ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>: 396.0, 398.0.

Етап 6. трет-бутил 4-{3-[(диметиламіно)метил]-5-фторфенокси}піперидин-1-карбоксилат

У пробірку для мікрохвильових реакцій додали трет-бутил 4-(3-бром-5-фторфенокси)піперидин-1-карбоксилат (215 мг, 0,574 ммоль), карбонат цезію (562 мг, 1,72 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-тріізопропилбифеніл-2-іл)фосфін (130 мг, 0,27 ммоль), калію [(диметиламіно)метил](трифтор)борат(1-) (114 мг, 0,689 ммоль), ацетат палладію (30,7 мг, 0,137 ммоль) і 5,05 М розчин води в ТГФ (3,5 мл). Пробірку закрили, вакуумували й заповнили  $\text{N}_2$  (3×). Потім закриту пробірку нагрівали при 80 °С протягом 20 годин. Реакційну суміш розбавили водою й етилацетатом. Водний шар один раз екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні розчини промили насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували й концентрували. Неочищений продукт очистили препаративною ВЕРХ (стовпчик С18, елюючи градієнтом  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ , що містять 0,1 % ТФК) для одержання заданого продукту (180 мг, 89 %). РХМС ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 353.2.

Етап 7. 1-[3-фтор-5-(піперидин-4-ілокси)феніл]-N, N-диметилметанамина дигідрохлорид

До розчину трет-бутил 4-{3-[(диметиламіно)метил]-5-фторфенокси}піперидин-1-карбоксилату (180 мг, 0,51 ммоль) у ДХМ (2,4 мл) додали 4,0 М хлороводень у диоксані (1,0 мл, 4,1 ммоль). Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Розчинник вилучили для одержання заданого продукту у вигляді твердої білої речовини (145 мг, 87 %). РХМС ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 253.1.

Етап 8. {цис-3-(4-{3-[(диметиламіно)метил]-5-фторфенокси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил; й {транс-3-(4-{3-[(диметиламіно)метил]-5-фторфенокси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

До розчину дихлориду цинку (14,8 мг, 0,109 ммоль) у метанолі (2 мл) додали цианоборгідрид натрію (13,7 мг, 0,218 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин у реакційну пробірку додали розчин {3-оксо-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (91,9 мг, 0,217 ммоль) й 1-[3-фтор-5-(піперидин-4-ілокси)феніл]-N, N-диметилметанамина (78 мг, 0,31 ммоль) в метанолі (0,50 мл). Отриману суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш розбавили метанолом і очистили препаративною ВЕРХ (стовпчик С18, елюючи градієнтом  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ , що містять 0,15 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), для одержання двох ізомерів.

Ізомер 1 (елюється першим): РХМС ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 659.4.

Ізомер 2 (елюється другим): РХМС ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 659.4.

Етап 9. {цис-3-(4-{3-[(диметиламіно)метил]-5-фторфенокси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил; й {транс-3-(4-{3-[(диметиламіно)метил]-5-фторфенокси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

До розчину {цис-3-(4-{3-[(диметиламіно)метил]-5-фторфенокси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (ізомер 1 з останнього етапу) (23,1 мг, 0,0350 ммоль) у ДХМ (0,5 мл) додали трифтороцтову кислоту (0,5 мл). Реакційний розчин перемішували протягом 1 години. Потім розчинник вилучили, а залишок розчинили в метанолі (1,0 мл) і додали етилендіамін (100 мкл, 1,50 ммоль). Реакційний розчин перемішували протягом 2 годин, розбавили метанолом і очистили препаративною ВЕРХ (стовпчик С18, елюючи градієнтом  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ , що містять 0,15 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) для одержання заданого продукту у вигляді твердої білої речовини.

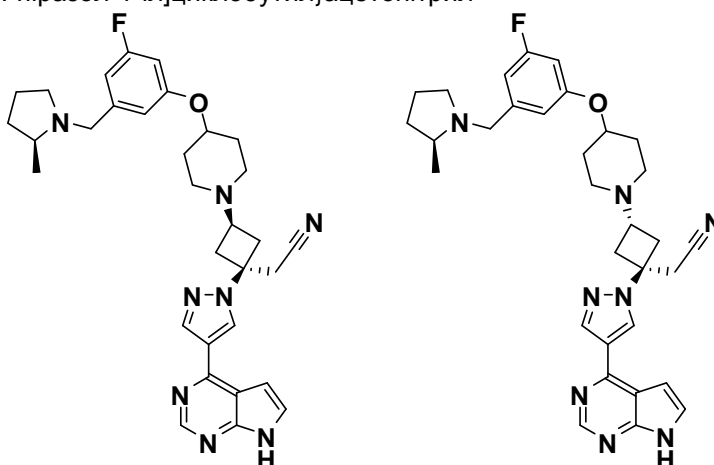
Ізомер 1 (елюється першим):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.67 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.63 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.85-2.66 (m, 6H), 2.36 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.04 (m, 2H), 1.81 (m, 2H); РХМС ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 529.3.

Транс-ізомер одержали в такий же спосіб, використовуючи {транс-3-(4-{3-[(диметиламіно)метил]-5-фторфенокси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (ізомер 2 з останнього етапу) у якості вихідного матеріалу.

Ізомер 2 (елюється другим):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.74 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.63 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.04 (m, 2H), 1.80 (m, 2H); РХМС ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 529.3.

Приклад 41. {цис-3-[4-(3-фтор-5-{(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]метил}фенокси)піперидин-1-іл]-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил; й {транс-3-[4-(3-

фтор-5-[[{(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]метил}фенокси]піперидин-1-іл]-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Етап 1. трет-бутил 4-(3-фтор-5-формилфенокси)піперидин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил 4-(3-бром-5-фторфенокси)піперидин-1-карбоксилату (0,666 г, 1,78 ммоль) у ТГФ (9,0 мл) при -78 °С додали 2,5 М н-бутиллітій у гексані (0,78 мл, 2,0 ммоль). Розчин перемішували при тій же температурі протягом 30 хвилин, потім у реакційну колбу додали N, N-диметилформамід (1,4 мл, 18 ммоль). Реакційний розчин залишили нагріватися до кімнатної температури й перемішували протягом ночі. Реакцію погасили водою, а водний шар двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні розчини промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували й концентрували. Залишок розбавили метанолом і очистили препаративною ВЕРХ (стовпчик С18, елюючи градієнтом АСН/Н<sub>2</sub>О, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>ОН), для одержання заданого продукту у вигляді маслянистої речовини (75 мг, 13 %). РХМС (М+Н-100)<sup>+</sup>: 224.1.

Етап 2. трет-бутил 4-(3-фтор-5-[[{(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]метил}фенокси]піперидин-1-карбоксилату трифторацетат

До суміші (2S)-2-метилпіролідину (30 мкл, 0,30 ммоль) й трет-бутил 4-(3-фтор-5-формилфенокси)піперидин-1-карбоксилату (90,0 мг, 0,278 ммоль) у ДХМ (1,3 мл) додали смоли триацетоксиборгідриду натрію (13 мг, 0,032 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш відфільтрували, промили додатковою кількістю ДХМ і концентрували. Залишок очистили препаративною ВЕРХ (стовпчик С18, елюючи градієнтом ацетонітрилу (АСН)/Н<sub>2</sub>О, що містять 0,1 % трифтороцтової кислоти (ТФК)), для одержання заданого продукту (98 мг, 70 %). РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 393.2.

Етап 3. (3-фтор-5-[[{(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]метил}фенокси]піперидин

Цю сполуку одержали по способу Прикладу 40, Етап 7, використовуючи трет-бутил 4-(3-фтор-5-[[{(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]метил}фенокси]піперидин-1-карбоксилату трифторацетат у якості вихідного матеріалу. РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 293.1.

Етап 4. {цис-3-[4-(3-фтор-5-[[{(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]метил}фенокси]піперидин-1-іл)-1-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил; й {транс-3-[4-(3-фтор-5-[[{(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]метил}фенокси]піперидин-1-іл)-1-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

Ці сполуки одержали по способу Прикладу 40, Етап 8, використовуючи (3-фтор-5-[[{(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]метил}фенокси]піперидин у якості вихідного матеріалу. РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 699.5.

Етап 5. {цис-3-[4-(3-фтор-5-[[{(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]метил}фенокси]піперидин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил; й {транс-3-[4-(3-фтор-5-[[{(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]метил}фенокси]піперидин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

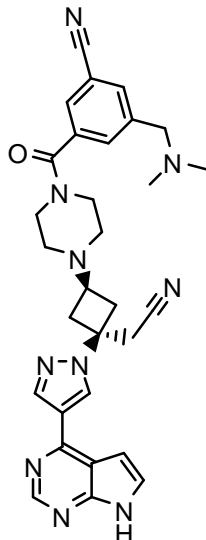
Ці сполуки одержали по способу Прикладу 40, Етап 9, використовуючи {цис-3-[4-(3-фтор-5-[[{(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]метил}фенокси]піперидин-1-іл)-1-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил й {транс-3-[4-(3-фтор-5-[[{(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]метил}фенокси]піперидин-1-іл)-1-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил у якості вихідних матеріалів.

Ізомер 1 (елюється першим): <sup>1</sup>Н ЯМР (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 10.41 (bs, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.34

(s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.20 (s, 2H), 3.09 (d, 1H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.74-2.62 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 2.21 (m, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.92 (m, 3H), 1.66 (m, 4H), 1.38 (m, 1H), 1.09 (d, 3H); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 569.3.

Ізомер 2 (елюється другим): <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 10.18 (bs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.22 (s, 2H), 3.08 (d, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.40 (m, 3H), 2.35-2.08 (m, 4H), 2.04 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.64 (m, 4H), 1.38 (m, 1H), 1.07 (d, 3H); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 569.3.

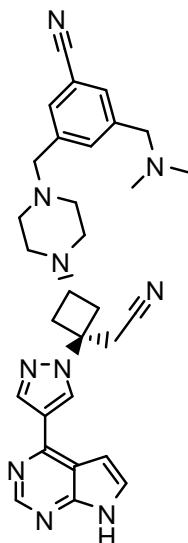
Приклад 42. 3-[(4-{цис-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-іл)карбонил]-5-[(диметиламіно)метил]бензонітрил



Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 136, використовуючи {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (40,0 мг, 0,0812 ммоль, з Етапу 9 Прикладу 1а), для одержання продукту у вигляді вільної основи (12,3 мг, 28 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, дмсо) δ 12.12 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.60 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.63 (br m, 2H), 3.47 (s, 4H), 3.29 (br m, 2H), 2.96 (tt, J=7.5, 7.6 Hz, 1H), 2.68 – 2.52 (m, 4H), 2.40 (br m, 2H), 2.30 (br m, J=5.6 Hz, 2H), 2.15 (s, 6H); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 549.2.

Приклад 43. 3-[(4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-іл)метил]-5-[(диметиламіно)метил]бензонітрил



Етап А. Метил 3-бром-5-[(диметиламіно)метил]бензоат

До розчину метил 3-бром-5-формилбензоату (1,8 г, 7,4 ммоль, отриманому так, як описано в WO 2003/048111, виходячи з диметил 5-бромізофталату (Alfa Aesar)) у метиленхлориді (20 мл) додали розчин 2,0 М диметиламіну в тетрагідрофурані (7,4 мл, 15 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 15 хвилин. Потім додали триацетоксиборгідрид натрію (4,7 г, 22

ммоль) і перемішували отриману суміш протягом ночі. Додали насичений розчин бікарбонату натрію й екстрагували отриману суміш етилацетатом. Органічний екстракт двічі промили водою, один раз насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували для одержання продукту у вигляді ясно-жовтої маслянистої речовини (1,87 г, 93 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 – 8.03 (m, 1H), 7.90 – 7.87 (m, 1H), 7.70 – 7.67 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.24 (s, 6H); РХМС (M+H) $^+$ : 272.0, 274.0.

Етап В. {3-Бром-5-[(диметиламіно)метил]феніл}метанол

1,0 Диізобутилалюмінію гідрид у гексанах (6,2 мл, 6,2 ммоль) по краплях додали до розчину метил 3-бром-5-[(диметиламіно)метил]бензоату (0,50 г, 1,8 ммоль, з Етапу А) у тетрагідрофурані (10 мл) при  $-78^\circ\text{C}$ . Після перемішування протягом 2 годин суміш погасили насиченим розчином тартрата калію-натрію й залишили нагріватися до кімнатної температури. Додали етилацетат, а потім перемішували суміш до утворення двофазного розчину. Етилацетатний шар промили водою (3х), потім насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію й концентрували для одержання ясно-жовтої маслянистої речовини (0,41 г, 93 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 (dd, J=1.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=1.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=1.4, 0.7 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.22 (s, 6H). РХМС (M+H) $^+$ : 244.0, 246.0.

Етап С. 3-Бром-5-[(диметиламіно)метил]бензальдегід

Оксид марганцю (IV) (0,71 г, 8,2 ммоль) додали до розчину {3-бром-5-[(диметиламіно)метил]феніл}метанолу (0,40 г, 1,6 ммоль, з етапу В) у толуолі (10 мл). Суміш нагрівали до  $105^\circ\text{C}$  протягом 2 годин, потім остидили до кімнатної температури, відфільтрували й концентрували для одержання ясно-жовтої маслянистої речовини (0,31 г, 80 %).

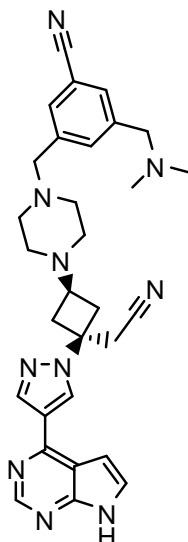
$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.95 (s, 1H), 7.90 (dd, J=1.7 Hz, 1H), 7.82 – 7.69 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.25 (s, 6H).

РХМС (M+H) $^+$ : 241.9, 243.9.

Етап D. 3-[(4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-іл)метил]-5-[(диметиламіно)метил]бензонітрил

Розчин {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (40 мг, 0,081 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b) і 3-бром-5-[(диметиламіно)метил]бензальдегіда (39,3 мг, 0,162 ммоль, з Етапу С) у метиленхлориді (1 мл) обробили триацетоксиборгідридом натрію (86,0 мг, 0,406 ммоль) і перемішували протягом двох годин. Реакційну суміш розділили між етилацетатом і водою. Органічний шар промили водою, 0,1 н NaOH і насиченим розчином NaCl, висушили над сульфатом натрію й концентрували. Залишок розчинили в N, N-диметилформаміді (1,0 мл) і додали ціанід цинку (57 мг, 0,48 ммоль). Реакційну суміш дегазували продуванням потоку азоту через суміш протягом 10 хвилин. Додали тетракіс(трифенілфосфін)палладію(0) (19 мг, 0,016 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовому реакторі до  $120^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин. Продукт виділили з реакційної суміші, розділивши її між водою й етилацетатом. Етилацетатний шар двічі промили водою, один раз насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію й концентрували. Потім залишок перемішували із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1 години, випарили й перемішували з 0,2 мл етилендіаміну в метанолі протягом 30 хвилин. У результаті очищення препаративною ВЕРХ-МС (C18, елюючі градієнтом  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ , що містять 0,15 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) з наступною ліофілізацією одержали продукт у вигляді вільної основи (12 мг, 28 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{dmsO}$ )  $\delta$  12.11 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.07 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.04 – 2.95 (m, 2H), 2.77 (tt, J=7.1, 7.2 Hz, 1H), 2.47 – 2.17 (m, 10H), 2.13 (s, 6H); РХМС (M+H) $^+$ : 535.3.

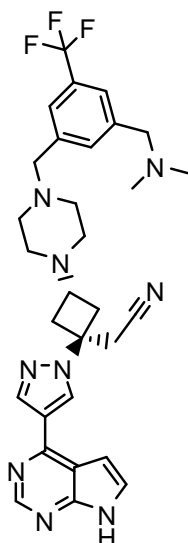
Приклад 44. 3-[(4-{цис-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-іл)метил]-5-[(диметиламіно)метил]бензонітрил



Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 43, Етап D, використовуючи {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (40 мг, 0,081 ммоль, з Етапу 9 Прикладу 1а) і 3-бром-5-[(диметиламіно)метил]бензальдегід (39,3 мг, 0,162 ммоль, Приклад 43, Етап C), для одержання продукту у вигляді вільної основи (14,5 мг, 33 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, дмсо) δ 12.11 (br s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.06 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.90 (tt, J=7.5, 7.6 Hz, 1H), 2.67 – 2.53 (m, 4H), 2.47 – 2.16 (m, 8H), 2.13 (s, 6H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 535.2.

Приклад 45. {транс-3-[4-[3-[(диметиламіно)метил]-5-(трифторметил)бензил]піперазин-1-іл]-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Етап А. 1-[3-Бром-5-(трифторметил)феніл]-N, N-диметилметанамін

До розчину 3-бром-5-(трифторметил)бензальдегіду (2,0 г, 7,9 ммоль, Combi-blocks) у метиленхлориді (10 мл) додали розчин 2,0 М диметиламіну в тетрагідрофурані (7,9 мл, 16 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш потім охолодили до 0 °C і додали триацетоксиборгідрид натрію (2,5 г, 12 ммоль). Отриману суміш нагріли до кімнатної температури й перемішували протягом 24 годин. Розчинники вилучили in vacuo. Додали насичений розчин бікарбонату натрію й три рази екстрагували отриману суміш етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. У результаті очищення силікагелевою колоночною хроматографією, елюючи градієнтом 10-40 % етилацетату в гексанах, одержали продукт у вигляді безбарвної маслянистої речовини (1,58 г, 71 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.25 (s, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -63.10 (s); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 282.0, 284.0.

Етап В. 3-[(Диметиламіно)метил]-5-(трифторметил)бензальдегід

2,5 М н-Бутиллітій у гексанах (0,47 мл, 1,2 ммоль) по краплях додали до розчину 1-[3-бром-

5-(трифторметил)феніл]-N, N-диметилметанаміну (0,30 г, 1,1 ммоль, з Етапу А) у ТГФ (6,0 мл) при -78 °С. Після перемішування при цій температурі протягом 20 хвилин по краплях додали N, N-диметилформамід (160 мкл, 2,1 ммоль). Після закінчення загального часу реакції – 50 хвилин, при -78 °С, реакцію погасили 1,0 М хлороводнем у воді (2,1 мл, 2,1 ммоль). Після нагрівання до кімнатної температури, суміш розбавили додатковою кількістю води, обробили насиченим розчином бікарбонату натрію до рН 7, потім екстрагували етилацетатом (EtOAc). Об'єднані екстракти промили водою (3х), насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію й концентрували для одержання ясно-жовтої маслянистої речовини, суміші 4:1 заданого продукту разом з дебромованим побічним продуктом, яку використовували без додаткового очищення (0,2 г, 60 %).

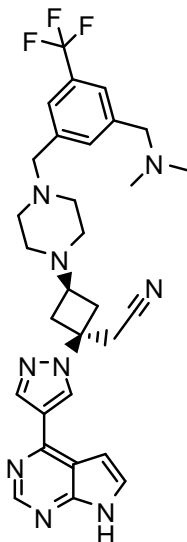
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.06 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.27 (s, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -63.15 (s); РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 232.1.

Етап С. {транс-3-{4-[3-[(диметиламіно)метил]-5-(трифторметил)бензил]піперазин-1-іл}-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

Розчин {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,030 г, 0,061 ммоль, з Етапу 1 Приклада 1b) й 3-[(диметиламіно)метил]-5-(трифторметил)бензальдегіду (0,0352 г, 0,122 ммоль, з Етапу В) у метиленхлориді (ДХМ) (1 мл) обробили триацетоксиборгідридом натрію (0,0645 г, 0,304 ммоль) і перемішували протягом ночі. Суміш погасили 0,1 н NaOH і екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промили трьома порціями води, потім насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію й концентрували. Залишок перемішували із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1 години, випарили, а потім перемішували з 0,2 мл етилендіаміну в метанолі протягом 30 хвилин. У результаті очищення препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) з наступною ліофілізацією одержали продукт у вигляді вільної основи (21,4 мг, 61 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, дмс-о) δ 12.13 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.60 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 3H), 7.08 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.04 – 2.93 (m, 2H), 2.77 (tt, J=7.2, 7.2 Hz, 1H), 2.48 – 2.18 (m, 10H), 2.14 (s, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, дмс-о) δ -61.25 (s); РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 578.3.

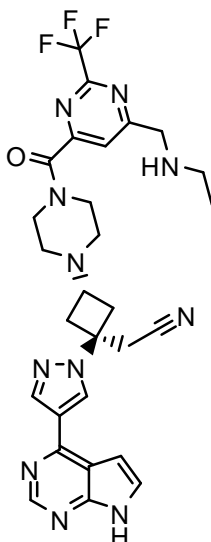
Приклад 46. {цис-3-{4-[3-[(диметиламіно)метил]-5-(трифторметил)бензил]піперазин-1-іл}-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 45, використовуючи {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,030 г, 0,061 ммоль, з Етапу 9 Приклада 1a) й 3-[(диметиламіно)метил]-5-(трифторметил)бензальдегід (0,0352 г, 0,122 ммоль, із Прикладу 45, Етап В), для одержання продукту у вигляді вільної основи (29,4 мг, 84 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, дмс-о) δ 12.14 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.60 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 3H), 7.06 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.46 (s, 4H), 2.89 (tt, J=7.8, 8.0 Hz, 1H), 2.64 – 2.16 (m, 12H), 2.13 (s, 6H).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, дмс-о) δ -61.25 (s); РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 578.2.

Приклад 47. {транс-3-(4-{[6-[(етиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Етап А. Етил 6-(бромметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбоксилат

Розчин етил 6-метил-2-(триформетил)піримідин-4-карбоксилату (2,00 г, 8,54 ммоль, отриманого так, як описано в WO2007/090748) в оцтовій кислоті (12 мл), обробили бромом (1,36 г, 8,54 ммоль) і нагрівали реакційну суміш до 80 °C у закритій пробірці 30 хвилин, протягом яких зник колір броду. Оцтову кислоту вилучили *in vacuo*, а потім розчинили залишок у толуолі й вилучили розчинник *in vacuo*. Процентний вміст заданого компонента в суміші (що утримує непрореагувавший вихідний матеріал і надлишково бромований продукт) визначили по ЯМР, і використовували суміш без додаткового очищення (1,62 г, 61 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.32 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.54 (q, 2H), 1.46 (t, 3H); P<sub>X</sub>M<sub>C</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 313.0, 315.0

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) розчинили в ацетонітрилі (15 мл) і додали ацетат натрію (2,8 г, 34 ммоль). Суміш нагрівали до 80 °С протягом 4 годин, потім залишили стояти при кімнатній температурі протягом ночі. Ацетонітрил вилучили *in vacuo*. Залишок розділили між водою й етилацетатом, а водний шар екстрагували двома додатковими порціями етилацетату. Об'єднані екстракти промили водою, потім насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. У результаті флеш-хроматографії, елюючи градієнтом 0-60 % EtOAc у гексанах, одержали заданий продукт (0,95 г, 63 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.15 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.53 (q, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.46 (t, 3H); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 293.0.

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 обробили гідроксидом літію моногідратом (140 мг, 3,2 ммоль) у воді (1,3 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин, потім обробили 1 н НСl до рН~4, усе ще на крижаній лазні. ТГФ вилучили із суміші in vacuo. Продукт екстрагували спочатку етилацетатом, потім декількома порціями 10 % iPrOH в CHCl<sub>3</sub>, разом з періодичним коректуванням рН, при необхідності. Екстракти об'єднали й висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували для одержання жовтої маслянистої речовини, яку використовували без додаткового очищення (0,86 г, 100 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.25 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.23 (s, 3H); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 265.0.

Етап D. {транс-3-(4-{[6-(Гідроксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

Триетиламін (3,5 мл, 25 ммоль) й бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (3,11 г, 7,02 ммоль) додали до розчину {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (3,01 г, 6,11 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b) і 6-[(ацетилокси)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонової кислоти (1,91 г, 7,23 ммоль, з Етапу С) в N, N-диметилформаміді (50 мл). Після перемішування протягом 1 години реакційну суміш розділили між етилацетатом і водою. Водну частину екстрагували двома додатковими порціями етилацетату. Об'єднані органічні екстракти промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. Продукт очистили флеш-хроматографією, елюючи градієнтом 0-5 % MeOH в етилацетаті, для одержання 4,5 г коричневої маслянистої речовини. Ця масляниста речовина розчинили в тетрагідрофурані (50,0 мл) і



додали розчин гідроксида літію, моногідрату (0,31 г, 7,3 ммоль) у воді (12 мл, 670 ммоль). Після перемішування протягом 30 хвилин, використовували 1 н HCl, щоб довести pH до 7. Суміш розбавили водою й екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти двічі промили водою, один раз насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію й концентрували для одержання продукту у вигляді ясно-жовтої твердої речовини (3,24 г, 76 %).

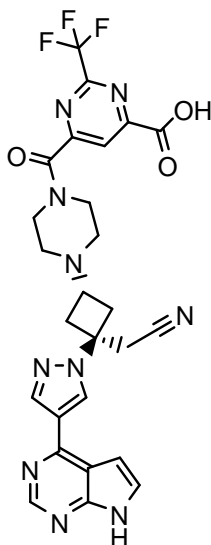
<sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.84 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.41 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J=3.7 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.92 – 3.78 (m, 2H), 3.71 – 3.57 (m, 2H), 3.59 – 3.43 (m, 2H), 3.34 (br s, 1H), 3.20 (s, 2H), 3.12 – 2.83 (m, 3H), 2.55 – 2.36 (m, 6H), 0.99 – 0.84 (m, 2H), -0.06 (s, 9H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -70.74 (s); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 697.3.

Етап Е. {транс-3-(4-[[6-[(Етиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил]піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

Розчин метансульфонілхлориду (22 мкл, 0,28 ммоль) у метиленхлориді (1,5 мл) додали до суміші {транс-3-(4-[[6-(гідроксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил]піперазин-1-іл)-1-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,15 г, 0,22 ммоль, з Етапу D) і триетиламіну (0,060 мл, 0,43 ммоль) у метиленхлориді (7,1 мл). Після перемішування протягом 15 хвилин, додали етиламін (0,5 мл, 9 ммоль). Через 1 годину розчинники вилучили in vacuo, а залишок розчинили в суміші 1:1 ТФК:ДХМ, перемішували протягом однієї години, потім знову концентрували. Залишок розчинили в 10 мл MeOH і додали 0,5 мл етилендіаміну. Після завершення зняття захисту, продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) і ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (37 мг, 28 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, дмсо) δ 12.13 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.60 (dd, J=3.6, 2.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=3.6, 1.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.77 – 3.63 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.41 – 3.35 (m, 2H), 3.06 – 2.95 (m, 2H), 2.85 (tt, J=7.3, 7.3 Hz, 1H), 2.58 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.47 – 2.40 (m, 2H), 2.40 – 2.33 (m, 2H), 2.33 – 2.25 (m, 2H), 1.04 (t, J=7.1 Hz, 3H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, дмсо) δ -69.43 (s); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 594.3

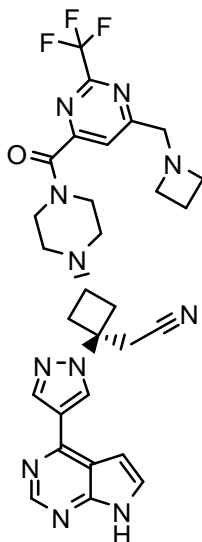
Приклад 48. 6-[[4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил]піперазин-1-іл]карбонил]-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонова кислота



6-[[4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил]піперазин-1-іл]карбонил]-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонову кислоту одержали як побічний продукт реакції гідролізу, описаної в Прикладі 47, Етап D. Цей продукт можна очистити із цієї реакційної суміші препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Із продукту зняли захист, перемішуючи із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1 години, а потім випарили й перемішували з надлишком етилендіаміну в метанолі. Після завершення зняття захисту, продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) і ліофілізували для одержання продукту. <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.50 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J=3.7 Hz, 1H), 3.91 – 3.77 (m, 2H), 3.61 – 3.46 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.14 – 3.02 (m, 2H), 3.03 – 2.88 (m, 1H), 2.63 – 2.36 (m, 6H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 581.2

Приклад 49. {транс-3-(4-[[6-(азетидин-1-ілметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-

іл)карбонил)піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Етап А. Етил 6-(азетидин-1-ілметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбоксилат

Азетидин (0,62 мл, 9,2 ммоль, Aldrich) додали до розчину етил 6-(бромметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбоксилату (1,76 г, 4,16 ммоль, отриманого так, як у Прикладі 47, етап А) у метиленхлориді (39 мл) і перемішували реакційну суміш протягом 20 хвилин. Розчинник вилучили *in vacuo*, а залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом 0-5 % MeOH у ДХМ для одержання продукту (0,74 г, 61 %); РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 290,0.

Етап В.	6-(Азетидин-1-ілметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонової	кислоти
дигідрохлорид		

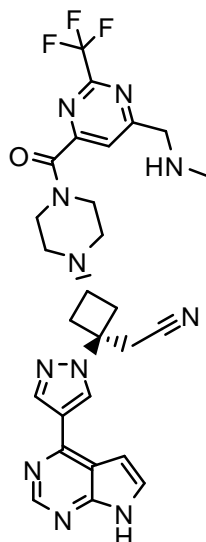
Гідроксид літію, моногідрат (108 мг, 2,57 ммоль) додали до суміші етил 6-(азетидин-1-ілметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбоксилату (0,34 г, 1,2 ммоль, з етапу А) у тетрагідрофурані (6,0 мл) і воді (1,5 мл). Через 15 хвилин ТГФ вилучили *in vacuo*, а суміш обробили розчином 1,0 М хлороводнем у воді (5,3 мл, 5,3 ммоль) і ацетонітрилом (7,0 мл). Потім суміш відфільтрували й концентрували для одержання продукту у вигляді твердої жовтої речовини.  $\text{PXMC (M+H)}^+$ : 262.1.

Етап	С.	{транс-3-(4-{[6-(Азетидин-1-ілметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил
------	----	---

{транс-3-Піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етоксигетил]-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (20,0 мг, 0,0406 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b) додали до суміші 6-(азетидин-1-ілметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонової кислоти дигідрохлориду (27 мг, 0,061 ммоль, з Етапу В), триетиламіну (33,9 мкл, 0,244 ммоль) і N, N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронію гексафторфосфату (21,6 мг, 0,0568 ммоль) у ДХМ (0,4 мл) і ТГФ (0,45 мл), яку попередньо перемішували протягом 15 хвилин. Після перемішування протягом ночі, суміш розбавили EtOAc, послідовно промили водою, 0,1 н NaOH і насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. З неочищеного продукту зняли захист перемішуванням із сумішшю 1:1 ДХМ:ТФК протягом однієї години, вилучили розчинники in vacuo і перемішували з етилендіаміном (0,1 мл) в MeOH (1 мл). У результаті очищення препаративною ВЕРХ-МС (C18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH), з наступною ліофілізацією одержали продукт у вигляді вільної основи (6,2 мг, 25 %).

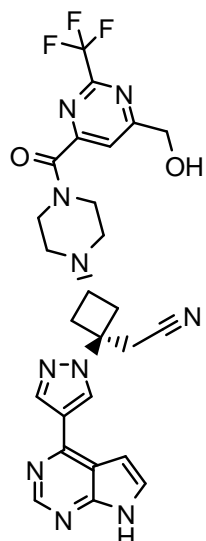
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, дмс<sub>о</sub>) δ 12.13 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.75 – 3.64 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.39 – 3.35 (m, 2H), 3.28 (t, J=7.0 Hz, 4H), 3.06 – 2.96 (m, 2H), 2.85 (tt, J=7.0, 7.4 Hz, 1H), 2.47 – 2.40 (m, 2H), 2.40 – 2.33 (m, 2H), 2.33 – 2.26 (m, 2H), 2.04 (p, J=7.1 Hz, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, дмс<sub>о</sub>) δ - 69.49 (s); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 606.2.

Приклад 50. {транс-3-(4-{[6-{(метиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Метансульфонилхлорид (0,006 мл, 0,08 ммоль) додали до розчину {транс-3-(4-{{6-(гідроксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбонил}піперазин-1-іл)-1-{4-(7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл}циклобутил}ацетонітрилу (0,030 г, 0,043 ммоль, із Прикладу 47, Етап D) і N, N-діізопропілетиламіну (0,025 г, 0,19 ммоль) у метиленхлориді (1 мл). Коли утворення мезилату завершилося, що визначили по ВЕРХ, додали 10,6 М метиламін в етанолі (0,20 мл, 2,2 ммоль) (33 вага. % в етанолі, Aldrich). Після перемішування, загалом, протягом 2 годин розчинник і надлишок реагентів вилучили *in vacuo*. Щоб зняти захист, додали трифтороцтову кислоту (1 мл). Після перемішування протягом 2 годин, розчинники вилучили, а залишок розчинили в метанолі (1 мл) і додали етилендіамін (0,2 мл, 3 ммоль). Через 30 хвилин захист був повністю знятий, і продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH), і ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (5 мг, 20 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.89 – 3.79 (m, 2H), 3.58 – 3.50 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.13 – 3.02 (m, 2H), 2.97 (tt, J=7.0, 7.1 Hz, 1H), 2.58 – 2.43 (m, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ -72.35 (s); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 580.2.

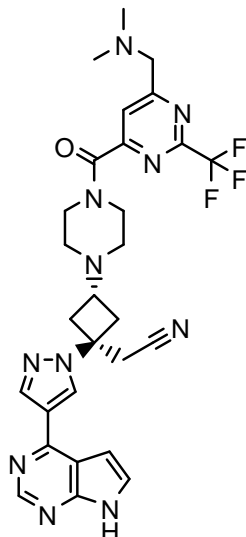
Приклад 51. {транс-3-(4-{{6-(гідроксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбонил}піперазин-1-іл)-1-{4-(7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл}циклобутил}ацетонітрил



{транс-3-(4-{{6-(Гідроксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}карбонил}піперазин-1-іл)-1-{4-(7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл}циклобутил}ацетонітрил (отриманий, як у Прикладі 47, Етап D) перемішували із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1 години. Розчинники вилучили *in vacuo*, а залишок потім перемішували з надлишком етилендіаміну в метанолі протягом ночі. У результаті очищення препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) з наступною

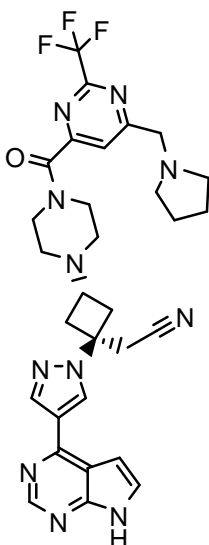
ліофілізацією одержали продукт у вигляді вільної основи.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.08 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.38 (dd,  $J=3.7, 2.1$  Hz, 1H), 6.82 (dd,  $J=3.7, 1.8$  Hz, 1H), 4.93 (d,  $J=4.6$  Hz, 2H), 3.87 (br m, 2H), 3.68 (br m, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.14 – 2.88 (m, 3H), 2.80 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H), 2.66 – 2.27 (m, 6H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -70.77 (s); РХМС (M+H) $^+$ : 551.2

Приклад 52. {транс-3-(4-{[6-[(диметиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



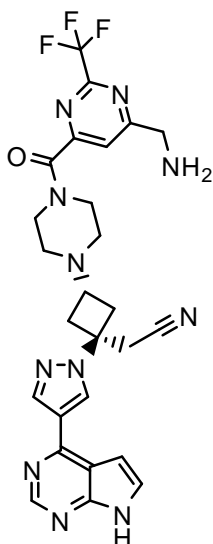
Триетиламін (0,16 мл, 1,1 ммоль) і метансульфонілхлорид (58 мкл, 0,75 ммоль) послідовно додали до розчину {транс-3-(4-{[6-(гідроксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,4 г, 0,6 ммоль, отриманого так, як у Прикладі 47, Етап D) у метиленхлориді (19 мл, 3,0E2 ммоль). Через 15 хвилин додали 2,0 М диметиламін у ТГФ (2,87 мл, 5,74 ммоль, Aldrich). Через 2 години суміш концентрували, залишок розчинили в суміші 1:1 ТФК:ДХМ, перемішували протягом однієї години, потім знову концентрували. Залишок повторно розчинили в 10 мл MeOH і додали 1,0 мл етилендіаміну. Після повного зняття захисту продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (C18, елюючи градієнтом від 20-38 % MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) і ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (134 мг, 38 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.51 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 3.92 – 3.77 (m, 4H), 3.64 – 3.45 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.16 – 3.02 (m, 2H), 2.97 (tt,  $J=7.1, 7.3$  Hz, 1H), 2.62 – 2.41 (m, 6H), 2.40 (s, 6H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  -72.31 (s); РХМС (M+H) $^+$ : 594.2

Приклад 53. {транс-3-(4-{[6-(піролідин-1-ілметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Метансульфонилхлорид (0,022 мл, 0,29 ммоль) додали до розчину {транс-3-(4-{[6-(гідроксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу ((0,100 г, 0,144 ммоль, отриманого так, як у Прикладі 47, Етап D) і N, N-диізопропілетиламіну (0,083 г, 0,64 ммоль) у ДХМ (3 мл). Коли утворення мезилату завершилося, що визначили по ВЕРХ, додали піролідин (0,120 мл, 1,44 ммоль, Aldrich). Реакційну суміш перемішували протягом 40 годин. Реакційну суміш розділили між водою й етилацетатом, а водну частину екстрагували двома додатковими порціями етилацетату. Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. Неочищений продукт перемішували із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 2 годин. Розчинники випарили й замінили метанолом (3 мл) і етилендіаміном (0,7 мл, 10 ммоль) і перемішували суміш протягом 30 хвилин для зняття захисту. У результаті очищення препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючі градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) з наступним очищенням препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючі градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,1 % ТФК), із ще одним наступним очищенням препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючі градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH), після ліофілізації одержали продукт у вигляді вільної основи. <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.51 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.89 – 3.77 (m, 2H), 3.59 – 3.46 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.13 – 3.03 (m, 2H), 2.97 (tt, J=7.0, 7.2 Hz, 1H), 2.72 – 2.61 (m, 4H), 2.62 – 2.40 (m, 6H), 1.91 – 1.71 (m, 4H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ -72.31 (s); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 620.3

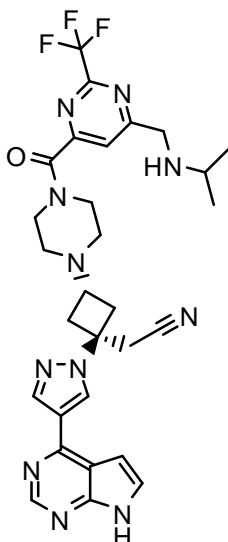
Приклад 54. {транс-3-(4-{[6-(амінометил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Триетиламін (0,012 мл, 0,089 ммоль) і метансульфонилхлорид (4,5 мкл, 0,058 ммоль) додали до розчину {транс-3-(4-{[6-(гідроксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (31 мг, 0,044 ммоль, отриманого так, як у Прикладі 47, Етап D) у метиленхлориді (1,5 мл). Через 15 хвилин суміш концентрували *in vacuo* і додали 7,0 М аміак у метанолі (0,6 мл, 4 ммоль). Через 2 години розчинники й надлишок реагентів вилучили *in vacuo*, а залишок розчинили в суміші 1:1 ТФК/ДХМ і перемішували протягом однієї години, потім знову концентрували. Зняття захисту завершили перемішуванням отриманого залишку в 1 мл MeOH, що містить 0,2 мл етилендіаміну. У результаті очищення препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючі градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) з наступною ліофілізацією одержали продукт у вигляді вільної основи (2,6 мг, 10 %).

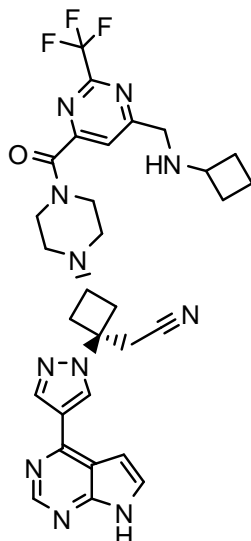
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, дмс-*d*<sub>6</sub>) δ 12.13 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.60 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.79 – 3.65 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.40 – 3.36 (m, 2H), 3.09 – 2.96 (m, 2H), 2.84 (tt, J=7.3, 7.4 Hz, 1H), 2.47 – 2.24 (m, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, дмс-*d*<sub>6</sub>) δ -69.42 (s); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 566.3.

Приклад 55. {транс-3-(4-{[6-(ізопропиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Триетиламін (0,012 мл, 0,089 ммоль) і метансульфонилхлорид (4,5 мкл, 0,058 ммоль) додали до розчину {транс-3-(4-[[6-(гідроксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил]піперазин-1-іл)-1-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (31 мг, 0,044 ммоль, отриманого так, як у Прикладі 47, Етап D) у метиленхлориді (1,5 мл). Через 15 хвилин додали 2-пропанамін (37,9 мкл, 0,445 ммоль, Aldrich). Після перемішування протягом ночі розчинники й надлишок реагентів вилучили *in vacuo*. Залишок розчинили в суміші 1:1 ТФК/ДХМ, перемішували протягом однієї години, потім знову концентрували. Залишок повторно розчинили в 1 мл MeOH і додали 0,2 мл етилендіаміну. У результаті очищення препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) з наступною ліофілізацією одержали продукт у вигляді вільної основи (4,3 мг, 16 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, дмсо) δ 12.14 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.78 – 3.63 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.41 – 3.37 (m, 2H), 3.07 – 2.96 (m, 2H), 2.84 (tt, J=7.2, 7.2 Hz, 1H), 2.74 (seпт, J=6.7, 6.3 Hz, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 2H), 2.40 – 2.32 (m, 2H), 2.32 – 2.21 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.2 Hz, 6H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 608.3.

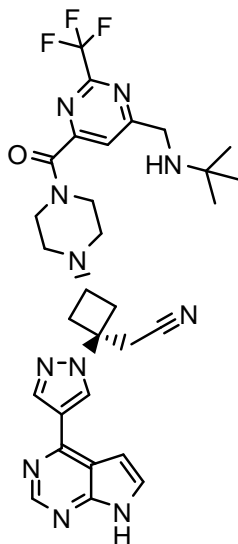
Приклад 56. {транс-3-(4-[[6-[(циклобутиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил]піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Зазначену в заголовку сполуку одержали по модифікованому способу Прикладу 55, починаючи з {транс-3-(4-[[6-(гідроксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил]піперазин-1-іл)-1-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (31 мг, 0,044 ммоль, отриманого, як у Прикладі 47, Етап D) і використовуючи циклобутанамін (40 мкл, 0,4 ммоль, Aldrich), але перемішуючи при 40 °С протягом ночі після додавання аміну, для одержання продукту у вигляді вільної основи (9,0 мг, 33 %).

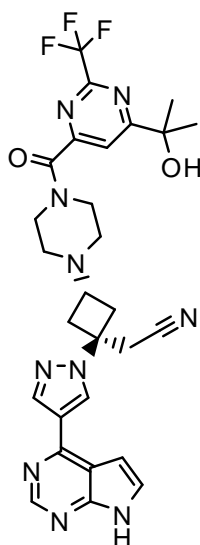
<sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, дмсo) δ 12.12 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.60 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.76 – 3.60 (m, 2H), 3.26 – 3.10 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.40 – 3.35 (m, 2H), 3.10 – 2.93 (m, 2H), 2.84 (tt, J=6.7, 6.5 Hz, 1H), 2.75 (br s, 1H), 2.46 – 2.20 (m, 6H), 2.14 – 1.94 (m, 2H), 1.80 – 1.38 (m, 4H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 MHz, дмсo) δ -69.43 (s); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 620.2.

Приклад 57. {транс-3-(4-{[6-{(трет-бутиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Зазначену в заголовку сполуку одержали так, як у Прикладі 56, починаючи з {транс-3-(4-{[6-(гідроксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (81 мг, 0,12 ммоль, отриманого так, як у Прикладі 47, Етап D) і використовуючи трет-бутиламін (100 мкл, 1 ммоль, Aldrich), для одержання продукту у вигляді вільної основи (19,5 мг, 26 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, дмсo) δ 12.13 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.60 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.73 – 3.60 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.40 – 3.35 (m, 2H), 3.07 – 2.94 (m, 2H), 2.84 (tt, J=7.1, 7.2 Hz, 1H), 2.46 – 2.40 (m, 2H), 2.40 – 2.33 (m, 3H), 2.33 – 2.25 (m, 2H), 1.07 (s, 9H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, дмсo) δ -69.41 (s); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 622.2.

Приклад 58. {транс-3-(4-{[6-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Етап А. Етил 6-ізопропил-2-(трифторметил)піримідин-4-карбоксилат

До розчину 2,2, 2-трифторетанимидаміду (7,08 г, 53,7 ммоль, Matrix) в етанолі (85 мл, 1400 ммоль) додали етил (3Z)-4-гідрокси-5-метил-2-оксогокс-3-еноат (10,00 г, 53,70 ммоль, Alfa Aesar). Потім суміш остудили на крижаній лазні й додали розчин хлороводню в етанолі (84 мл,

отриманий продуванням газоподібного HCl через етанол протягом 10 хвилин). Реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури й перемішували протягом ночі. Цю суміш по краплях додали до насиченого розчину бікарбонату натрію. Після повної нейтралізації етанол вилучили *in vacuo*. Продукт екстрагували трьома порціями ДХМ. Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й випарили. Неочищений продукт очистили флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом 0-25 % EtOAc/ у гексанах (9,14 г, 65 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 4.52 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.22 (гепт, J=6.9 Hz, 1H), 1.45 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.38 (d, J=6.9 Hz, 6H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 263.1

Етап В. 6-(1-Гідрокси-1-метилетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонова кислота

Розчин етил 6-ізопропил-2-(трифторметил)піримідин-4-карбоксилату (2,00 г, 7,63 ммоль, з Етапу А) у тетрагідрофурані (40 мл) додали до 1,0 М трет-бутоксиду калію в ТГФ (22,9 мл, 22,9 ммоль), підтримуючи температуру при -40 °С. Після перемішування протягом 45 хвилин при цій температурі, під поверхню реакційного розчину ввели кисень за допомогою шприца, приєднаного до кисневого балона. Кисень періодично вводили під реакційну поверхню (додаванням або вимиканням його подачі) протягом 20 хвилин, підтримуючи температуру реакції між -40 і -30 °С. Потім реакційну суміш залишили повільно нагріватися до кімнатної температури при періодичному продуванні кисню через розчин. При температурі близько -30 градусів С, колір реакційної суміші змінився з пурпурного на помаранчевий. Реакційну суміш підтримували під атмосферою кисню протягом ночі, поки реакцію не погасили водою й додали сульфат натрію (2 г, 20 ммоль). Також додали гідроксид літію, моногідрат (0,928 г, 22,1 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі. У реакційну суміш по краплях додали концентровану HCl, щоб довести рН до 3-4. Шари розділили, а шар ТГФ зберегли для додавання до наступних двом етилацетатним екстракціям. Об'єднані екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували, потім двічі виконали азеотропну перегонку з MeOH для одержання жовтого сиропоподібної речовини, яку використовували без додаткового очищення (1,7 г, 62 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.51 (s, 1H), 1.57 (s, 6H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 251.0

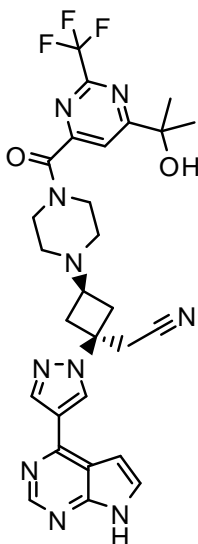
Етап С. {транс-3-(4-{[6-(1-Гідрокси-1-метилетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

{транс-3-Піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (1,145 г, 2,324 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b), бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонія гексафторфосфат (1214 мг, 2,746 ммоль) і триетиламін (1,6 мл, 11 ммоль) додали до розчину 6-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонової кислоти (0,572 г, 2,29 ммоль, з Етапу В) в N, N-диметилформаміді (60 мл, 700 ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш розділили між етилацетатом і насиченим сольовим розчином, а водний шар три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. SEM-захищений продукт очистили флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом 0-10 % MeOH у ДХМ. Продукт перемішували із сумішшю ТФК:ДХМ (1:1) протягом 1 години, і вилучили розчинники *in vacuo*. Отриманий залишок перемішували з надлишком етилендіаміну в метанолі до повного зняття захисту. Розчин відфільтрували й очистили послідовним пропущенням через препаративну ВЕРХ-МС при рН 10 (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH), потім при рН 2 (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,1 % ТФК). Після ліофілізації продукт виділили у вигляді вільної основи розчиненням в етилацетаті й промиванням насиченим розчином бікарбонату натрію, потім екстракцією лужного водного шару двома додатковими порціями етилацетату. Об'єднані екстракти промили водою, потім насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. Для одержання простого в обігу твердої речовини, зразок повторно розчинили в MeCN і H<sub>2</sub>O, заморозили й ліофілізували для одержання заданого продукту у вигляді вільної основи (0,18 г, 13 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.77 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.40 (dd, J=3.8, 1.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J=3.4 Hz, 1H), 3.91 – 3.76 (m, 2H), 3.72 – 3.57 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.11 – 3.01 (m, 2H), 2.97 (tt, J=6.4, 7.2 Hz, 1H), 2.60 – 2.37 (m, 6H), 1.62 (s, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -70.70 (s); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 595.1

Приклад 59. {цис-3-(4-{[6-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

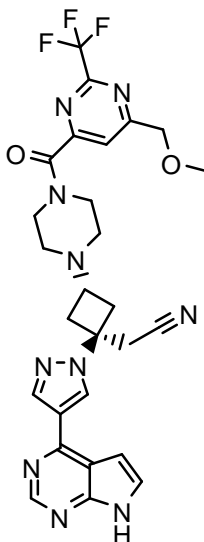




6-(1-Гідрокси-1-метилетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонову кислоту (0,010 г, 0,040 ммоль, Приклад 58, Етап В) розчинили в N, N-диметилформаміді (1 мл, 10 ммоль), і до цього розчину додали {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,020 г, 0,040 ммоль, з Етапу 9 Прикладу 1а), а потім бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонія гексафторфосфат (21,2 мг, 0,0480 ммоль) і триетиламін (0,028 мл, 0,20 ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш розділили між етилацетатом і водою, а водну частину екстрагували ще два рази. Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. Із продукту зняли захист, перемішуючи із ТФК:ДХМ (1:1) протягом 1 години, потім випарили й перемішували з надлишком етилендіаміну в метанолі до повного зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH), для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,01 г, 40 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, дмсо) δ 12.13 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.60 (dd, J=3.6, 2.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=3.6, 1.8 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.76 – 3.62 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.41 – 3.24 (m, 2H), 2.97 (br m, 1H), 2.62 (br m, 4H), 2.44 (br m, 2H), 2.32 (br m, 2H), 1.47 (s, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, дмсо) δ -69.40 (s); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 595.2

Приклад 60. {транс-3-(4-([6-(метоксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил)піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Етап А. 6-(Метоксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонова кислота

Карбонат калію (1,2 г, 8,7 ммоль) додали до розчину етил 6-(бромметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбоксилату (0,65 г, 1,2 ммоль, отриманого так, як описано в Прикладі 47, етап А) у метанолі (10 мл). Після перемішування протягом 2 годин реакційну суміш потім обробили 1 н HCl до досягнення pH 4, розбавили водою й екстрагували шістьма порціями 10 % ізопропанолу в хлороформі. Об'єднані екстракти висушили над сульфатом

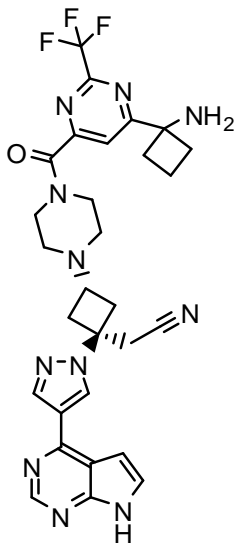
натрію й концентрували для одержання продукту у вигляді маслянистої речовини, який використовували без додаткового очищення (0,25 г, 88 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.48 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.58 (s, 3H); РХМС ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 237.1.

Етап В. {транс-3-(4-{[6-(Метоксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

Триетиламін (36 мкл, 0,26 ммоль) і бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонія гексафторфосфат (34,5 мг, 0,0779 ммоль) додали до розчину {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (32 мг, 0,065 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b) і 6-(метоксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонової кислоти (18 мг, 0,078 ммоль, з Етапу А) в N, N-диметилформаміді (0,64 мл, 8,3 ммоль). Після перемішування протягом 1 години суміш розбавили EtOAc, промили водою (3x), потім насиченим сольовим розчином, потім висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. Неочищену суміш перемішували в суміші 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1 години, потім концентрували. Залишок розчинили в 1,0 мл MeOH і додали 200 мкл етилендіаміну. Після повного зняття захисту продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (C18, елюючи градієнтом MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ , що містять 0,15 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) для одержання продукту у вигляді вільної основи (5,0 мг, 13 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{dmso}$ )  $\delta$  12.12 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.60 (d,  $J=3.5$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.77 – 3.58 (m, 2H), 3.46 – 3.36 (m, 7H), 3.11 – 2.94 (m, 2H), 2.85 (tt,  $J=7.1, 7.2$  Hz, 1H), 2.46 – 2.24 (m, 6H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 MHz,  $\text{dmso}$ )  $\delta$  -69.49 (s); РХМС ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 581.3

Приклад 61. {транс-3-(4-{[6-(1-аміноциклобутил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Етап А. Етил-4-циклобутил-4-гідрокси-2-оксобут-3-еноат

Етанол (4,39 мл, 75,2 ммоль) по краплях додали до суспензії гідриду натрію (0,607 г, 15,2 ммоль, 60 % у мінеральному маслі) у колбі, яку тримали на крижаній лазні. Через десять хвилин після завершення додавання, по краплях додали суміш 1-циклобутилетанону (1,5 мл, 14 ммоль, Aldrich) і діетилоксалату (2,01 г, 13,8 ммоль, Aldrich). Після перемішування протягом ночі додали 4,0 М сірчану кислоту у воді (0,00759 л, 30,4 ммоль). Продукт екстрагували в діетиловий ефір. Об'єднані органічні екстракти промили водою й насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. Цей матеріал використовували без додаткового очищення на Етапі В.

Етап В. Етил 6-циклобутил-2-(трифторметил)піримідин-4-карбоксилат

До розчину 2,2, 2-трифторетанимідаміду (1,80 г, 13,6 ммоль, Matrix) в етанолі (22 мл, 370 ммоль) додали розчин етил (3Z)-4-циклобутил-4-гідрокси-2-оксобут-3-еноату (2,7 г, 14 ммоль, з Етапу А) у невеликому об'ємі етанолу. Розчин остудили на крижаній лазні й додали розчин хлороводню в етанолі (21 мл, 360 ммоль, отриманий продуванням газоподібного HCl через етанол протягом 10 хвилин). Реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури й перемішували протягом ночі. Цю суміш повільно додали до насиченого розчину бікарбонату натрію. Додали додаткова кількість карбонату калію. Після завершення нейтралізації етанол вилучили in vacuo. Продукт екстрагували трьома порціями ДХМ. Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й випарили. Продукт очистили флеш-хроматографією

на силікагелі, елюючі градієнтом 0-25 % EtOAc у гексанах, для одержання жовтої маслянистої речовини (1,8 г, 48 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98 (s, 1H), 4.51 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.81 (p,  $J=8.6$  Hz, 1H), 2.48 – 2.33 (m, 4H), 2.21 – 2.08 (m, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.45 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H); РХМС (M+H) $^+$ : 275.1

5      Етап С. 6-(1-Бромциклобутил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонова кислота

Бром (0,13 мл, 2,6 ммоль) додали до розчину етил 6-циклобутил-2-(трифторметил)піримідин-4-карбоксилату (0,65 г, 2,4 ммоль, з Етапу В) в оцтовій кислоті (2,0 мл), і нагрівали реакційну суміш до 80 °С протягом однієї години. Суміш концентрували, а отримана масляниста речовина розчинили в ТГФ (8,0 мл) і остудили до 0 °С. Додали розчин гідроксида літію, моногідрату (0,20 г, 4,7 ммоль) у воді (2,0 мл). Після перемішування протягом 20 хвилин додали 1 н HCl, щоб довести pH до 4. Увелили додаткову кількість води й екстрагували продукт шістьома порціями 10 % ізопропанолу в хлороформі. Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували для одержання продукту, який використовували без додаткового очищення (0,64 г, 80 %).

15       $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{dmso}$ )  $\delta$  8.27 (s, 1H), 3.17 – 2.97 (m, 2H), 2.92 – 2.71 (m, 2H), 2.34 (dt,  $J=10.9, 9.1, 6.9$  Hz, 1H), 1.84 (dt,  $J=11.0, 8.6, 5.6$  Hz, 1H); РХМС (M+H) $^+$ : 324.9, 326.7.

Етап D. {транс-3-(4-{[6-(1-Бромциклобутил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

20      Триетиламін (0,14 мл, 0,97 ммоль) і бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонія гексафторфосфат (0,129 г, 0,292 ммоль) додали до розчину {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,12 г, 0,24 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b) і 6-(1-бромциклобутил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонової кислоти (0,095 г, 0,29 ммоль, з Етапу С) в N, N-диметилформаміді (2,4 мл). Через 1 годину реакційного часу суміш розбавили EtOAc і промили водою (3х), потім насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. У результаті флеш-хроматографії на силікагелі, елюючі градієнтом 0-5 % MeOH в EtOAc, одержали продукт у вигляді маслянистої речовини (0,068 г, 35 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.85 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.41 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.91 – 3.80 (m, 2H), 3.75 – 3.63 (m, 2H), 3.59 – 3.48 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.20-1.85 (m, 15H), 1.05 – 0.74 (m, 2H), -0.06 (s, 9H); РХМС (M+H) $^+$ : 799.3, 801.2.

30      Етап E. {транс-3-(4-{[6-(1-Аміноциклобутил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

35      Азид натрію (16 мг, 0,24 ммоль) додали до розчину {транс-3-(4-{[6-(1-бромциклобутил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,065 г, 0,081 ммоль, з Етапу D) у диметилсульфоксиді (0,42 мл). Після перемішування протягом 4 годин продукт виділили поділом реакційної суміші між етилацетатом і насиченим сольовим розчином. Шар EtOAc промили додатковою кількістю насиченого сільового розчину, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. Отриманий продукт розчинили в ТГФ (1,8 мл) і воді (0,4 мл) і по краплях додали 1,0 М триметилфосфін у ТГФ (0,098 мл, 0,098 ммоль). Через 20 хвилин розчинник вилучили in vacuo, а залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелі, елюючі градієнтом 0-5 % MeOH у ДХМ, для одержання продукту у вигляді маслянистої речовини (14 мг, 24 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.85 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.41 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.93 – 3.79 (m, 2H), 3.72 – 3.57 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.12 – 2.79 (m, 3H), 2.75 – 2.57 (m, 2H), 2.56 – 2.37 (m, 6H), 2.30 – 2.10 (m, 3H), 2.05 – 1.90 (m, 1H), 1.01 – 0.77 (m, 2H), -0.06 (s, 9H); РХМС (M+H) $^+$ : 736.3.

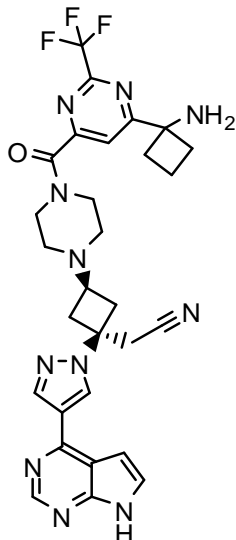
50      Етап F. {транс-3-(4-{[6-(1-Аміноциклобутил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

55      {транс-3-(4-{[6-(1-Аміноциклобутил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (14 мг, 0,019 ммоль, з Етапу E) перемішували із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом однієї години, а потім розчинники вилучили in vacuo. Залишок розчинили в 0,5 мл MeOH, і додали 0,1 мл етилендіаміну. У результаті очищення препаративною ВЕРХ-МС (C18, елюючі градієнтом  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ , що містять 0,15 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), одержали продукт у вигляді вільної основи (3,5 мг, 30 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{dmso}$ )  $\delta$  12.13 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H),

8.42 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.60 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.78 – 3.63 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.41 – 3.31 (m, 2H), 3.08 – 2.94 (m, 2H), 2.84 (tt, J=7.2, 7.2 Hz, 1H), 2.59 – 2.51 (m, 2H), 2.46 – 2.24 (m, 6H), 2.14 – 1.97 (m, 3H), 1.92 – 1.77 (m, 1H).

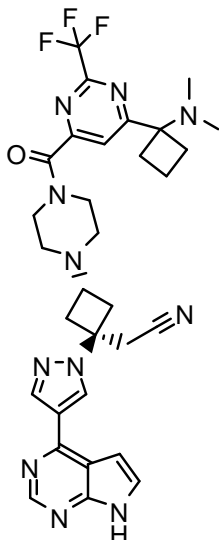
<sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, дмсо) δ -69.41 (s); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 606.2.

5 Приклад 62. {цис-3-(4-[[6-(1-аміноциклобутил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил]піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



10 Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 61, використовуючи {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (з Етапу 9 Прикладу 1а). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, дмсо) δ 12.12 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.05 (s, 0H), 7.94 (s, 0H), 7.58 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.76 – 3.57 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.40 – 3.19 (m, 2H), 2.95 (tt, J=7.6, 7.9 Hz, 1H), 2.72 – 2.45 (m, 7H), 2.44 – 2.34 (m, 2H), 2.34 – 2.24 (m, 2H), 2.13 – 1.91 (m, 1H), 1.95 – 1.68 (m, 1H), 1.32 – 1.18 (m, 1H), 1.18 – 1.05 (m, 1H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 606.2.

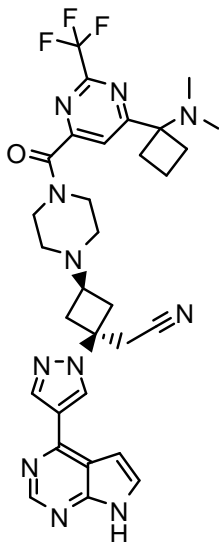
15 Приклад 63. {транс-3-(4-[[6-[1-(диметиламіно)циклобутил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил]піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



20 {транс-3-(4-[[6-(1-Аміноциклобутил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил]піперазин-1-іл)-1-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (15 мг, 0,020 ммоль, Приклад 61, Етап Е) розчинили в метанолі (0,86 мл, 21 ммоль) і додали оцтову кислоту (0,013 мл, 0,22 ммоль), цианоборгідрид натрію (7,7 мг, 0,12 ммоль) і 37 вага. % формальдегід у воді (5,4 мг, 0,066 ммоль, Sigma-Aldrich). Через 20  
25 хвилин суміш концентрували. Залишок перемішували в розчині ТФК:ДХМ (1:1) протягом однієї години й знову концентрували. Залишок розчинили в 0,5 мл MeOH, до якого додали 100 мкл етилендіаміну, і перемішували до повного зняття захисту. У результаті очищення

препаративною ВЕРХ-МС (C18, елюючі градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) одержали продукт у вигляді вільної основи (5,3 мг, 40 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, дмсо) δ 12.12 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.84 – 3.61 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.41 – 3.36 (m, 2H), 3.07 – 2.97 (m, 2H), 2.85 (tt, J=7.2, 7.2 Hz, 1H), 2.48 – 2.19 (m, 10H), 1.96 (s, 6H), 1.88 – 1.73 (m, 1H), 1.65 – 1.49 (m, 1H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, дмсо) δ -69.52 (s); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 634.2.

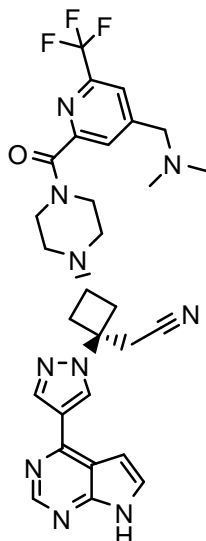
Приклад 64. {цис-3-(4-{[6-[1-(диметиламіно)циклобутил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 63, починаючи із продукту Прикладу 62 (22 мг, 0,030 ммоль), для одержання очищеного продукту (7,4 мг, 33 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, дмсо) δ 12.17 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.72 – 3.60 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.41 – 3.00 (m, 2H), 2.95 (tt, J=7.4, 7.6 Hz, 1H), 2.76 – 2.16 (m, 12H), 1.94 (s, 6H), 1.86 – 1.68 (m, 1H), 1.64 – 1.46 (m, 1H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, дмсо) δ -69.53 (s), -73.86 (s); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 597.0

Приклад 65. {транс-3-(4-{[4-[(диметиламіно)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Етап А. 6-(Трифторметил)-4-вінілпіридин-2-карбонова кислота

Суміш 4-бром-6-(трифторметил)піридин-2-карбонової кислоти (0,50 г, 1,8 ммоль, Anichem), (2-етенил)три-н-бутилолова (919 мкл, 3,14 ммоль, Aldrich) і тетракис(трифенілфосфін)палладія(0) (428 мг, 0,370 ммоль, Strem) у толуолі (4,2 мл) дегазували продуванням потоку азоту через розчин протягом 15 хвилин. Додали триетиламін (774 мкл, 5,56 ммоль) і нагрівали суміш до 80 °C протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури додали воду й 1 н NaOH і екстрагували продукт чотирма порціями

етилацетату. Водний шар потім обробили 1 н HCl до досягнення pH від 4 до 5 і екстрагували шістьма порціями 10 % ізопропанолу в хлороформі. Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували для одержання неочищеного продукту, який використовували без додаткового очищення на Етапі В.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.40 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.23 (d, J=17.4 Hz, 1H), 5.78 (d, J=10.9 Hz, 1H); РХМС (M+H) $^+$ : 218.1.

Етап В. 4-формил-6-(трифторметил)піридин-2-карбонова кислота

6-(Трифторметил)-4-вінілпіридин-2-карбонову кислоту (0,30 г, 0,69 ммоль, неочищений продукт із Етапу А) розчинили в 1, 4-диоксані (20 мл) і воді (5,0 мл), потім додали періодат натрію (0,44 г, 2,1 ммоль, Aldrich), потім 4 вага. % тетраоксид осмію у воді (0,152 мл, 0,0240 ммоль, Aldrich). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Додали розчин тіосульфату натрію й перемішували суміш протягом 30 хвилин. Додали 1 н HCl, щоб довести pH до значення від 4 до 5, і екстрагували продукт десятьма порціями 10 % ізопропанолу в  $\text{CHCl}_3$ . Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. У результаті флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи градієнтом 0-10 % MeOH у ДХМ, одержали частково очищений продукт (94 мг, вихід 20 % за етапи А й В).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.25 (s, 1H), 8.83 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J=1.3 Hz, 1H).

Етап С. {транс-3-(4-{[4-Формил-6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

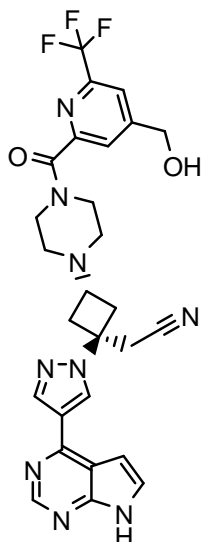
Триетиламін (0,095 мл, 0,68 ммоль) і бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонія гексафторфосфат (0,14 г, 0,31 ммоль) додали до розчину {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,15 г, 0,31 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b) і 4-формил-6-(трифторметил)піридин-2-карбонової кислоти (90 мг, 0,2 ммоль, з Етапу В) в N, N-диметилформаміді (1,7 мл). Після перемішування протягом 30 хвилин суміш розбавили EtOAc і промили водою (3x), потім насиченим сольовим розчином, потім висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. У результаті флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи градієнтом 0-10 % MeOH у ДХМ, одержали продукт у вигляді ясно-жовтої твердої речовини (52 мг, 24 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.17 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J=3.7 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.96 – 3.81 (m, 2H), 3.79 – 3.59 (m, 2H), 3.59 – 3.49 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.09 – 3.01 (m, 2H), 2.97 (tt, J=6.3, 6.7 Hz, 1H), 2.57 – 2.38 (m, 6H), 0.95 – 0.86 (m, 2H), -0.06 (s, 9H); РХМС (M+H) $^+$ : 694.2.

Етап D. {транс-3-(4-{[4-(Диметиламіно)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

2,0 М Диметиламін у ТГФ (130 мкл, 0,26 ммоль, Aldrich) і триацетоксиборгідрид натрію (27 мг, 0,129 ммоль) додали до розчину {транс-3-(4-{[4-формил-6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (15 мг, 0,022 ммоль, з Етапу С) у метиленхлориді (1,0 мл) і перемішували реакційну суміш протягом ночі. Суміш концентрували, потім розчинник замінили ізопропиловим спиртом (0,50 мл). Після цього додали 2,0 М диметиламін у ТГФ (22 мкл, 0,043 ммоль) і надлишок триацетоксиборгідриду натрію. Після перемішування протягом 24 годин додали 0,1 н NaOH і екстрагували продукт EtOAc. Об'єднані екстракти двічі промили водою, один раз насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. Залишок перемішували із сумішшю 1:1 ДХМ:ТФК протягом однієї години, концентрували, потім повторно розчинили в 1 мл метанолу, до якого потім додали 0,15 мл етилендіаміну. У результаті очищення препаративною ВЕРХ-МС (C18, елюючи градієнтом MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ , що містять 0,15 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) одержали продукт у вигляді вільної основи (2,0 мг, 16 %).

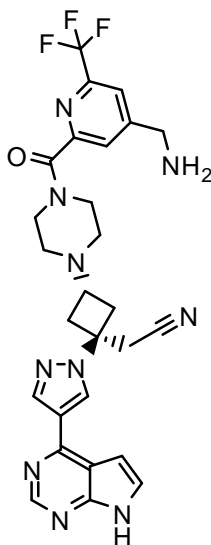
$^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.89 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.60 – 3.55 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.11 – 3.04 (m, 2H), 2.97 (tt, J=6.9, 7.1 Hz, 1H), 2.62 – 2.38 (m, 6H), 2.28 (s, 6H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  -71.39 (s); РХМС (M+H) $^+$ : 593.2

Приклад 66. {транс-3-(4-{[4-(гідроксиметил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



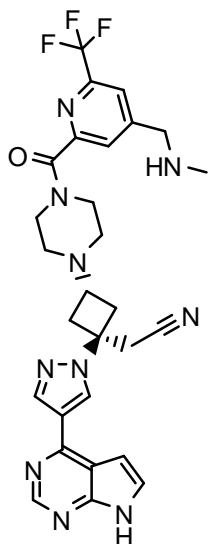
Приклад 66 одержали в якості побічного продукту реакції, Приклад 65, Етап D, і виділили під час ВЕРХ очищення, як описано вище в цьому Прикладі (2,5 мг, 20 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.72 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.88 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.92 – 3.73 (m, 2H), 3.63 – 3.49 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.15 – 3.02 (m, 2H), 2.97 (tt, J=6.7, 6.9 Hz, 1H), 2.64 – 2.36 (m, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ - 69.84 (s); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 566.2.

Приклад 67. {транс-3-(4-{[4-(амінометил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

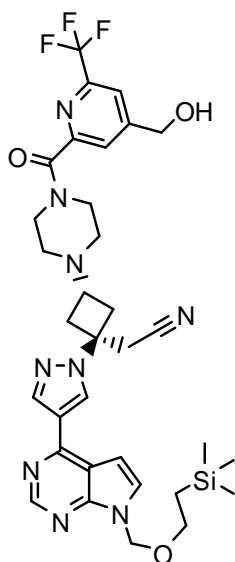


Триетиламін (6,0 мкл, 0,043 ммоль) і метансульфонілхлорид (2,2 мкл, 0,028 ммоль) додали до розчину {транс-3-(4-{[4-(гідроксиметил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (15 мг, 0,022 ммоль, отриманого так, як описано в Прикладі 68, Етап А) у метиленхлориді (0,75 мл). Через 15 хвилин розчинник вилучили in vacuo і ввели 7,0 М аміак у метанолі (0,3 мл, 2 ммоль, Adrich). Через 3,5 години суміш концентрували, залишок розчинили в суміші 1:1 ТФК:ДХМ, перемішували протягом однієї години, потім знову концентрували. Залишок повторно розчинили в 1 мл MeOH, а потім додали 0,2 мл етилендіаміну. Після повного зняття захисту продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH), одержавши продукт у вигляді вільної основи (2,0 мг, 16 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.95 – 7.87 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.92 – 3.80 (m, 2H), 3.61 – 3.53 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.14 – 3.02 (m, 2H), 2.97 (tt, J=6.9, 7.0 Hz, 1H), 2.61 – 2.40 (m, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ -69.78 (s); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 565.3

Приклад 68. {транс-3-(4-{[4-(метиламіно)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Етап А. {транс-3-(4-{[4-(Гідроксиметил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



5

Тетрагідроборат натрію (1,7 мг, 0,046 ммоль) додали до розчину {транс-3-(4-{[4-формил-6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (32 мг, 0,046 ммоль, Приклад 65, Етап С) в етанолі (0,50 мл). Через 30 хвилин реакційну суміш розбавили водою й екстрагували продукт EtOAc. Об'єднані екстракти промили водою (3х), потім насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували для одержання майже теоретичного виходу продукту, який використовували без додаткового очищення на Етапі В. РХМС ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 696.3.

10

Етап В. {транс-3-(4-{[4-(Метиламіно)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

15

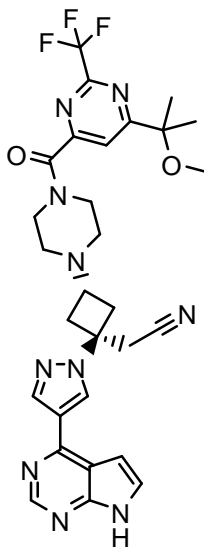
Триетиламін (4,8 мкл, 0,034 ммоль) і метансульфонілхлорид (1,7 мкл, 0,022 ммоль) додали до розчину {транс-3-(4-{[4-(гідроксиметил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (12 мг, 0,017 ммоль, з Етапу В) у метиленхлориді (0,60 мл). Через 15 хвилин розчинник вилучили *in vacuo* і додали метиламін, 33 вага. % в етанолі (50 мг, 0,5 ммоль, Aldrich). Реакцію продовжували протягом 1,5 годин, потім розчинник знову вилучили *in vacuo*. Неочищений продукт розчинили в суміші 1:1 ТФК:ДХМ, перемішували протягом однієї години, потім знову концентрували. Залишок повторно розчинили в 1 мл MeOH і додали 0,2 мл етилендіаміну. Після повного зняття захисту, установленого по ВЕРХ, продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючі градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH), щоб

25



одержати продукт у вигляді вільної основи (3,9 мг, 39 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, дмсо)  $\delta$  12.11 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.93 (d,  $J=1.3$  Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.76 – 3.63 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.41 – 3.36 (m, 2H), 3.08 – 2.94 (m, 2H), 2.84 (tt,  $J=7.0$ , 7.0 Hz, 1H), 2.45 – 2.27 (m, 6H), 2.26 (s, 3H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, дмсо)  $\delta$  -66.83 (s); РХМС ( $M+H$ ) $^+$ : 579.2

Приклад 69. {транс-3-(4-{[6-(1-метокси-1-метилетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Етап А. 6-(1-Метокси-1-метилетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонова кислота

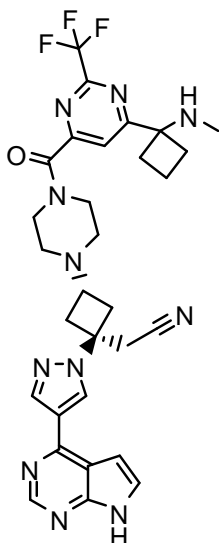
Гідрид натрію (0,032 г, 0,80 ммоль, 60 % у мінеральному маслі) і метилйодид (0,031 мл, 0,50 ммоль) додали до розчину 6-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонової кислоти (0,050 г, 0,20 ммоль, Приклад 58, Етап В) в N, N-диметилформаміді (1 мл, 10 ммоль). Після перемішування протягом ночі в реакційну суміш додали воду й гідроксид літію моногідрат (0,050 мг, 1,2 ммоль). Після перемішування протягом 1,5 годин реакційну суміш підкислили додаванням 1 н HCl для досягнення pH 3-4. Продукт екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. Залишок розчинили й двічі випарили на ротаційному випарнику з MeOH для одержання продукту, який використовували без додаткового очищення (0,045 г, 85 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.35 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.56 (s, 6H); РХМС ( $M+H$ ) $^+$ : 265.1

Етап В. {транс-3-(4-{[6-(1-Метокси-1-метилетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

До розчину 6-(1-метокси-1-метилетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонової кислоти (0,045 г, 0,17 ммоль, з Етапу А) в N, N-диметилформаміді (4 мл) послідовно додали розчин {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,0852 г, 0,173 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b) в N, N-диметилформаміді (2,5 мл), бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонія гексафторфосфат (90,4 мг, 0,204 ммоль) і триетиламін (0,12 мл, 0,85 ммоль). Після перемішування протягом ночі продукт виділили з реакційної суміші, розділивши її між етилацетатом і насиченим сольовим розчином, а водний шар екстрагували ще двома порціями етилацетату. Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. Із продукту зняли захист, перемішуючи із ТФК:ДХМ (1:1) протягом 1 години, випарили й перемішували з надлишком етилендіаміну в метанолі протягом ночі. Розчин відфільтрували й очистили препаративною ВЕРХ-МС (C18, елюючи градієнтом  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ , що містять 0,15 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,03 г, 30 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.68 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.40 (dd,  $J=3.7$ , 2.2 Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J=3.7$ , 1.8 Hz, 1H), 3.95 – 3.71 (m, 2H), 3.71 – 3.55 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 3.10 – 2.87 (m, 3H), 2.57 – 2.30 (m, 6H), 1.56 (s, 6H); РХМС ( $M+H$ ) $^+$ : 609.3

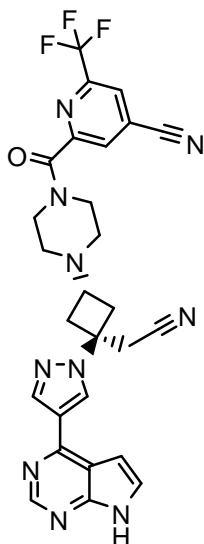
Приклад 70. {транс-3-(4-{[6-[1-(метиламіно)циклобутил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]}

іл]циклобутил}ацетонітрил



До 1H-бензотриазол-1-метанолу (3,0 мг, 0,020 ммоль, Aldrich) в етанолі (0,30 мл) додали  
 {транс-3-(4-{[6-(1-аміноциклобутил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-  
 5 {4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-  
 іл]циклобутил}ацетонітрил (15 мг г, 0,020 ммоль, Приклад 61, Етап Е). Розчин нагрівали до  
 78 °С у закритій пробірці протягом однієї години. Після охолодження до кімнатної температури  
 розчинник вилучили in vacuo, а залишок розчинили в тетрагідрофурані (0,60 мл). Додали  
 тетрагідроборат натрію (4,6 мг, 0,12 ммоль) і перемішували суміш протягом 40 хвилин, а потім  
 10 знову вилучили розчинник in vacuo. Залишок повторно розчинили в 2,0 мл ДХМ і по краплях  
 додали 0,40 мл ТФК. Після перемішування протягом 1,5 годин суміш концентрували ротаційним  
 випаром. Після цього залишок перемішували з етилендіаміном (0,10 мл) в MeOH (1,0 мл). Після  
 повного зняття захисту продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом  
 15 MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) для одержання продукту у вигляді вільної основи (2,0 мг,  
 16 %). РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 620.4

Приклад 71. 2-[(4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-  
 іл]циклобутил}піперазин-1-іл)карбонил]-6-(трифторметил)ізонікотинітрил



Етап А. 4-Циано-6-(трифторметил)піридин-2-карбонова кислота

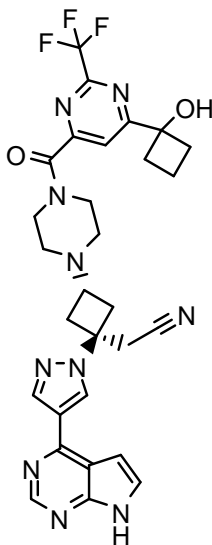
4-Бром-6-(трифторметил)піридин-2-карбонову кислоту (0,150 г, 0,556 ммоль, Anichem) і  
 20 ціанід цинку (0,39 г, 3,3 ммоль) змішали в N-метилпіролідіноні (2 мл) і дегазували суміш  
 продуванням через неї потоку азоту протягом 10 хвилин. Додали  
 тетракис(трифенілфосфін)палладій(0) (0,096 г, 0,083 ммоль), дегазування продовжували  
 протягом 5 хвилин, потім реакційну суміш закрили й нагрівали в мікрохвильовому реакторі до  
 25 температури 160 °С протягом 15 хвилин. Суміш відфільтрували й очистили препаративною  
 ВЕРХ (елюючи градієнтом від 18,8 до 40,9 % MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,1 % ТФК, за 1-6 хвилин,  
 при 60 мл/хв через C18 Sunfire 30 × 100 мМ, розмір часток 5 мкм), використовуючи УФ-

виявлення. Продукт елюювався через 5,25 хвилини.

Етап В. 2-[(4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-іл)карбонил]-6-(трифторметил)ізонікотинітрил

4-Циано-6-(трифторметил)піридин-2-карбонову кислоту (0,025 г, 0,12 ммоль, з Етапу А) розчинили в N, N-диметилформаміді (3 мл), і до цього розчину послідовно додали {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,0579 г, 0,117 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b) у вигляді розчину в N, N-диметилформаміді (1,7 мл), бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонія гексафторфосфат (61,4 мг, 0,139 ммоль) і триетиламін (0,081 мл, 0,58 ммоль). Після перемішування протягом ночі продукт виділили поділом реакційної суміші між етилацетатом і насиченим сольовим розчином. Шари розділили, а водну частину екстрагували двома додатковими порціями етилацетату. Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. SEM-захищена проміжна сполука очистили флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом до 100 % EtOAc у гексанах, потім 10-15 % MeOH у ДХМ. Третина отриманого матеріалу перемішували із сумішшю ТФК:ДХМ (1:1) протягом 1 години, випарили, потім перемішували з 0,2 мл етилендіаміну в метанолі протягом 30 хвилин. Потім розчин відфільтрували й очистили препаративною ВЕРХ-МС (C18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH), заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (5 мг, 20 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J=3.7 Hz, 1H), 3.89 – 3.80 (m, 2H), 3.62 – 3.53 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.12 – 3.03 (m, 2H), 2.97 (tt, J=7.1, 7.3 Hz, 1H), 2.67 – 2.29 (m, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ -70.18 (s); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 561.0

Приклад 72. {транс-3-(4-{[6-(1-гідроксициклобутил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Етап А. 6-(1-Гідроксициклобутил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонова кислота

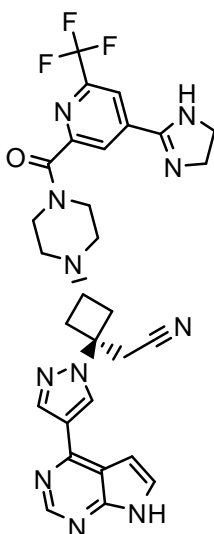
До розчину етил 6-циклобутил-2-(трифторметил)піримідин-4-карбоксилату (0,200 г, 0,729 ммоль, Приклад 61, Етап В) у воді (1 мл) і трет-бутиловому спирті (1 мл) додали перманганат калію (0,23 г, 1,4 ммоль), а потім швидко додали карбонат натрію (0,15 г, 1,4 ммоль). Після перемішування протягом ночі суміш відфільтрували. Отриману суміш вистоявали на відкритому повітрі протягом 3 днів, за цей час утворювався коричневий осад. Суміш знову відфільтрували й очистили препаративною ВЕРХ-МС (C18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,1 % ТФК) і випарили для одержання продукту, що містить лише незначна кількість ТФК (0,01 г, 5 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.41 (s, 1H), 2.75 – 2.46 (m, 2H), 2.44 – 2.15 (m, 2H), 2.18 – 1.77 (m, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ -72.09 (s); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 263.0

Етап В. {транс-3-(4-{[6-(1-Гідроксициклобутил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

До 6-(1-гідроксициклобутил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбоновій кислоті (0,010 г, 0,038 ммоль, з Етапу А) і {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,019 г, 0,038 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b) в N, N-диметилформаміді (1 мл) додали бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонія гексафторфосфат (20,2 мг, 0,0458 ммоль) і триетиламін

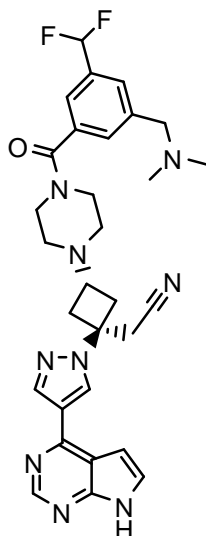
(0,026 мл, 0,19 ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш розділили між етилацетатом і водою. Шари розділили, а водну частину екстрагували двома додатковими порціями етилацетату. Об'єднані екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. Захист зняли перемішуванням із сумішшю ТФК:ДХМ (1:1) протягом 1 години, випарюванням, потім перемішуванням з етилендіаміном (0,2 мл) у метанолі до повного зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH), заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (15 мг, 65 %). <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.83 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.40 (dd, J=3.7, 2.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=3.7, 1.8 Hz, 1H), 3.92 – 3.75 (m, 2H), 3.70 – 3.64 (m, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.21 (s, 2H), 3.10 – 3.01 (m, 2H), 2.98 (tt, J=6.7, 6.7 Hz, 1H), 2.69 – 2.57 (m, 2H), 2.57 – 2.37 (m, 8H), 2.20 – 1.93 (m, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -70.72 (s); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 607.2

Приклад 73. {транс-3-(4-{[4-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Дотримувалися способу Прикладу 71, змінивши його в такий спосіб: під час зняття захисту перемішування з етилендіаміном продовжували протягом ночі, а не 30 хвилин. <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, дмсо) δ 12.11 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.07 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.89 (t, J=10.1 Hz, 2H), 3.77 – 3.61 (m, 2H), 3.49 (t, J=10.4 Hz, 2H), 3.44 – 3.36 (m, 4H), 3.07 – 2.96 (m, 2H), 2.84 (tt, J=6.8, 7.0 Hz, 1H), 2.47 – 2.14 (m, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 MHz, дмсо) δ -67.02 (s); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 604.3

Приклад 74. {транс-3-(4-{3-(дифторметил)-5-[(диметиламіно)метил]бензоїл}піперазин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Етап А. Метил 3-[(диметиламіно)метил]-5-(гідроксиметил)бензоат

У реакційну пробірку помістили метил 3-бром-5-(гідроксиметил)бензоат (1,2 г, 4,9 ммоль,

отриманий так, як описано в WO 2003/048111, з диметил 5-бромізофталату, Alfa Aesar), карбонат цезію (4,79 г, 14,7 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триізопропилбифеніл-2-іл)фосфін (280 мг, 0,59 ммоль, Aldrich), калію [(диметиламіно)метил](трифтор)борат(1-) (0,970 г, 5,88 ммоль, Aldrich), ацетат палладію (66 мг, 0,29 ммоль) й ТГФ:H<sub>2</sub>O (10:1, 30 мл). Реакційну суміш  
 5 дегазували продуванням потоку азоту протягом 10 хвилин. Пробірку закрили й нагрівали при 80 °C протягом 17 годин. Реакційну суміш розділили між водою й етилацетатом. Органічний шар двічі промили водою. Об'єднані водні частини потім наситили NaCl і екстрагували продукт вісьма порціями ДХМ. Екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували для одержання продукту у вигляді безбарвної маслянистої речовини (0,37 г,  
 10 34 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.94 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.24 (s, 6H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 224.1.

Етап В. Метил 3-[(диметиламіно)метил]-5-формилбензоат

Оксид марганцю (IV) (0,72 г, 8,3 ммоль) додали до метил 3-[(диметиламіно)метил]-5-(гідроксиметил)бензоату (0,37 г, 1,6 ммоль, з етапу А) у толуолі (15 мл). Суміш нагрівали до  
 15 105 °C протягом 2 годин, потім остидили до кімнатної температури й відфільтрували. Розчинник вилучили з фільтрату in vacuo для одержання продукту у вигляді безбарвної маслянистої речовини (0,30 г, 82 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.07 (s, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.26 (s, 6H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 222.1.

Етап С. Метил 3-(диформетил)-5-[(диметиламіно)метил]бензоат

Метил 3-[(диметиламіно)метил]-5-формилбензоат (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 погасили покрпельним додаванням NaHCO<sub>3</sub> у крижаний насичений розчин. Продукт виділили екстракцією з використанням ДХМ. Органічний екстракт двічі промили водою, один раз насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію,  
 25 відфільтрували й концентрували для одержання продукту у вигляді ясно-жовтої маслянистої речовини, який використовували без додаткового очищення (0,046 г, 30 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.09 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 6.68 (t, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 2.25 (s, 6H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 244.1.

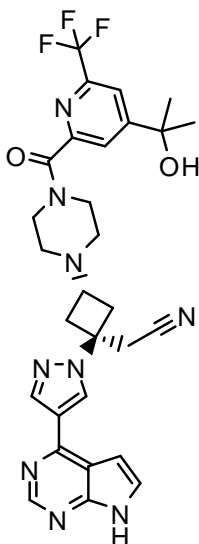
Етап D. 3-(Диформетил)-5-[(диметиламіно)метил]бензойна кислота

Гідроксид літію, моногідрат (65,2 мг, 1,55 ммоль) у воді (0,7 мл) додали до розчину метил 3-(диформетил)-5-[(диметиламіно)метил]бензоату (45 мг, 0,13 ммоль, з етапу С) у тетрагідрофурані (2 мл). Після перемішування протягом 3,5 годин суміш обробили 1 н HCl для доведення рН до 7, потім ТГФ вилучили ротаційним випаром. Додали ацетонітрил для одержання суміші 1:1 ACN:вода, суміш відфільтрували, а фільтрат очистили препаративною  
 35 ВЕРХ-МС (C18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH), для одержання продукту у вигляді твердої білої речовини (0,030 г, 100 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.95 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.15 (s, 6H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 230.1.

Етап Е. {транс-3-(4-{3-(Диформетил)-5-[(диметиламіно)метил]бензоїл}піперазин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

3-(Диформетил)-5-[(диметиламіно)метил]бензойну кислоту (14,0 мг, 0,0609 ммоль, з Етапу D) розчинили в ТГФ (0,56 мл). Додали триетиламін (28,3 мкл, 0,203 ммоль) і N, N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронія гексафторфосфат (21,2 мг, 0,0558 ммоль) і перемішували суміш протягом 15 хвилин. Додали {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (25,0 мг, 0,0507 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b) і перемішували реакційну суміш протягом двох годин. Реакційну суміш розділили між водою й етилацетатом. Органічний шар промили водою, 0,1 н NaOH і насиченим розчином NaCl, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. Залишок розчинили в суміші 1:1 ДХМ:ТФК, перемішували протягом 1 години, знову концентрували, потім перемішували з етилендіаміном (0,2 мл) у метанолі (1 мл) до повного зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (C18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH), заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (11,8 мг, 40 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, дмсo) δ 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.26 – 6.77 (m, 2H), 3.66 (br m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.34 (br m, 2H), 3.07 – 2.89 (m, 2H), 2.83 (tt, J=7.3, 7.4 Hz, 1H), 2.43 – 2.21 (m, 6H), 2.15 (s, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, дмсo) δ -107.70 (d, J=55.9 Hz); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 574.3.

Приклад 75. {транс-3-(4-{[4-(1-гідрокси-1-метилетил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Етап А. 2-Хлор-6-(трифторметил)ізонікотинава кислота й 2-хлор-6-(трифторметил)нікотинава кислота

2-Хлор-6-(трифторметил)піридин (20,0 г, 110 ммоль, Synquest) розчинили в тетрагідрофурані (400 мл), а потім додали 1,0 М хлорид літія – хлор(2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-іл)магній (1:1) у ТГФ (132 мл, 132 ммоль, Aldrich). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім остудили до  $-78^{\circ}\text{C}$ , і в колбу додали 67 г твердого сухого льоду. Реакційну суміш перемішували при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом 1 години, а потім залишили повільно нагріватися до кімнатної температури. Після досягнення кімнатної температури реакцію погасили водою, вилили в 1 н NaOH і промили діетиловим ефіром. Водну фазу потім підкислили концентрованою HCl до pH  $\sim 1$  і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти промили водою, потім насиченим розчином NaCl, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували й концентрували для одержання регіоізомерній суміші карбонових кислот 1,2:1 (11,65 г, 47 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.43 (dd,  $J=7.9, 0.8$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J=1.1$  Hz, 1H), 8.11 (dd,  $J=1.1, 0.6$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H).

Етап В. 2-[2-Хлор-6-(трифторметил)піридин-4-іл]пропан-2-ол (виділений заданий ізомер)

До розчину 2-хлор-6-(трифторметил)нікотинавої кислоти (0,45 г, 2,0 ммоль) й 2-хлор-6-(трифторметил)ізонікотинавої кислоти (0,55 г, 2,4 ммоль) (у вигляді суміші з Етапу А) у тетрагідрофурані (10 мл), охолоджену на крижаній лазні, додали триетиламін (0,64 мл, 4,6 ммоль), а потім ізобутил хлорформіат (0,60 мл, 4,6 ммоль, Aldrich). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім відфільтрували через шар целіту в колбу, що містить 3,0 М метилмагній бромід у діетиловому ефірі (4,0 мл, 12 ммоль, Aldrich) у тетрагідрофурані (5 мл), також охолоджений на крижаній лазні. Шар целіту промили додатково 10 мл ТГФ. Після нагрівання до кімнатної температури до реакційної суміші додали додаткову порцію 3,0 М метилмагнія броміду в діетиловому ефірі (4,0 мл, 12 ммоль). Після того, як по ВЕРХ було виявлено, що реакція завершилася, до реакційної суміші додали насичений розчин хлориду амонію. Після перемішування протягом 20 хвилин суміш перенесли в ділильну лійку й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промили водою й насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. У результаті флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи градієнтом 0-30 % EtOAc у гексанах, одержали продукт (0,28 г, 58 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d,  $J=1.4$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 1.60 (s, 6H); PХМС (M+H) $^+$ : 240.1, 242.1.

Етап С. 4-(1-Гідрокси-1-метилетил)-6-(трифторметил)піридин-2-карбонітрил

Розчин 2-[2-хлор-6-(трифторметил)піридин-4-іл]пропан-2-олу (0,230 г, 0,960 ммоль, з Етапу В) і ціаніду цинку (0,676 г, 5,76 ммоль) в N-метилпіролідіноні (4 мл) дегазували продуванням потоку азоту через розчин протягом 10 хвилин. Додали тетракіс(трифенілфосфін)палладій(0) (0,22 г, 0,19 ммоль) і в такий же спосіб дегазували ще 5 хвилин. Пробірку закрили й нагрівали в мікрохвильовому реакторі до  $140^{\circ}\text{C}$  протягом 10 хвилин. Продукт виділили з реакційної суміші, розділивши її між водою й етилацетатом, екстрагували (3x) і висушили об'єднані екстракти над сульфатом натрію. Потім висушені екстракти відфільтрували й концентрували. У результаті флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи градієнтом 0-25 % EtOAc у гексанах, одержали продукт (110 мг, 50 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 1.62 (s, 6H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.39 (s); PХМС (M+H) $^+$ : 231.1.

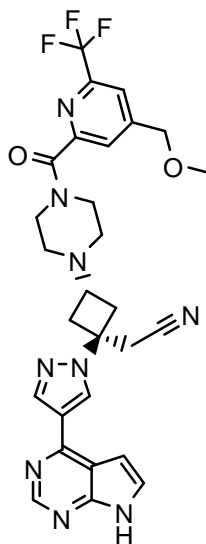
Етап D. 4-(1-Гідрокси-1-метилетил)-6-(трифторметил)піридин-2-карбонова кислота

До розчину 4-(1-гідрокси-1-метилетил)-6-(трифторметил)піридин-2-карбонітрилу (0,088 г, 0,38 ммоль, з Етапу C) в етанолі (4 мл) додали 1,0 М гідроксид натрію у воді (1,5 мл, 1,5 ммоль) і нагрівали реакційну суміш до 90 °С протягом 20 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш підкислили додаванням 1 н HCl до pH 5 і вилучили етанол in vacuo. Водну суміш, що залишилася, екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували для одержання продукту, який використовували без додаткового очищення (80 мг, 84 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.43 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J=1.6 Hz, 1H), 1.57 (s, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ -69.39 (s); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 250.1.

Етап E. {транс-3-(4-{[4-(1-Гідрокси-1-метилетил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

4-(1-Гідрокси-1-метилетил)-6-(трифторметил)піридин-2-карбонову кислоту (0,0498 г, 0,200 ммоль, з Етапу D) розчинили в N, N-диметилформаміді (5 мл), і до цього розчину додали {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,100 г, 0,203 ммоль, з Етапа 1 Приклада 1b), а потім бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонія гексафторфосфат (106,1 мг, 0,2398 ммоль) і триетиламін (0,14 мл, 1,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, потім розділили між етилацетатом і насиченим сольовим розчином. Водну частину екстрагували двома додатковими порціями етилацетату. Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. Неочищений продукт перемішували із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1 години, потім випарили й перемішували з надлишком етилендіаміну в метанолі до повного зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючі градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH), заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (62 мг, 52 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.79 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.00 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.93 – 3.80 (m, 2H), 3.77 – 3.64 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.13 – 2.87 (m, 3H), 2.58 – 2.35 (m, 6H), 1.61 (s, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -68.19 (s); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 594.3.

Приклад 76. {транс-3-(4-{[4-(метоксиметил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Етап A. [2-Хлор-6-(трифторметил)піридин-4-іл]метанол й [2-хлор-6-(трифторметил)піридин-3-іл]метанол

До розчину 2-хлор-6-(трифторметил)нікотинової кислоти (0,90 г, 4,0 ммоль) й 2-хлор-6-(трифторметил)ізонікотинової кислоти (1,1 г, 4,9 ммоль) (суміш регіоізомерів, отримана в Прикладі 75, Етап A) у тетрагідрофурані (20 мл), охолодженому на крижаній лазні, додали триетиламін (1,3 мл, 9,2 ммоль), а потім ізобутил хлорформіат (1,2 мл, 9,2 ммоль, Aldrich). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім відфільтрували через короткий шар целіту в колбу, що містить тетрагідроборат натрію (1,0 г, 26 ммоль) у воді (10 мл), яку також остиудили на крижаній лазні. Для промивання целіту в реакційній колбі використовували додаткову кількість ТГФ (10 мл). Після нагрівання до кімнатної температури додали воду й розділили шари. Шар ТГФ зберегли, а водний шар екстрагували трьома порціями етилацетату,

які об'єднали з вихідним органічним ТГФ шаром. Об'єднані органічні екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. Прийняли теоретичний вихід і використовували продукт без додаткового очищення, у вигляді суміші регіоізомерів.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (dq,  $J=7.8, 0.9$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.83 (s, 2H);  $\text{PXMC (M+H)}^+$ : 212.0.

Етап В. 2-Хлор-4-(метоксиметил)-6-(трифторметил)піридин (виділений заданий ізомер)

До розчину [2-хлор-6-(трифторметил)піридин-4-іл]метанолу (0,84 г, 4,0 ммоль) й [2-хлор-6-(трифторметил)піридин-3-іл]метанолу (0,84 г, 4,0 ммоль) (у вигляді суміші регіоізомерів з Етапу А) в N, N-диметилформаміді (8,6 мл) додали карбонат калію (3,3 г, 24 ммоль), а потім метилйодид (0,99 мл, 16 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Додали додаткову кількість ДМФ (10 мл), метилйодиду (2,0 мл, 32 ммоль) і карбонату калію (3,3 г, 24 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 72 годин. У реакційну суміш додали воду й екстрагували продукт трьома порціями етилацетату. Об'єднані органічні екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. Флеш-хроматографія на силікагелі, з елююванням градієнтом 0-25 %  $\text{EtOAc}$  у гексанах, дозволила виділити заданий ізомер, забруднений невеликою кількістю небажаного ізомеру. Заданий ізомер:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.53 (dd, 2H), 3.48 (s, 3H).

Етап С. 4-(Метоксиметил)-6-(трифторметил)піридин-2-карбонітрил

Розчин 2-хлор-4-(метоксиметил)-6-(трифторметил)піридину (0,5 г, 2 ммоль, з Етапу В) і ціаніду цинку (1,56 г, 13,3 ммоль) в N-метилпіролідіноні (8 мл) дегазували продуванням потоку азоту через розчин протягом 10 хвилин. Додали тетраакс(трифенілфосфін)палладій(0) (0,51 г, 0,44 ммоль) і в такий же спосіб дегазували суміш протягом 5 хвилин. Реакційну пробірку закрили й нагрівали в мікрохвильовому реакторі до 140 °C протягом 10 хвилин. Реакційну суміш розділили між водою й етилацетатом, а водну частину екстрагували двома додатковими порціями етилацетату. Об'єднані органічні екстракти промили водою, потім насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. У результаті флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи градієнтом 0-30 %  $\text{EtOAc}$  у гексанах, одержали очищений продукт (0,36 г, 80 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 – 7.83 (m, 2H), 4.60 (dd,  $J=0.9$  Hz, 2H), 3.51 (s, 3H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.55 (s);  $\text{PXMC (M+H)}^+$ : 217.1.

Етап D. 4-(Метоксиметил)-6-(трифторметил)піридин-2-карбонова кислота

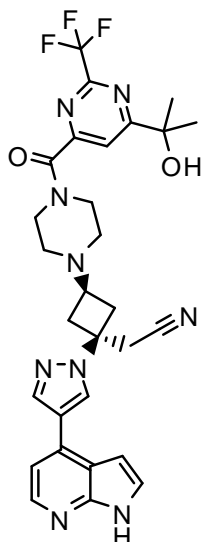
До розчину 4-(метоксиметил)-6-(трифторметил)піридин-2-карбонітрилу (0,36 г, 1,7 ммоль, з Етапу С) в етанолі (20 мл) додали 1,0 М гідроксид натрію у воді (6,5 мл, 6,5 ммоль) і нагрівали реакційну суміш на масляній лазні, підтримуючи температуру при 90 °C, протягом 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури додали 1 н  $\text{HCl}$  для досягнення рН 2, а продукт екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували для одержання кристалічної речовини, яку використовували без додаткового очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.29 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.49 (s, 3H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  -69.56 (s);  $\text{PXMC (M+H)}^+$ : 236.0.

Етап Е. {транс-3-(4-{[4-(Метоксиметил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

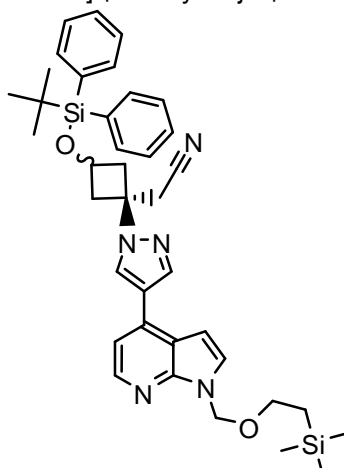
4-(Метоксиметил)-6-(трифторметил)піридин-2-карбонову кислоту (0,0470 г, 0,200 ммоль, з Етапу D) розчинили в N, N-диметилформаміді (5 мл), і до цього розчину додали {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,100 г, 0,203 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b), а потім бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонія гексафторфосфат (106,1 мг, 0,2398 ммоль) і триетиламін (0,14 мл, 1,0 ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш розділили між етилацетатом і насиченим сольовим розчином. Водну частину ще два рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. Неочищений продукт перемішували із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1 години, випарили, потім перемішували з надлишком етилендіаміну в метанолі до повного зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС ( $\text{C}_{18}$ , елюючи градієнтом  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ , що містять 0,15 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (49 мг, 42 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.14 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (d,  $J=1.4$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.94 – 3.80 (m, 2H), 3.76 – 3.61 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.12 – 2.80 (m, 3H), 2.60 – 2.34 (m, 6H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.34 (s);  $\text{PXMC (M+H)}^+$ : 580.3.

Приклад 77. {цис-3-(4-{[6-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



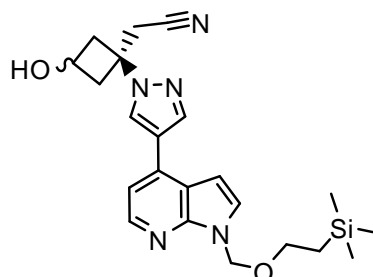


Етап А. {3-[[трет-Бутил(дифеніл)силіл]окси]-1-[4-(1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (суміш диастереомерів)



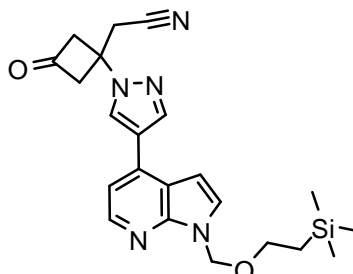
- 5 До розчину (3-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]циклобутиліден)ацетонітрилу (4,0 г, 8,7 ммоль, з Етапу 4 Прикладу 1а) і 4-(1H-піразол-4-іл)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-піроло[2,3-b]піридину (1,50 г, 4,77 ммоль, US 20090181959) в ацетонітрилі (10 мл, 200 ммоль) додали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,68 мл, 4,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Додали додаткову порцію 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ена (0,7 мл, 5 ммоль) і
- 10 реакція тривала ще 72 години. Ацетонітрил вилучили in vacuo. Флеш-хроматографію на силікагелі, елюючи 0 %-30 % EtOAc у гексанах, використовували для очищення продукту, який одержали у вигляді суміші диастереомерів (2 г, 60 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33 (d, J=5.0 Hz, 1H основний), 8.29 (d, J=5.0 Hz, 1H неосновний), 8.06 (s, 1H основний), 8.03 (s, 1H основний), 8.00 (s, 1H неосновний), 7.93 (s, 1H неосновний), 7.70 – 7.31 (m, 10H основний і 10H неосновний), 7.19 (d, J=5.0 Hz, 1H основний), 7.11 (d, J=5.0 Hz, 1H неосновний), 6.74 (d, J=3.6 Hz, 1H основний), 6.63 (d, J=3.7 Hz, 1H неосновний), 5.71 (s, 2H основний), 5.69 (s, 2H неосновний), 4.49-4.39 (m, 1H неосновний), 4.33 (tt, J=7.0, 7.0 Hz, 1H основний), 3.67 – 3.45 (m, 2H основний і 2H неосновний), 3.22 (s, 2H неосновний), 3.11 – 2.95 (m, 2H неосновний), 2.92 – 2.77 (m, 6H основний), 2.65 – 2.50 (m, 2H неосновний), 1.08 (s, 9H неосновний), 1.03 (s, 9H основний), 0.98 – 0.80 (m, 2H основний і 2H неосновний), -0.06 (s, 9H основний), -0.08 (s, 9H неосновний); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 662.1.
- 20

Етап В. {3-[[гідрокси-1-[4-(1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил]ацетонітрил (суміш диастереомерів)



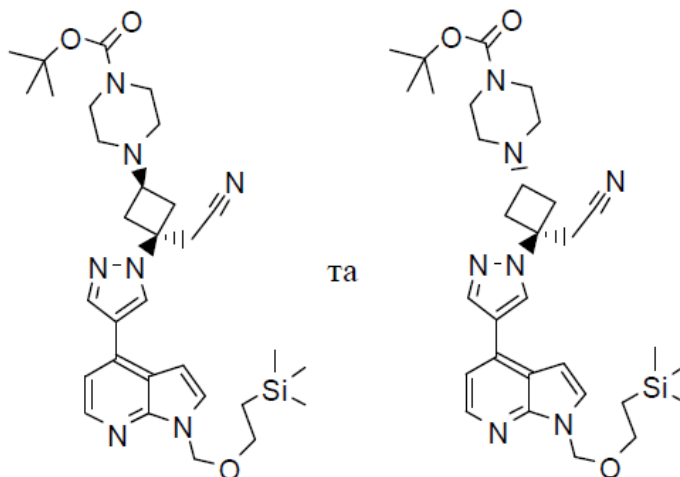
До {3-((трет-бутил(дифеніл)силіл)окси)-1-[4-(1-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (2,0 г, 3,0 ммоль, у вигляді суміші диастереомерів з Етапу А) в етанолі (82 мл) додали 5,0 М розчин гідроксида натрію в воді (9 мл, 50 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавили водою й вилучили етанол in vacuo. Водну суміш екстрагували етилацетатом (3x). Об'єднані органічні екстракти промили водою, потім насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. Продукт, у вигляді суміші диастереомерів, використовували без додаткового очищення на Етапі С. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 424.2.

Етап С. {3-оксо-1-[4-(1-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



До розчину {3-гідрокси-1-[4-(1-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (1,3 г, 3,1 ммоль, суміш диастереомерів з Етапу В) у метиленхлориді (40 мл) додали періодинан Десс-Мартіна (1,63 г, 3,84 ммоль). Після перемішування протягом 1 години й 15 хвилин, реакційну суміш вилили в 1 н NaOH і екстрагували трьома порціями ДХМ. Об'єднані екстракти промили 1 н NaOH, потім насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, декантували, а розчинник вилучили in vacuo. У результаті флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи спочатку градієнтом 0-30 % EtOAc у гексанах, потім швидким градієнтом до 100 % EtOAc, одержали продукт (1,1 г, 85 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.42 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J=3.7 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.10 – 3.97 (m, 2H), 3.74 – 3.61 (m, 2H), 3.61 – 3.47 (m, 2H), 3.28 (s, 2H), 0.98 – 0.86 (m, 2H), -0.07 (s, 9H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 422.2.

Етап D. трет-бутил 4-{цис-3-(цианометил)-3-[4-(1-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-карбоксилат й трет-бутил 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(1-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-карбоксилат (виділений кожний диастереомер)

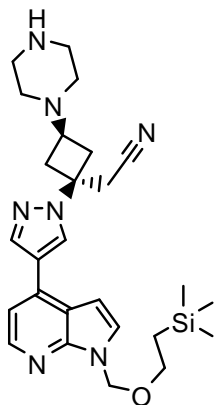


Дихлорид цинку (0,210 г, 1,54 ммоль) і цианоборгідрид натрію (0,194 г, 3,08 ммоль) змішали

в метанолі (6,5 мл) (у відповідності зі способом, знайденим в JOC 1985, 50, 1927-1932) і перемішували протягом 2 годин. Після утворення відбудовної суміші {3-оксо-1-[4-(1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (1,10 г, 2,61 ммоль, з Етапу С) й трет-бутил піперазин-1-карбоксилат (1,15 г, 6,17 ммоль, Aldrich) змішали в метанолі (30 мл) для розчинення, потім додали відбудовний розчин, отриманий змішуванням дихлориду цинку й цианоборгідриду натрію. Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Метанол вилучили in vacuo. Додали насичений розчин бікарбонату натрію й екстрагували розчин трьома порціями етилацетату. Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. У результаті флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи градієнтом 0-10 % MeOH у ДХМ, одержали продукт (1,27 г, 82 %) у вигляді суміші диастереомерів: <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.31 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.41 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J=5.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J=3.1 Hz, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.71 (s, 4H), 3.59 – 3.50 (m, 4H), 3.45 (m, 8H), 3.19 (s, 2H), 3.11 (s, 2H), 3.07 – 2.95 (m, 2H), 2.94 – 2.60 (m, 6H), 2.53 – 2.39 (m, 2H), 2.33 (m, 8H), 1.61 (s, 18H), 0.99 – 0.73 (m, 4H), -0.07 (d, J=0.7 Hz, 18H).

Для поділу цис- і транс-ізомерів використовували хиральну ВЕРХ: стовпчик CHIRALPAK IA, 30 % EtOH у гексанах при 14 мл/хв, ~75 мг/уведення проби, час утримання Піка 1:9,725 хвилини; час утримання Піка 2:12,804 хвилини.

Етап Е. {цис-3-Піперазин-1-іл-1-[4-(1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



трет-Бутил 4-{цис-3-(цианометил)-3-[4-(1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-карбоксилат (0,7 г, 1 ммоль, пік 1 з Етапу D) розчинили в 1, 4-диоксані (14 мл) і додали 4,0 М хлороводень у диоксані (10 мл, 40 ммоль). Після перемішування протягом 72 годин додали воду (10 мл), і гетерогенна суміш стала розчином, а потім продовжили реакцію. Після перемішування протягом 5 годин, реакційну суміш вилили в насичений розчин бікарбонату натрію для нейтралізації й вилучили диоксан in vacuo. Водну суміш екстрагували етилацетатом (4х), а об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. (0,56 г, 93 %). РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 492.1.

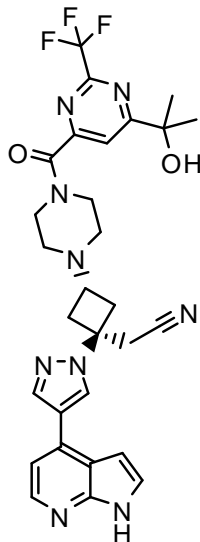
Етап F. {цис-3-(4-{[6-(1-Гідрокси-1-метилетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

6-(1-Гідрокси-1-метилетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонову кислоту (0,0125 г, 0,0501 ммоль, Приклад 58, Етап В) розчинили в N, N-диметилформаміді (1 мл), і до цього розчину додали {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(1-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,025 г, 0,0501 ммоль, з Етапу Е, що утворювався з Піка 1 Етапу D), а потім бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонія гексафторфосфат (26,57 мг, 0,06008 ммоль) і триетиламін (0,035 мл, 0,25 ммоль). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш розділили між етилацетатом і насиченим сольовим розчином, а водну частину екстрагували етилацетатом ще два рази. Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. Неочищений продукт перемішували із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1 години, випарили, потім перемішували з етилендіаміном (1,5 мл) у метанолі (5 мл) протягом ночі. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (C18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH), заморозили й ліофілізували для одержання вільної основи (5 мг, 20 %). <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.05 (s, 1H), 8.30 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.37 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.90 – 3.78 (m, 2H), 3.69 – 3.58 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.94

(tt, J=7.2, 7.7 Hz, 1H), 2.88 – 2.78 (m, 2H), 2.78 – 2.63 (m, 2H), 2.57 – 2.50 (m, 2H), 2.50 – 2.41 (m, 2H), 1.62 (s, 6H).

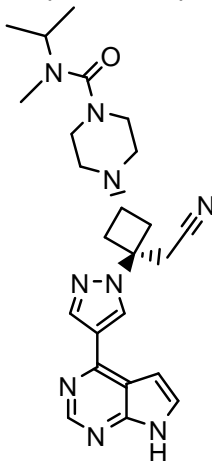
$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 MHz,  $\text{cdCl}_3$ )  $\delta$  -70.71 (s); PXMC (M+H) $^+$ : 594.1.

Приклад 78. {транс-3-(4-{[6-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбонил}піперазин-1-іл)-1-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 77, починаючи з Піка 2 з Етапу D, для одержання продукту у вигляді вільної основи (5 мг, 20 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.00 (s, 1H), 8.31 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.40 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J=3.5 Hz, 1H), 3.97 – 3.83 (m, 2H), 3.76 – 3.51 (m, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.11 – 3.00 (m, 2H), 2.98 (tt, J=6.5, 6.8 Hz, 1H), 2.59 – 2.39 (m, 6H), 1.62 (s, 6H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 MHz,  $\text{cdCl}_3$ )  $\delta$  -70.71 (s); PXMC (M+H) $^+$ : 594.1.

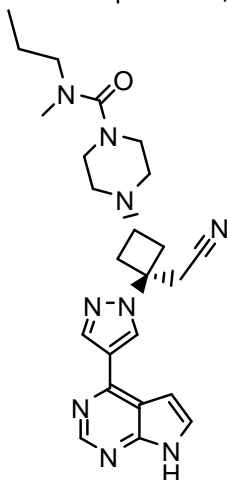
Приклад 79. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-ізопропил-N-метилпіперазин-1-карбоксамід



До N-метил-2-пропанаміну (13,4 мкл, 0,183 ммоль, Aldrich) в ацетонітрилі (0.5 мл) додали 1,89 М фосген у толуолі (0,193 мл, 0,365 ммоль), потім N, N-диізопропілетиламін (0,0318 мл, 0,183 ммоль). Після перемішування протягом 1 години розчинники й надлишок реагентів вилучили in vacuo. Залишок відновили в суміші 1:1 MeCN:ДХМ і додали N, N-диізопропілетиламін (0,0318 мл, 0,183 ммоль), а потім {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,030 г, 0,061 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b) і перемішували реакційну суміш протягом ночі. Суміш розбавили водою й екстрагували EtOAc. Екстракти промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію й концентрували. Залишок перемішували із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1 години, випарили, потім перемішували з 0,2 мл етилендіаміну в метанолі. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (C18, елюючи градієнтом MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ , що містять 0,15 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), заморозили й

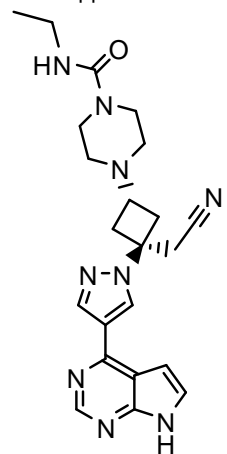
ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (12,8 мг, 46 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, дмсо)  $\delta$  12.06 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.90 (гепт, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.14 – 3.04 (m, 4H), 3.04 – 2.94 (m, 2H), 2.79 (tt,  $J=7.2, 7.3$  Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.42 – 2.21 (m, 6H), 1.04 (d, 6H); РХМС ( $M+H$ ) $^+$ : 462.3.

5 Приклад 80. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-метил-N-пропилпіперазин-1-карбоксамід



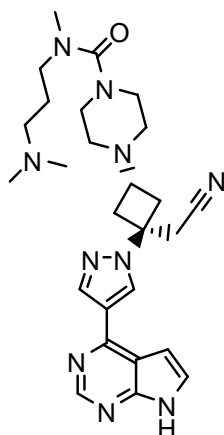
10 Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 79, використовуючи N-метил-N-пропиламін (18,7 мкл, 0,183 ммоль, Acros), для одержання продукту у вигляді вільної основи (13 мг, 46 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, дмсо)  $\delta$  12.10 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.10 (m, 4H), 3.06 – 2.92 (m, 4H), 2.78 (tt,  $J=7.5, 7.8$  Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.40 – 2.18 (m, 6H), 1.54 – 1.38 (m, 2H), 0.79 (t, 3H); РХМС ( $M+H$ ) $^+$ : 462.3.

Приклад 81. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-етилпіперазин-1-карбоксамід



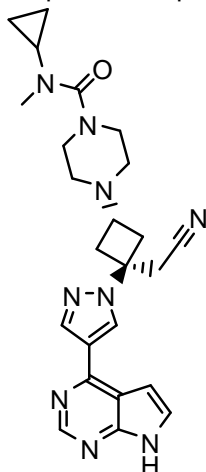
15 {транс-3-Піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (30,0 мг, 0,0609 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b) розчинили в ацетонітрилі (0,40 мл) і додали ізоціанатоетан (8,6 мг, 0,12 ммоль, Aldrich). Після перемішування протягом 1 години розчинник і надлишок реагентів вилучили in vacuo. Залишок перемішували із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1 години, випарили, потім перемішували з 0,2  
20 мл етилендіаміну в метанолі до повного зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (C18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH), заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (16,7 мг, 63 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, дмсо)  $\delta$  12.06 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.47 (t, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.32 – 3.21 (m, 4H), 3.08 – 2.93 (m, 4H), 2.76 (tt,  $J=7.3, 7.3$  Hz, 1H), 2.40 – 2.30 (m, 2H), 2.28 – 2.15 (m, 4H), 0.99 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H); РХМС ( $M+H$ ) $^+$ : 434.1.

25 Приклад 82. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-[3-(диметиламіно)пропил]-N-метилпіперазин-1-карбоксамід



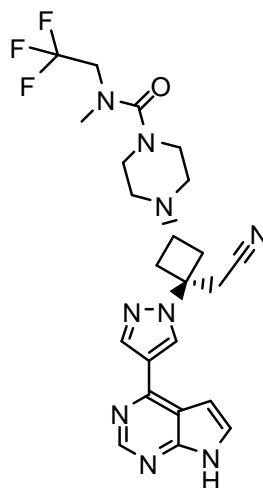
До N, N,N'-триметилпропан-1,3-діаміну (0,0212 г, 0,183 ммоль, Alfa Aesar) в ацетонітрилі (0,5 мл) додали 1,89 М фосген у толуолі (0,193 мл, 0,365 ммоль). Після перемішування протягом 1 години, розчинник вилучили *in vacuo*. Залишок розчинили в суміші 1:1 MeCN:ДХМ і  
 5 додали {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,030 г, 0,061 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b) і N, N-диізопропілетиламін (64 мкл, 0,36 ммоль) і перемішували суміш протягом ночі. Суміш розбавили водою й екстрагували EtOAc. Екстракт промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію й концентрували. Залишок перемішували  
 10 із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1 години, випарили, потім перемішували з 0,2 мл етилендіаміну в метанолі до повного зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH), заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (10,3 мг, 34 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, дмсо) δ 12.10 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J=3.6 Hz, 1H),  
 15 3.42 (s, 2H), 3.14 – 2.93 (m, 8H), 2.77 (tt, J=7.4, 7.5 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.40 – 2.23 (m, 6H), 2.13 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.09 (s, 6H), 1.58 (p, J=7.0 Hz, 2H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 505.2.

Приклад 83. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}-N-циклопропил-N-метилпіперазин-1-карбоксамід



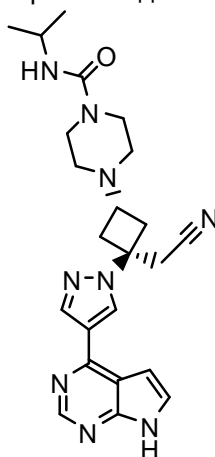
Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 79, використовуючи N-метилциклопропанаміну гідрохлорид (0,0196 г, 0,183 ммоль, Accela Chembio, Inc.), для одержання продукту у вигляді вільної основи (21,8 мг, 78 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, дмсо) δ 11.98 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.26 – 3.17 (m, 4H), 3.04 – 2.94 (m, 2H), 2.78 (tt, J=7.3, 7.4 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.57 (tt, J=6.9, 3.7 Hz, 1H), 2.39 – 2.31 (m, 2H), 2.31 – 2.22 (m, 4H), 0.63 (td, J=6.9, 4.9 Hz, 2H), 0.50 – 0.44 (m, 2H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 460.3.

Приклад 84. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}-N-метил-N-(2,2,2-трифторетил)піперазин-1-карбоксамід



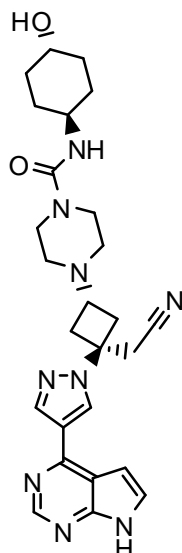
Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 79, використовуючи 2,2,2-трифтор-N-метилетанаміну гідрохлорид (0,0273 г, 0,183 ммоль, Matrix Scientific), для одержання продукту у вигляді вільної основи (11,5 мг, 38 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (376 МГц, дмсо)  $\delta$  12.11 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 4.04 (q,  $J=9.8$  Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.24 – 3.11 (m, 4H), 3.04 – 2.96 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.79 (tt,  $J=7.3$ , 7.3 Hz, 1H), 2.40 – 2.26 (m, 6H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, дмсо)  $\delta$  -70.04 (t,  $J=9.7$  Hz); РХМС ( $M+H$ ) $^+$ : 502.2.

Приклад 85. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-ізопропилпіперазин-1-карбоксамід



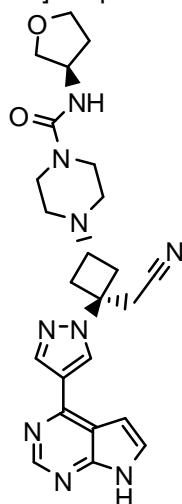
До розчину {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,030 г, 0,061 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b) у метиленхлориді (1 мл) додали N, N-диізопропілетиламін (26 мкл, 0,15 ммоль), а потім 2-ізоціанатопропан (7 мкл, 0,07 ммоль, Aldrich) і перемішували реакційну суміш протягом двох годин. Додали ТФК (1 мл) і перемішували реакційну суміш протягом 1 години, потім випарили. Залишок повторно розчинили в метанолі (1,8 мл) і додали етилендіамін (0,2 мл). Після перемішування протягом 30 хвилин продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючі градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH), елюент заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (9 мг, 30 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.50 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 3.94 – 3.78 (m, 1H), 3.49 – 3.37 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.14 – 3.00 (m, 2H), 2.97 – 2.85 (m, 1H), 2.57 – 2.43 (m, 2H), 2.43 – 2.31 (m, 4H), 1.12 (d,  $J=6.7$  Hz, 6H); РХМС ( $M+H$ ) $^+$ : 448.1.

Приклад 86. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперазин-1-карбоксамід



У пробірку, що містить смолу Phoxime® (0,19 г, Aldrich), додали транс-4-аміноциклогексанол (56 мг, 0,49 ммоль, Aldrich) у метиленхлориді (2,5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Смолу зібрали фільтрацією й промили ДХМ, потім MeOH. Зібрану смолу повернули в реакційну пробірку й поглинули 1, 2-дихлоретаном (2 мл). Додали {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,040 г, 0,081 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b), у вигляді розчину в метиленхлориді (1 мл), а потім толуол (5 мл). Пробірку закрили й нагрівали до 80 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, смолу вилучили фільтрацією й промили ДХМ і MeOH, а фільтрат випарили. Залишок перемішували із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1 години, випарили, потім перемішували з етилендіаміном (0,2 мл) у метанолі (1,5 мл) до повного зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH), елюент заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (5 мг, 10 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.51 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.56 – 3.44 (m, 2H), 3.44 – 3.37 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.13 – 3.02 (m, 2H), 2.95 – 2.83 (m, 1H), 2.55 – 2.44 (m, 2H), 2.41 – 2.33 (m, 4H), 1.98 – 1.80 (m, 4H), 1.40 – 1.20 (m, 4H); PХМС (M+H)<sup>+</sup>: 504.4.

Приклад 87. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}-N-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]піперазин-1-карбоксамід

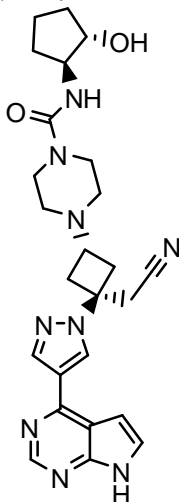


Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 86, починаючи з (3R)-тетрагідрофуран-3-амін 4-метилбензолсульфонату (0,13 г, 0,49 ммоль, Fluka), який перемішували із триетиламіном (0,068 мл, 0,49 ммоль) у ДХМ (2,5 мл) перед додаванням отриманої суміші до смоли Phoxime®. Очистили для одержання продукту у вигляді вільної основи (5 мг, 10 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.51 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.34 – 4.17 (m, 1H), 3.98 – 3.81 (m, 2H), 3.76 (td, J=8.3, 6.1 Hz, 1H), 3.56 (dd, J=9.1, 4.3 Hz, 1H), 3.50 – 3.38 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.14 – 2.95 (m, 2H), 2.98 – 2.83 (m, 1H), 2.56 – 2.43 (m, 2H), 2.44 – 2.32 (m, 4H), 2.18 (dq, J=14.8, 7.4 Hz, 1H), 1.92 – 1.72 (m,



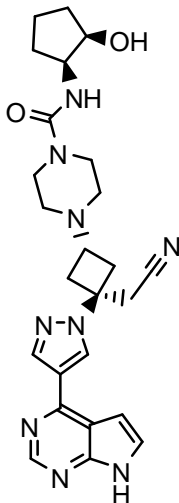
1H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 476.2.

Приклад 88. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-(2-гідроксициклопентил)піперазин-1-карбоксамід (рацемічний)



Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 87, використовуючи суміш транс-2-аміноциклопентанолу гідрохлориду (67 мг, 0,49 ммоль, рацемічного) і триетиламіну (0,068 мл, 0,49 ммоль) у метиленхлориді (2,5 мл). Рацемічний продукт одержали у вигляді вільної основи (5 мг, 10 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.62 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.42 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J=3.7 Hz, 1H), 3.83 (q, J=6.2 Hz, 1H), 3.74 – 3.63 (m, 1H), 3.39 – 3.30 (m, 4H), 3.23 (s, 2H), 3.04 – 2.90 (m, 2H), 2.86 – 2.71 (m, 1H), 2.45 – 2.36 (m, 2H), 2.36 – 2.25 (m, 4H), 2.05 – 1.89 (m, 1H), 1.89 – 1.77 (m, 1H), 1.67 – 1.51 (m, 2H), 1.51 – 1.25 (m, 2H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 490.4.

Приклад 89. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-[(1S, 2R)-2-гідроксициклопентил]піперазин-1-карбоксамід (отриман один енантіомер)

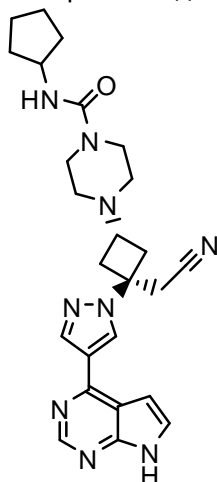


До розчину {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,030 г, 0,061 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b) в ацетонітрилі (1 мл) додали 1,89 М фосген у толуолі (0,042 мл, 0,079 ммоль), потім N, N-диізопропілетиламін (0,021 мл, 0,12 ммоль). Після перемішування протягом 1 години розчинник і надлишок реагентів вилучили in vacuo. Залишок повторно розчинили в метиленхлориді (0,2 мл) і додали (1R, 2S)-2-аміноциклопентанолу гідрохлорид (0,025 г, 0,18 ммоль, Fluka), а потім N, N-диізопропілетиламін (0,04 мл, 0,2 ммоль). Через 45 хвилин додали додаткову кількість (1R, 2S)-2-аміноциклопентанолу гідрохлориду (0,025 г, 0,18 ммоль) і N, N-диізопропілетиламіну (0,04 мл, 0,2 ммоль). Додали ТФК (0,2 мл), реакційну суміш перемішували протягом 3 годин, а потім вилучили розчинник. Зняття захисту завершили перемішуванням з надлишком етилендіаміну в метанолі, і продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH), для одержання вільної основи (13 мг, 44 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.51 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.98

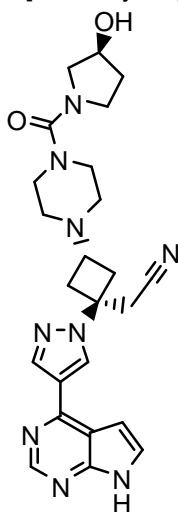
(d, J=3.7 Hz, 1H), 4.07 (td, J=4.5, 2.0 Hz, 1H), 3.86 (ddd, J=9.9, 7.6, 4.4 Hz, 1H), 3.49 – 3.42 (m, 4H), 3.34 (s, 2H), 3.11 – 3.03 (m, 2H), 2.91 (tt, J=6.7, 6.8 Hz, 1H), 2.55 – 2.45 (m, 2H), 2.44 – 2.36 (m, 4H), 1.96 – 1.71 (m, 3H), 1.71 – 1.48 (m, 3H); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 490.1.

Приклад 90. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-циклопентилпіперазин-1-карбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 85, використовуючи ізоціанатоциклопентан (8,2 мкл, 0,073 ммоль, Aldrich) і опускаючи DIPEA, для одержання продукту у вигляді вільної основи (13 мг, 45 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.51 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J=3.7 Hz, 1H), 4.07 – 3.86 (m, 2H), 3.48 – 3.37 (m, 4H), 3.32 (s, 2H), 3.13 – 2.99 (m, 2H), 2.91 (tt, J=7.3, 7.6 Hz, 1H), 2.56 – 2.43 (m, 2H), 2.44 – 2.29 (m, 4H), 1.99 – 1.76 (m, 2H), 1.80 – 1.62 (m, 2H), 1.62 – 1.47 (m, 2H), 1.48 – 1.27 (m, 2H); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 474.1.

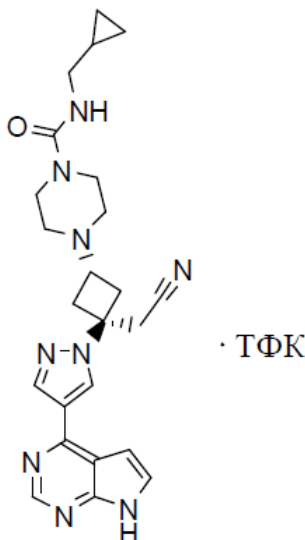
Приклад 91. {транс-3-(4-[[[(3S)-3-гідроксипіролідін-1-іл]карбонил]піперазин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил]ацетонітрил



(3S)-Піролідін-3-ол (0,011 г, 0,12 ммоль, Aldrich) розчинили в метиленхлориді (0,2 мл) і ацетонітрилі (1 мл) і додали 1,89 М фосген у толуолі (0,097 мл, 0,18 ммоль) і N, N-диізопропілетиламін (0,021 мл, 0,12 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім випарили розчинник і надлишок реагенту. Знову додали N, N-диізопропілетиламін (0,062 мл, 0,35 ммоль), а потім ацетонітрил (0,5 мл), і додали розчин {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил]ацетонітрилу (0,030 г, 0,061 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b) у метиленхлориді (1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Додали ТФК (1 мл) і перемішували реакційну суміш протягом 1 години. Розчинники випарили й замінили метанолом (1,8 мл) і етилендіаміном (0,2 мл). Після перемішування протягом 30 хвилин, продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) для одержання вільної основи (3 мг, 10 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.72 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.51 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.41 – 4.29 (m, 1H), 3.70 – 3.50 (m, 2H), 3.45 – 3.15 (m, 8H), 3.14 – 3.00 (m, 2H), 2.93 (tt, J=7.0, 7.0 Hz, 1H), 2.56 – 2.32 (m, 6H), 2.04 – 1.68

(m, 2H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 476.1.

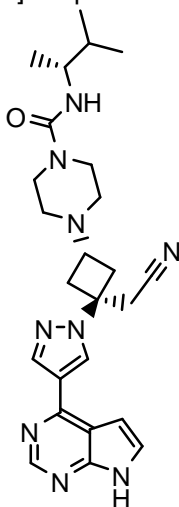
Приклад 92. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-(циклопропилметил)піперазин-1-карбоксаміду трифторацетатна сіль



5 До розчину {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,021 г, 0,043 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b) в ацетонітрилі (1 мл) додали 1,89 М фосген у толуолі (0,042 мл, 0,079 ммоль), потім N, N-диізопропілетиламін (0,021 мл, 0,12 ммоль). Після перемішування протягом 1 години, надлишок реагентів і розчинник вилучили in vacuo. Продукт повторно відновили в метиленхлориді (0,2 мл) і додали 1-циклопропілметанаміну гідрохлорид (80 мг, 0,74 ммоль, Aldrich), а потім N, N-диізопропілетиламін (0,080 мл, 0,46 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, а потім випарили під потоком азоту. Залишок відновили в ДХМ і додали ТФК (1:1). Через 1 годину ці розчинники випарили й замінили етилендіаміном (0,2 мл) у метанолі. Після повного зняття захисту продукт очистили, провівши послідовно два рази

10 препаративну хроматографію ВЕРХ-МС (перший раз: C18, елюючі градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH; потім C18, елюючі градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,1 % ТФК), для одержання продукту у вигляді трифторацетатної солі (6 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.02 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.80 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J=3.7 Hz, 1H), 3.93 (tt, J=8.8, 9.1 Hz, 1H), 3.73 (br m, 4H), 3.51 – 3.36 (m, 4H), 3.21 (br m, 4H), 3.07 – 2.90 (m, 4H), 0.98 (dddd, J=14.9, 8.1, 7.2, 3.7 Hz, 1H), 0.45 (ddd, 2H), 0.18 (dt, J=6.0, 4.5 Hz, 2H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 460.2.

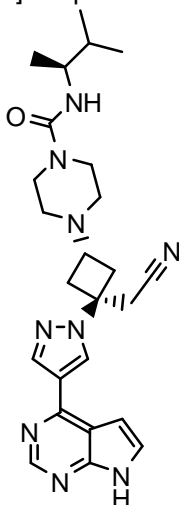
Приклад 93. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-[(1R)-1,2-диметилпропіл]піперазин-1-карбоксамід



25 Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 92, використовуючи (2R)-3-метилбутан-2-амін (0,05 г, 0,6 ммоль, Aldrich), і очистили препаративною ВЕРХ-МС (C18, елюючі градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) для одержання продукту у вигляді вільної основи (7 мг, 30 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.50 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.64 – 3.52 (m, 1H), 3.51 – 3.38 (m, 4H), 3.33 (s, 2H),

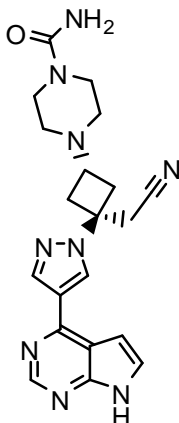
3.13 – 2.98 (m, 2H), 2.91 (tt, J=7.3, 7.5 Hz, 1H), 2.54 – 2.46 (m, 2H), 2.45 – 2.34 (m, 4H), 1.66 (h, J=6.8 Hz, 1H), 1.07 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.8 Hz, 3H); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 476.3.

5 Приклад 94. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-[(1S)-1,2-диметилпропил]піперазин-1-карбоксамід



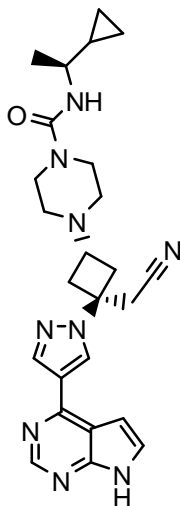
10 Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 92, використовуючи (2S)-3-метилбутан-2-амін (0,05 г, 0,6 ммоль, Alfa Aesar), і очистили препаративною ВЕРХ-МС (C18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH), для одержання продукту у вигляді вільної основи (7 мг, 30 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.51 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.58 (tt, 1H), 3.51 – 3.38 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.12 – 3.00 (m, 2H), 2.91 (tt, J=7.2, 7.2 Hz, 1H), 2.54 – 2.45 (m, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 4H), 1.67 (dq, J=13.4, 6.6 Hz, 1H), 1.07 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.8 Hz, 3H); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 476.4.

15 Приклад 95. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-[(1S)-1-циклопропилетил]піперазин-1-карбоксамід



20 Зазначену в заголовку сполуку одержали як побічний продукт, дотримуючись способу Прикладу 92, використовуючи (1R)-1-циклопропилетанамін (0,05 мл, 0,5 ммоль, Alfa Aesar). Циклопропилетилловий заступник був нестійким на етапі зняття захисту ТФК. Побічний продукт виділили в чистій формі препаративною ВЕРХ-МС (C18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) (7 мг, 40 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.50 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.52 – 3.42 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.11 – 2.96 (m, 2H), 2.91 (tt, J=7.0, 7.1 Hz, 1H), 2.56 – 2.44 (m, 2H), 2.44 – 2.33 (m, 4H); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 406.1.

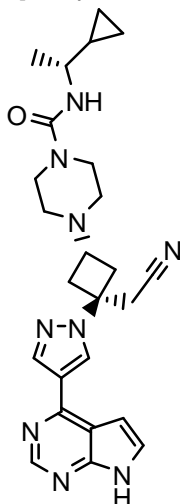
25 Приклад 96. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-[(1S)-1-циклопропилетил]піперазин-1-карбоксамід



До розчину {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-  
d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,100 г, 0,203 ммоль, з Етапу 1  
Прикладу 1b) у ДХМ (1 мл) додали ТФК (1 мл). Після перемішування протягом 1 години  
розчинники вилучили in vacuo. Залишок розчинили в MeOH (1,5 мл) і додали етилендіамін (0,5  
мл) і продовжували перемішування до повного зняття захисту, установленого по ВЕРХ. У  
результаті очищення препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять  
0,15 % NH<sub>4</sub>OH) одержали продукт у вигляді вільної основи (0,030 г, 41 %; M+H=363,2). До  
розчину {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-  
іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,015 г, 0,041 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл) і метиленхлориді (2 мл)  
додали 1,89 М фосген у толуолі (0,022 мл, 0,041 ммоль), потім N, N-диізопропілетиламін  
(0,0072 мл, 0,041 ммоль). Після перемішування протягом 15 хвилин додали ((1S)-1-  
циклопропілетанамін (0,023 мл, 0,24 ммоль, Alfa Aesar). Продукт очистили препаративною  
ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH), для одержання  
вільної основи (8 мг, 40 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.51 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.98  
(d, J=3.7 Hz, 1H), 3.48 – 3.39 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.21 – 3.10 (m, 1H), 3.11 – 3.02 (m, 2H), 2.92 (tt,  
J=7.1, 7.4 Hz, 1H), 2.54 – 2.45 (m, 2H), 2.44 – 2.34 (m, 4H), 1.19 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.88 (tdd, J=8.3,  
4.9, 3.4 Hz, 1H), 0.51 – 0.43 (m, 1H), 0.43 – 0.35 (m, 1H), 0.28 (ddd, J=9.8, 4.9 Hz, 1H), 0.15 (ddd,  
J=9.3, 4.8 Hz, 1H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 474.2.

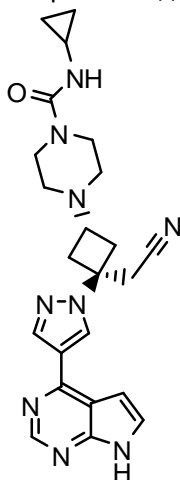
Приклад 97. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-  
іл]циклобутил}-N-[(1R)-1-циклопропілетил]піперазин-1-карбоксамід



Дотримувалися способу Прикладу 96, використовуючи {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7Н-  
піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,010 г, 0,027 ммоль,  
отриманий так, як описано в цьому Прикладі) і (1R)- 1-циклопропілетанамін (0,010 мл, 0,11  
ммоль, Alfa Aesar). Продукт одержали у вигляді вільної основи (5 мг, 40 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz,  
CD<sub>3</sub>OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.51 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.48  
– 3.39 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.21 – 3.01 (m, 3H), 2.99 – 2.81 (m, 1H), 2.59 – 2.45 (m, 2H), 2.45 –

2.32 (m, 4H), 1.19 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.03 – 0.65 (m, 1H), 0.59 – 0.33 (m, 2H), 0.34 – 0.22 (m, 1H), 0.22 – 0.09 (m, 1H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 474.2.

Приклад 98. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-циклопропилпіперазин-1-карбоксамід



5

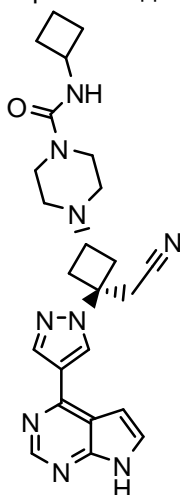
До розчину {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,030 г, 0,061 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b) в ацетонітрилі (1 мл) додали 1,89 М фосген у толуолі (0,032 мл, 0,061 ммоль), потім N, N-диізопропілетиламін (0,011 мл, 0,061 ммоль). Коли утворення карбамоїлхлориду було завершено, додали циклопропиламін (0,010 г, 0,18 ммоль, TCI) і перемішували реакційну суміш до передбачуваного завершення по аналізі ВЕРХ. Потім розчинник випарили. Із продукту зняли захист перемішуванням із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1 години, потім перемішуванням з етилендіаміном (0,2 мл) у метанолі до повного зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) для одержання вільної основи (5 мг, 20 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.70 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.50 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J=3.7 Hz, 1H), 3.46 – 3.38 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.13 – 3.00 (m, 2H), 2.90 (tt, J=7.0, 7.3 Hz, 1H), 2.59 – 2.43 (m, 3H), 2.43 – 2.31 (m, 4H), 0.69 – 0.60 (m, 2H), 0.48 – 0.39 (m, 2H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 446.1.

10

15

Приклад 99. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-циклобутилпіперазин-1-карбоксамід

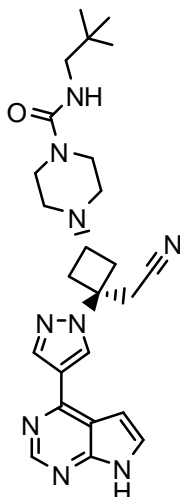
20



Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 98, використовуючи циклобутанамін (0,013 г, 0,18 ммоль, Aldrich), для одержання продукту у вигляді вільної основи (5 мг, 20 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.50 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.22 – 4.12 (m, 1H), 3.45 – 3.37 (m, 4H), 3.34 (s, 2H), 2.94 (tt, J=7.0, 7.2 Hz, 1H), 2.85 – 2.73 (m, 2H), 2.73 – 2.58 (m, 2H), 2.47 – 2.30 (m, 4H), 2.23 (dtt, J=8.7, 7.3, 2.8 Hz, 2H), 2.00 – 1.86 (m, 2H), 1.72 – 1.57 (m, 2H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 460.1.

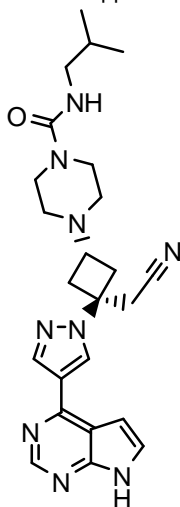
25

Приклад 100. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-(2,2-диметилпропил)піперазин-1-карбоксамід



До розчину {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,030 г, 0,061 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b) в ацетонітрилі (1 мл) додали 1,89 М фосген у толуолі (0,035 мл, 0,067 ммоль), потім N, N-диізопропілетиламін (0,011 мл, 0,061 ммоль). Коли утворення карбамоїлхлориду було завершено, додали неопентиламін (0,016 г, 0,18 ммоль, TCI). Коли утворення карбаміду був завершений, розчинники вилучили. Потім неочищений продукт перемішували із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1 години, випарили й перемішували з етилендіаміном (0,2 мл) у метанолі до повного зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) для одержання вільної основи (6 мг, 20 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.50 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.40 (t, J=6.2 Hz, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.11 – 3.02 (m, 2H), 2.99 (d, 2H), 2.91 (tt, J=7.2, 7.3 Hz, 1H), 2.55 – 2.44 (m, 2H), 2.44 – 2.30 (m, 4H), 0.86 (s, 9H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 476.3.

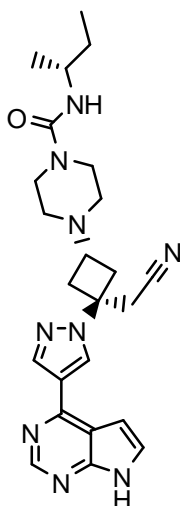
Приклад 101. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-ізобутилпіперазин-1-карбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 100, використовуючи {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,020 г, 0,040 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b), 1,89 М фосген у толуолі (0,030 мл, 0,057 ммоль), N, N-диізопропілетиламін (0,0078 мл, 0,045 ммоль) і 2-метил-1-пропанамін (9 мг, 0,12 ммоль, Aldrich). У результаті очищення препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) одержали продукт у вигляді вільної основи (5 мг, 30 %).

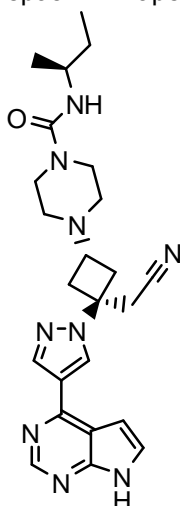
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.72 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.51 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.11 – 3.02 (m, 2H), 2.95 (d, J=7.1 Hz, 2H), 2.91 (tt, J=7.1, 7.4 Hz, 1H), 2.55 – 2.45 (m, 2H), 2.44 – 2.36 (m, 4H), 1.75 (seпт, J=6.5 Hz, 1H), 0.88 (d, J=6.7 Hz, 6H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 462.1.

Приклад 102. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-[(1R)-1-метилпропил]піперазин-1-карбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 101, використовуючи (2R)-бутан-2-амін (9 мг, 0,12 ммоль, Aldrich), для одержання продукту у вигляді вільної основи (7 мг, 40 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.51 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 3.67 (h,  $J=6.6$  Hz, 1H), 3.47 – 3.39 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.12 – 3.01 (m, 2H), 2.90 (tt,  $J=7.2$ , 7.2 Hz, 1H), 2.55 – 2.43 (m, 2H), 2.43 – 2.34 (m, 4H), 1.53 – 1.38 (m, 2H), 1.10 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H), 0.88 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H); РХМС (M+H) $^+$ : 462.2.

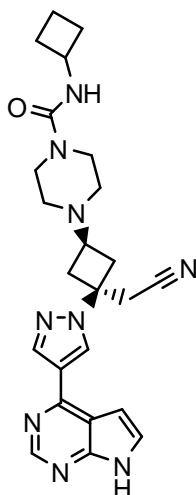
Приклад 103. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-[(1S)-1-метилпропил]піперазин-1-карбоксамід



Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 101, використовуючи (2S)-бутан-2-амін (9 мг, 0,12 ммоль, Aldrich), для одержання продукту у вигляді вільної основи (7 мг, 40 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.51 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 3.68 (гепт,  $J=6.6$ , 6.2 Hz, 1H), 3.50 – 3.40 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.13 – 3.00 (m, 2H), 2.90 (tt,  $J=7.1$ , 7.2 Hz, 1H), 2.55 – 2.44 (m, 2H), 2.42 – 2.35 (m, 4H), 1.54 – 1.36 (m, 2H), 1.10 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H), 0.88 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H); РХМС (M+H) $^+$ : 462.2.

Приклад 104. 4-{цис-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-циклобутилпіперазин-1-карбоксамід



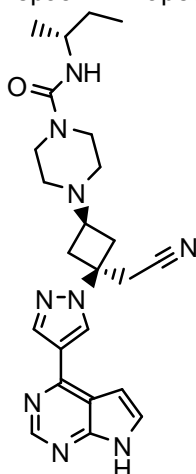


До розчину {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,040 г, 0,081 ммоль, з Етапу 9 Прикладу 1а) у метиленхлориді (2,0 мл) додали 1,89 М фосген у толуолі (0,0472 мл, 0,0893 ммоль). Через 15 хвилин додали циклобутанамін (0,029 г, 0,40 ммоль, Aldrich). Коли по даним ЖХМС розв'язали, що реакція завершена, додали ТФК (1 мл) і перемішували протягом 1 години. Потім розчинники випарили, розчинили залишок в MeOH і додали етилендіамін (0,2 мл). Після повного зняття захисту реакційну суміш очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Елюент продукт, що містить, заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,01 г, 30 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.50 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.23 – 4.08 (m, 1H), 3.45 – 3.36 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 2.94 (tt, J=7.7, 7.8 Hz, 1H), 2.83 – 2.74 (m, 2H), 2.73 – 2.56 (m, 2H), 2.44-2.30 (m, 4H), 2.28 – 2.13 (m, 2H), 2.00 – 1.85 (m, 2H), 1.72 – 1.55 (m, 2H).

PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 460.3.

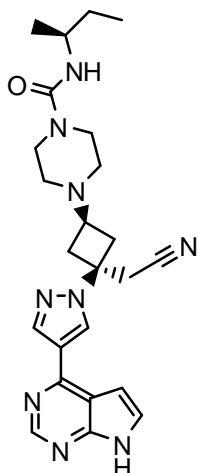
Приклад 105. 4-{цис-3-(цианометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}-N-[1(1R)-1-метилпропил]піперазин-1-карбоксамід



Дотримувалися способу Прикладу 104, використовуючи (2R)-бутан-2-амін (30 мг, 0,40 ммоль, Aldrich), для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,01 г, 30 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.50 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J=3.7 Hz, 1H), 3.67 (h, J=6.7 Hz, 1H), 3.46 – 3.37 (m, 4H), 3.34 (s, 2H), 2.95 (tt, J=7.6, 7.7Hz, 1H), 2.80 (ddd, J=9.9, 6.9, 2.9 Hz, 2H), 2.69 (ddd, J=10.7, 8.0, 2.3 Hz, 2H), 2.48 – 2.33 (m, 4H), 1.56 – 1.34 (m, 2H), 1.10 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.89 (t, J=7.4 Hz, 3H); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 462.3.

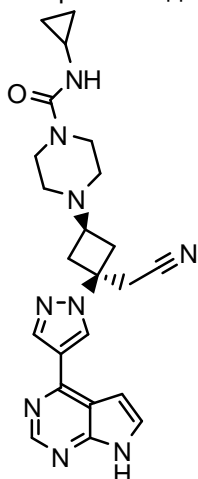
Приклад 106. 4-(цис-3-(цианометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил)-N-[1(5)-1-метилпропил]піперазин-1-карбоксамід



Дотримувалися способу Прикладу 104, використовуючи (2S)-бутан-2-амін (30 мг, 0,40 ммоль, Aldrich), для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,01 г, 30 %).

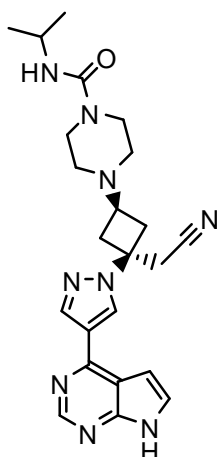
5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.50 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 3.67 (h,  $J=6.7$  Hz, 1H), 3.47 – 3.37 (m, 4H), 3.34 (s, 2H), 2.95 (tt,  $J=7.5$ , 7.6 Hz, 1H), 2.80 (ddd,  $J=9.8$ , 7.1, 2.6 Hz, 2H), 2.74 – 2.62 (m, 2H), 2.45 – 2.30 (m, 4H), 1.54 – 1.36 (m, 2H), 1.10 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H), 0.89 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H); РХМС ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 462.2.

10 Приклад 107. 4-{цис-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-циклопропилпіперазин-1-карбоксамід



Дотримувалися способу Прикладу 104, використовуючи циклопропиламін (23 мг, 0,40 ммоль, TCI), для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,005 г, 14 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.65 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.49 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 3.43 – 3.35 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 2.93 (tt,  $J=7.6$ , 7.7 Hz, 1H), 2.79 (ddd,  $J=9.7$ , 7.0, 2.5 Hz, 2H), 2.72 – 2.62 (m, 2H), 2.52 (tt,  $J=7.1$ , 3.7 Hz, 1H), 2.42 – 2.34 (m, 4H), 0.64 (td,  $J=6.9$ , 4.9 Hz, 2H), 0.46 – 0.40 (m, 2H); РХМС ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 446.1.

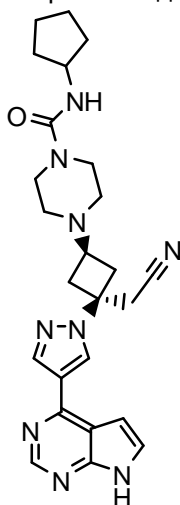
15 Приклад 108. 4-{цис-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-ізопропилпіперазин-1-карбоксамід



До розчину {цис-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,040 г, 0,081 ммоль, з Етапу 9 Прикладу 1а) у метиленхлориді (1 мл) додали 2-ізоціанатопропан (16 мкл, 0,16 ммоль, Aldrich) і перемішували реакційну суміш протягом 2 годин. Додали метанол, а потім вилучили розчинники in vacuo. З неочищеного продукту зняли захист перемішуванням із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1 години, потім випарюванням і перемішуванням з етилендіаміном (0,2 мл) у метанолі до повного зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Елюєнт продукт, що містить, заморозили й ліофілізували для одержання вільної основи (0,009 г,

20 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.50 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.87 (гепт, J=6.7 Hz, 1H), 3.45 – 3.36 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 2.94 (tt, J=7.6, 7.7 Hz, 1H), 2.80 (ddd, J=9.6, 7.0, 2.4 Hz, 2H), 2.73 – 2.59 (m, 2H), 2.44 – 2.36 (m, 4H), 1.12 (d, J=6.6 Hz, 6H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 448.2.

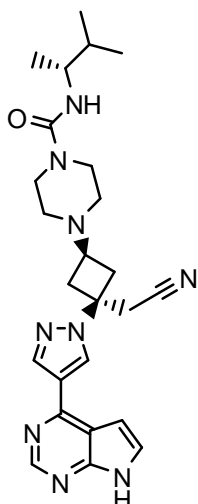
Приклад 109. 4-{цис-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-циклопентилпіперазин-1-карбоксамід



Дотримувалися способу Прикладу 108, використовуючи ізоціанатопентан (18 мкл, 0,16 ммоль, Aldrich), для одержання продукту у вигляді вільної основи (7 мг, 18 %).

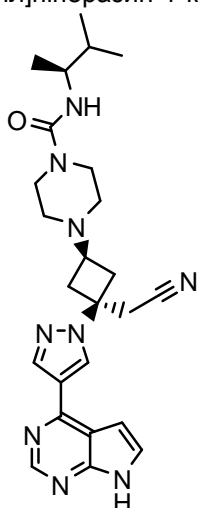
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.50 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.99 (p, J=7.3 Hz, 1H), 3.45 – 3.38 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 2.94 (tt, J=7.6, 7.7 Hz, 1H), 2.80 (ddd, J=9.6, 7.0, 2.6 Hz, 2H), 2.72 – 2.62 (m, 2H), 2.54 – 2.20 (m, 4H), 1.97 – 1.84 (m, 2H), 1.76 – 1.62 (m, 2H), 1.62 – 1.48 (m, 2H), 1.48 – 1.36 (m, 2H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 474.2.

Приклад 110. 4-{цис-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-[(1R)-1,2-диметилпропил]піперазин-1-карбоксамід



Дотримувалися способу Прикладу 104, використовуючи (2R)-3-метилбутан-2-амін (0,045 мл, 0,40 ммоль, Aldrich), для одержання продукту у вигляді вільної основи (5 мг, 10 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.66 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.51 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.11 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.64 – 3.53 (m, 1H), 3.47 – 3.38 (m, 4H), 3.34 (s, 2H), 2.96 (tt, J=7.5, 7.5 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J=9.9, 7.0, 2.8 Hz, 2H), 2.75 – 2.63 (m, 2H), 2.46 – 2.36 (m, 4H), 1.67 (h, J=6.8 Hz, 1H), 1.08 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.8 Hz, 3H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 476.2.

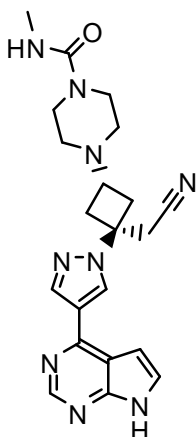
Приклад 111. 4-{цис-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-[(1S)-1,2-диметилпропил]піперазин-1-карбоксамід



Дотримувалися способу Прикладу 104, використовуючи (2S)-3-метилбутан-2-амін (0,035 мл, 0,40 ммоль, Alfa Aesar), для одержання продукту у вигляді вільної основи (5 мг, 10 %).

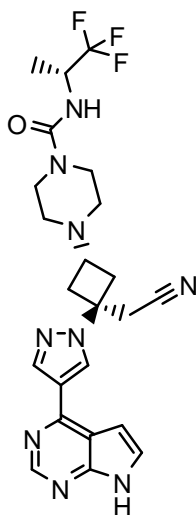
<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.66 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.51 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.11 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.64 – 3.52 (m, 1H), 3.46 – 3.39 (m, 4H), 3.34 (s, 2H), 2.96 (tt, J=7.2, 7.2 Hz, 1H), 2.86 – 2.73 (m, 2H), 2.74 – 2.63 (m, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 4H), 1.66 (dq, J=13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.08 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.8 Hz, 3H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 476.2.

Приклад 112. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-метилпіперазин-1-карбоксамід



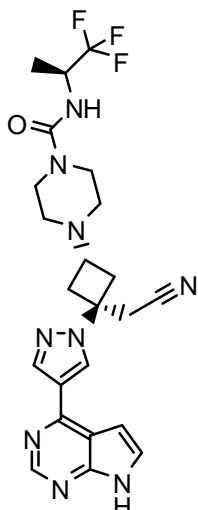
Дотримувалися способу Прикладу 108, використовуючи {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,030 г, 0,061 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b) і метилізоціанат (3,98 мкл, 0,0670 ммоль, Supelco), для одержання продукту у вигляді вільного основи (0,02 г, 80 %). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.51 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.48 – 3.38 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.14 – 3.00 (m, 2H), 2.90 (tt, J=6.3, 6.7 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.58 – 2.43 (m, 2H), 2.43 – 2.33 (m, 4H); РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 420.1.

Приклад 113. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}-N-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилетил]піперазин-1-карбоксамід



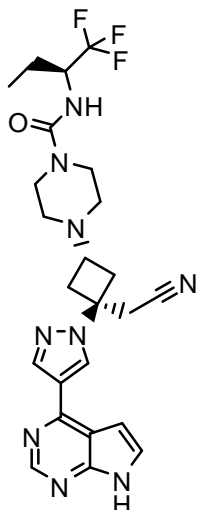
До розчину {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,040 г, 0,081 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b) у метиленхлориді (1,0 мл) додали 1,89 М фосген у толуолі (0,0472 мл, 0,0893 ммоль) і перемішували цей розчин протягом 15 хвилин. У цей час приготували суміш (2R)-1,1,1-трифторпропан-2-аміна гідрохлориду (0,024 г, 0,16 ммоль, Synquest) і N, N-диізопропілетиламіну (0,028 мл, 0,16 ммоль) у метиленхлориді (1,0 мл), яку потім додали до суміші вихідних матеріалів і фосгену. Реакційну пробірку закрили й нагрівали при температурі 50 °С протягом години, потім залишили при кімнатній температурі на ніч. Додали метанол, а потім розчинники випарили до сухості потоком азоту. Залишок відновили в MeCN і 1 н NaOH, відфільтрували й очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Елюент продукт, що містить, випарили. Із продукту зняли захист, перемішуючи з 4 мл ТФК:ДХМ (1:1) протягом 2 годин. Розчинники випарили, а залишок розчинили в метанолі. Додали етилендіамін (0,2 мл). Через 1 годину продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) для одержання продукту у вигляді вільної основи (1,2 мг, 3 %). РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 502.1.

Приклад 114. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилетил]піперазин-1-карбоксамід



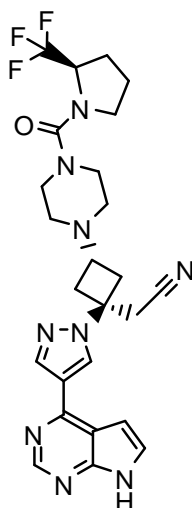
Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 113, використовуючи (2S)-1,1,1-трифторпропан-2-аміна гідрохлорид (0,024 г, 0,16 ммоль, Synquest), для одержання продукту у вигляді вільної основи (1,9 мг, 5 %). РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 502.0.

5      Приклад 115. 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-[(1S)-1-(трифторметил)пропил]піперазин-1-карбоксамід



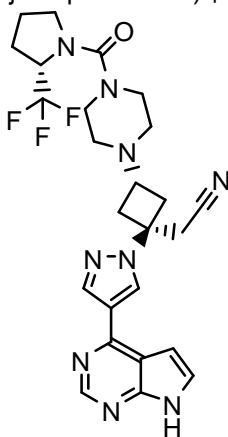
До розчину (2S)-1,1,1-трифторбутан-2-аміну (0,050 г, 0,39 ммоль, Oakwood) у метиленхлориді (1 мл) додали піридин (32 мкл, 0,39 ммоль) і п-нітрофеніл хлорформіат (0,087 г, 0,43 ммоль). Після перемішування протягом ночі, реакційну суміш розділили між водою й етилацетатом, а водну частину екстрагували двома додатковими порціями етилацетату. Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. Неочищений продукт розчинили в 1,4-диоксані (1 мл), а потім додали {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,060 г, 0,12 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b) і N, N-диізопропилетиламін (42 мкл, 0,24 ммоль). Суміш нагрівали до 60 °C протягом 1 години, потім остудили до кімнатної температури. Диоксан вилучили in vacuo. Залишок перемішували із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1 години, потім з 0,2 мл етилендіаміну в метанолі до повного зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (C18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Елюент заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (0,01 г, 16 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, дмсo) δ 12.11 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.42 – 4.09 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.41 – 3.35 (m, 4H), 3.06 – 2.93 (m, 2H), 2.78 (tt, J=7.2, 7.3 Hz, 1H), 2.42 – 2.31 (m, 2H), 2.31 – 2.20 (m, 4H), 1.76 – 1.48 (m, 2H), 0.87 (t, J=7.3 Hz, 3H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, дмсo) δ -75.22 (d, J=8.3 Hz); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 516.3.

Приклад 116. [транс-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-3-(4-{[(2R)-2-(трифторметил)піролідин-1-іл]карбонил}піперазин-1-іл)циклобутил]ацетонітрил



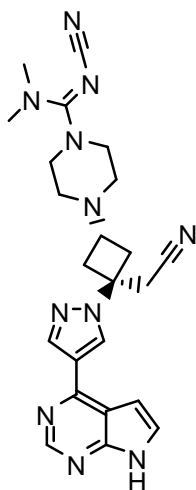
Розчин (2R)-2-(трифторметил)піролідина (0,013 г, 0,091 ммоль, Aldrich) і N, N-карбонилдіімідазолу (0,015 г, 0,091 ммоль) у метиленхлориді (0,4 мл) і тетрагідрофурані (0,1 мл) перемішували протягом ночі. Потім додали розчин {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,030 г, 0,061 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b) у тетрагідрофурані (0,2 мл). Перемішування продовжували протягом 96 годин при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш нагрівали до 70 °С у закритій пробірці протягом ночі, потім до 90 °С протягом 3 годин. Після охолодження розчинник вилучили *in vacuo*, а із залишку зняли захист перемішуванням із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1 години, потім випарюванням і перемішуванням з 0,2 мл етилендіаміну в метанолі до повного зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючі градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Елюент заморозили й ліофілізували для одержання продукту у вигляді вільної основи (2 мг, 6 %). <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.12 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 6.85 – 6.74 (m, 1H), 5.07 – 4.67 (m, 1H), 3.65 – 1.74 (m, 21H); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 528.4.

Приклад 117. [транс-1-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-(4-((2S)-2-(трифторметил)піролідин-1-іл)карбонил)піперазин-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



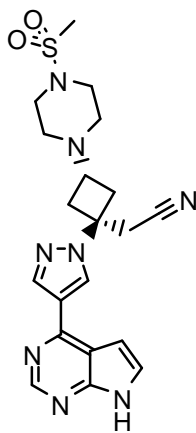
Зазначену в заголовку сполуку одержали так, як описано для Прикладу 116, використовуючи (2S)-2-(трифторметил)піролідин (0,013 г, 0,091 ммоль, Aldrich), для одержання продукту у вигляді вільної основи (3 мг, 9 %). <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.38 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.38 (dd, J=3.7, 2.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.99 – 4.90 (m, 1H), 3.64 – 3.45 (m, 2H), 3.43 – 3.30 (m, 4H), 3.23 (s, 2H), 3.12 – 2.83 (m, 3H), 2.61 – 2.23 (m, 6H), 2.24 – 2.07 (m, 1H), 2.06 – 1.88 (m, 2H), 1.88 – 1.74 (m, 1H); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 528.4.

Приклад 118. N'-циано-4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}-N, N-диметилпіперазин-1-карбоксимід



До {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,025 г, 0,051 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b) у тетрагідрофурані (0,5 мл) додали дифеніл ціанокарбонімідат (0,0121 г, 0,0507 ммоль, Aldrich). Після перемішування протягом ночі додали 2,0 М диметиламін у ТГФ (0,5 мл, 1 ммоль, Aldrich) і перемішували реакційну суміш протягом 2 годин. Розчинник вилучили *in vacuo*. Неочищений продукт перемішували із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1 години, розчинник знову випарили, а залишок перемішували з  $\text{NH}_4\text{OH}$  у метанолі протягом ночі. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ , що містять 0,15 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) для одержання продукту у вигляді вільної основи (2 мг, 9 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.51 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 3.53 – 3.42 (m, 4H), 3.35 (s, 2H), 3.11 – 3.02 (m, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.57 – 2.44 (m, 6H); РХМС ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 458.1.

Приклад 119. {транс-3-[4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл]-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

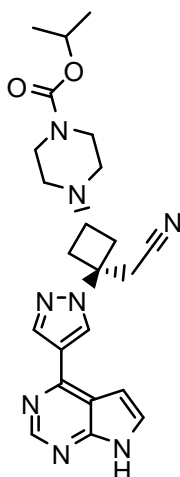


Зазначену в заголовку сполуку одержали як побічний продукт на Етапі Е Прикладу 47 через домішки, що вийшли при неповному утворенні аміду на попередньому етапі (Етап D). Цей побічний продукт виділили під час препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ , що містять 0,15 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) у кількості 3 мг.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.51 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.28 – 3.23 (m, 4H), 3.11 – 3.02 (m, 2H), 2.96 (tt,  $J=7.1$ , 7.1 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.58 – 2.44 (m, 6H); РХМС ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 441.0.

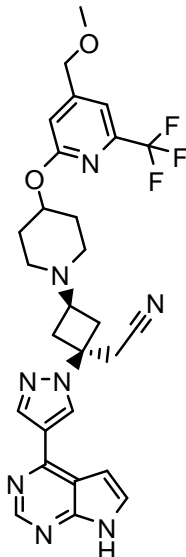
Приклад 120. ізопропил 4-{транс-3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-карбоксилат





До розчину {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,040 г, 0,081 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b) у метиленхлориді (1 мл) додали триетиламін (0,023 мл, 0,16 ммоль), а потім 1,0 M ізопропилхлорформіат у толуолі (0,097 мл, 0,097 ммоль, Aldrich). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. До реакційної суміші додали метанол, потім розчинник вилучили *in vacuo*. Неочищений продукт перемішували із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1 години, потім з надлишком етилендіаміну в метанолі до повного зняття захисту. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючі градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) для одержання 0,01 г (30 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, дмсо) δ 12.13 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.60 (dd, J=3.6, 2.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=3.6, 1.6 Hz, 1H), 4.76 (гепт, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.38 – 3.32 (m, 4H), 3.06 – 2.94 (m, 2H), 2.83 – 2.71 (m, 1H), 2.40 – 2.30 (m, 2H), 2.30 – 2.17 (m, 4H), 1.17 (d, J=6.2 Hz, 6H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 449.2.

Приклад 121. {цис-3-(4-{[4-(метоксиметил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (виділено один ізомер)



Етап А. [2-Хлор-6-(трифторметил)піридин-4-іл]метанол

Тетрагідроборат натрію (74 мг, 2,0 ммоль) додали до розчину етил 2-хлор-6-(трифторметил)ізонікотинату (0,50 г, 2,0 ммоль, Anichem) в етанолі (17 мл) при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом однієї години, потім залишили нагріватися до кімнатної температури й перемішували протягом 2 годин. Суміш повторно остудили на крижаній лазні й погасили покрпельним додаванням 4,0 мл 1 н HCl. Потім pH довели до 7 додаванням насиченого розчину бікарбонату натрію. Реакційну суміш додатково розбавили водою, потім екстрагували EtOAc. Екстракт промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. У результаті флеш-хроматографії на силікагелі, елюючі градієнтом 0-40 % EtOAc у гексанах, одержали продукт у вигляді маслянистої речовини (0,33 г, 79 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.84 (d, J=5.2 Hz, 2H), 2.20 (t, J=5.6 Hz, 1H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 212.1.

## Етап В. 2-Хлор-4-(метоксиметил)-6-(трифторметил)піридин

До розчину [2-хлор-6-(трифторметил)піридин-4-іл]метанолу (130 мг, 0,614 ммоль, з Етапу А) і метилйодиду (42 мкл, 0,68 ммоль) в N, N-диметилформаміді (0,65 мл, 8,4 ммоль) додали карбонат калію (250 мг, 1,8 ммоль). Суміш закрили й перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додали додаткову кількість метилйодиду (42 мкл, 0,68 ммоль). Суміш знову перемішували протягом 24 годин, потім розбавили водою й екстрагували EtOAc. Екстракт промили водою (3х), потім насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. У результаті флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи градієнтом 0-20 % EtOAc у гексанах, одержали продукт у вигляді безбарвної маслянистої речовини (56 мг, 40 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.48 (s, 3H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.45 (s); РХМС (M+H) $^+$ : 226.1.

## Етап С. трет-Бутил 4-{{4-(метоксиметил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл}окси}піперидин-1-карбоксилат

До розчину гідриду натрію (18 мг, 0,45 ммоль, 60 % у мінеральному маслі) у тетрагідрофурані (0,50 мл) додали трет-бутил 4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (91 мг, 0,45 ммоль, Aldrich). Суміш перемішували протягом 45 хвилин, потім додали 2-хлор-4-(метоксиметил)-6-(трифторметил)піридин (51 мг, 0,23 ммоль, з Етапу В) у тетрагідрофурані (0,30 мл). Пробірку закрили й перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш погасили, розбавили водою й екстрагували EtOAc. Екстракт промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. У результаті флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи градієнтом 0-10 % EtOAc у гексанах, одержали продукт у вигляді маслянистої речовини (42 мг, 48 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.19 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.26 (tt, J=7.7, 4.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.73 (dq, J=11.1, 3.9 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.32 (ddd, J=13.6, 8.3, 3.7 Hz, 2H), 1.98 (ddq, J=10.3, 6.9, 3.5 Hz, 2H), 1.73 (ddt, J=16.0, 7.5, 3.6 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.88 (s); РХМС (M-tbu+H) $^+$ : 335.1.

## Етап D. 4-(Метоксиметил)-2-(піперидин-4-ілокси)-6-(трифторметил)піридин

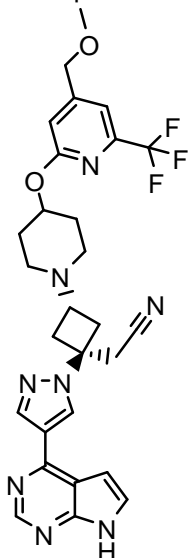
До розчину трет-бутил 4-{{4-(метоксиметил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл}окси}піперидин-1-карбоксилату (40 мг, 0,10 ммоль, з Етапу С) у метиленхлориді (1,0 мл) додали 4,0 М хлороводень у диоксані (0,50 мл, 2,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом однієї години. Розчинник вилучили in vacuo. Залишок розчинили в ДХМ, і цей розчин промили насиченим розчином бікарбонату натрію, водою (2х), насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували для одержання продукту, який використовували без додаткового очищення (30 мг, 100 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.18 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.19 (tt, J=8.4, 3.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.19 – 3.03 (m, 2H), 2.88 – 2.70 (m, 2H), 2.13 – 1.97 (m, 2H), 1.73 – 1.53 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.89 (s); РХМС (M+H) $^+$ : 291.1.

## Етап E. {цис-3-(4-{{4-(метоксиметил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл}окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (один ізомер)

Цианоборгідрид натрію (7,8 мг, 0,12 ммоль) і дихлорид цинку (8,4 мг, 0,062 ммоль) попередньо змішали в метанолі (0,5 мл) і перемішували протягом 2 годин, у відповідності зі способом, знайденим в JOC 1985, 50, 1927-1932. Після цього, {3-оксо-1-[4-(7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (58 мг, 0,12 ммоль, з Етапу 7 Прикладу 1а) і 4-(метоксиметил)-2-(піперидин-4-ілокси)-6-(трифторметил)піридин (30 мг, 0,10 ммоль, з Етапу D) у метанолі (0,9 мл, 20 ммоль) перемішували для розчинення, а потім додали відбудовний розчин, отриманий з дихлориду цинку й цианоборгідриду натрію. Реакційну суміш перемішували протягом ночі. У результаті очищення препаративною ВЕРХ-МС (Waters Xbridge C18, 30 × 100 мМ, елюючи градієнтом від 53,8 % до 71,8 % MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH за 12 хвилин при 60 мл/хв) одержали два СЕМ-захищених ізомери: Пік 1, 1-ий елюований пік (РХМС (M+H) $^+$ : 697,4), 13,6 мг; Пік 2, 2-ой елюований пік (РХМС (M+H) $^+$ : 697,4), 13,9 мг. З Піка 1 зняли захист, перемішуючи із сумішшю 1:1 ТФК/ДХМ протягом однієї години, вилучили розчинники, потім перемішували з 1,0 мл MeOH, що містять 0,10 мл етилендіаміну до завершення зняття захисту. У результаті очищення препаративною ВЕРХ-МС (C18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) одержали цис-продукт у вигляді вільної основи (6,7 мг, 11 %). Пік 1: цис,  $^1\text{H}$  ЯМР (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.67 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.35 (dd, J=3.7, 2.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.75 – 6.68 (m, 1H), 5.17-5.10 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.90 (tt, J=7.4, 7.5 Hz, 1H), 2.83 – 2.71 (m, 4H), 2.66 (br m, 2H), 2.28 (br m, J=11.1 Hz, 2H), 2.11 – 1.99 (m, 2H), 1.90 – 1.75 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -69.01 (s); РХМС (M+H) $^+$ : 567.2.

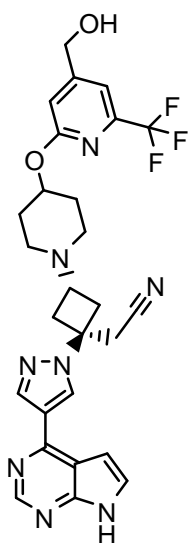
## Приклад 122. {транс-3-(4-{{4-(метоксиметил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл}окси}піперидин-

1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (один ізомер)



Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 121, Етап Е, використовуючи  
Пік 2 поділу SEM-захищених проміжних сполук на цьому етапі, для одержання продукту у  
5 вигляді вільної основи (7,2 мг, 12 %). <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.98 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.50  
(s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.43 (dd, J=3.7, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.81 (dd, J=3.6, 1.6 Hz,  
1H), 5.17-5.10 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.07 – 2.99 (m, 2H), 2.94 (tt, J=6.8, 6.9  
Hz, 1H), 2.66 (br m, 2H), 2.53 – 2.41 (m, 2H), 2.27 (br m, J=10.5 Hz, 2H), 2.13 – 2.03 (m, 2H), 1.88 –  
1.75 (m, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -68.93 (s); PXMC (M+H)<sup>+</sup>: 567.2.

10 Приклад 123. {транс-3-(4-{[4-(гідроксиметил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-  
1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (виділено  
один ізомер)



Етап А. 4-({[трет-Бутил(дифеніл)силіл]окси}метил)-2-хлор-6-(трифторметил)піридин  
15 До розчину [2-хлор-6-(трифторметил)піридин-4-іл]метанолу (142 мг, 0,671 ммоль, Приклад  
121, Етап А) у метиленхлориді (1,0 мл) при 0 °С додали 1 Н-імідазол (55 мг, 0,80 ммоль), потім  
трет-бутилхлордифенілсілан (190 мкл, 0,74 ммоль) і 4-диметиламінопіридин (4 мг, 0,03 ммоль).  
Реакційну суміш перемішували при нагріванні до кімнатної температури протягом 64 годин.  
20 Реакційну суміш розбавили діетиловим ефіром і промили водою, потім насиченим сольовим  
розчином, висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. У результаті флеш-  
хроматографії на силікагелі, елюючи градієнтом 0-4 % EtOAc у гексанах, одержали продукт у  
вигляді твердої білої речовини (0,20 г, 66 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 – 7.58 (m, 4H),  
7.55 – 7.34 (m, 8H), 4.77 (s, 2H), 1.12 (s, 9H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -68.49 (s); PXMC  
(M+H)<sup>+</sup>: 450.1.

25 Етап В. трет-Бутил 4-{[4-({[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси}метил)-6-(трифторметил)піридин-  
2-іл]окси}піперидин-1-карбоксилат

До гідриду натрію (36 мг, 0,89 ммоль, 60 % у мінеральному маслі) у тетрагідрофурані (1,0

мл) додали трет-бутил 4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (0,18 г, 0,89 ммоль, Aldrich). Після перемішування протягом 45 хвилин додали 4-({трет-бутил(дифеніл)силіл}окси)метил)-2-хлор-6-(трифторметил)піридин (0,20 г, 0,44 ммоль, з Етапу А) у тетрагідрофурані (0,60 мл) і перемішували суміш протягом ночі. Реакцію погасили, розбавили водою й екстрагували ефіром.

5 Екстракт промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. У результаті флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи градієнтом 0-5 % EtOAc у гексанах, одержали продукт у вигляді маслянистої речовини (0,19 г, 52 %). РХМС (M-tbu+H)<sup>+</sup>: 559.2

Етап С. 4-({трет-Бутил(дифеніл)силіл}окси)метил)-2-(піперидин-4-ілокси)-6-(трифторметил)піридин

10 До розчину трет-бутил 4-({4-({трет-бутил(дифеніл)силіл}окси)метил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл}окси)піперидин-1-карбоксилату (0,19 г, 0,23 ммоль, з Етапу В) в 1,4-диоксані (2,0 мл) додали 4,0 М хлороводень у диоксані (0,50 мл, 2,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом однієї години. Додали додаткова кількість 4,0 М хлороводню в диоксані (0,50 мл, 2,0 ммоль) і продовжували перемішування протягом двох годин. Суміш розбавили водою, використовували насичений розчин бікарбонату натрію, щоб довести рН до 7-8, а потім екстрагували продукт двома порціями ДХМ. Об'єднані екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. У результаті флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи градієнтом 0-15 % MeOH у ДХМ, одержали продукт у вигляді маслянистої речовини (62 мг, 52 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 – 7.62 (m, 4H), 7.48 – 7.34 (m, 6H), 7.14 – 7.11 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.17 (tt, J=8.7, 4.0 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.13 (dt, J=12.7, 4.5 Hz, 2H), 2.78 (ddd, J=12.7, 9.7, 3.0 Hz, 2H), 2.07 (dq, J=12.2, 4.1 Hz, 2H), 1.67 (dtd, J=13.0, 9.4, 3.9 Hz, 2H), 1.11 (s, 9H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 515.2.

Етап D. {3-(4-({4-({трет-Бутил(дифеніл)силіл}окси)метил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл}окси)піперидин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (суміш цис- і транс-ізомерів)

25 Цианоборгідрид натрію (8,8 мг, 0,14 ммоль) і дихлорид цинку (9,5 мг, 0,070 ммоль) змішали в метанолі (0,56 мл, 14 ммоль) і перемішували протягом 2 годин, щоб одержати відбудовний розчин, згаданий в JOC 1985, 50, 1927-1932. Потім {3-оксо-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (66 мг, 0,14 ммоль, з Етапу 7 Прикладу 1a) і 4-({трет-бутил(дифеніл)силіл}окси)метил)-2-(піперидин-4-ілокси)-6-(трифторметил)піридин (60 мг, 0,12 ммоль, з Етапу С) змішали в метанолі (2,0 мл) для розчинення, а потім додали отриману вище відбудовну суміш. Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Додали додатково 0,3 екв. попередньо перемішаної суміші NaCNBH<sub>3</sub>/ZnCl<sub>2</sub>. Після перемішування протягом 3 годин суміш розбавили EtOAc і промили насиченим розчином бікарбонату натрію, потім насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. У результаті флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи градієнтом 0-80 % EtOAc у гексанах, одержали продукт у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів (43 мг, 40 %). РХМС (M+2H)<sup>2+</sup>: 461.4.

40 Етап E. {цис-3-(4-({4-(гідроксиметил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл}окси)піперидин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил й {транс-3-(4-({4-(гідроксиметил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл}окси)піперидин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (виділений кожний диастереомер)

45 До {3-(4-({4-({трет-бутил(дифеніл)силіл}окси)метил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл}окси)піперидин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,35 г, 0,38 ммоль, суміш цис- і транс-ізомерів з Етапу D) в етанолі (10 мл, 180 ммоль) додали 5,0 М гідроксид натрію у воді (1,5 мл, 7,6 ммоль). Після перемішування протягом 3 годин реакційну суміш розділили між ДХМ і насиченим сольовим розчином. Водний шар екстрагували додатковою порцією ДХМ. Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. У результаті флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи градієнтом 0-10 % MeOH у ДХМ, одержали суміш ізомерів (0,22 г, 76 %). Ізomerи розділили хиральною ВЕРХ (стовпчик Phenomenex Lux-Cellulose 2, елюючи 45 % EtOH у гексанах при 18 мл/хв., ~44 мг/уведення). Час утримання Піка 1:6,0 хвилин; час утримання Піка 2:10,2 хвилини.

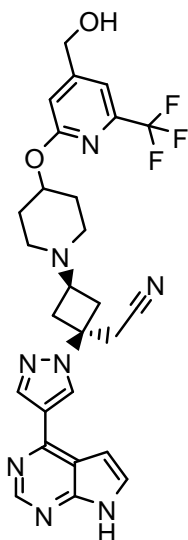
60 Пік 1, транс-ізомер, 83 мг: <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.84 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.40 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.81 (d, J=3.7 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.15 (br m, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.61 – 3.45 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.08 – 2.97 (m, 2H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.67 (br m, 2H), 2.48 (br m, 2H), 2.25 (br m, 2H), 2.07 (br m, 2H), 1.84 (br m, 2H), 0.98 – 0.84 (m, 2H), -0.05 (s, 9H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 683.4.

Пік 2, цис-ізомер, 78 мг:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.83 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.39 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.20 – 5.06 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.64 – 3.46 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.90 (tt,  $J=7.4$ , 7.8 Hz, 1H), 2.84 – 2.76 (m, 2H), 2.75 – 2.52 (m, 4H), 2.28 (br m, 2H), 2.04 (br m, 2H), 1.81 (br m, 2H), 1.69 (s, 2H), 1.01 – 0.81 (m, 2H), -0.06 (s, 9H); РХМС ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 683.3.

Етап F. {транс-3-(4-{[4-(Гідроксиметил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

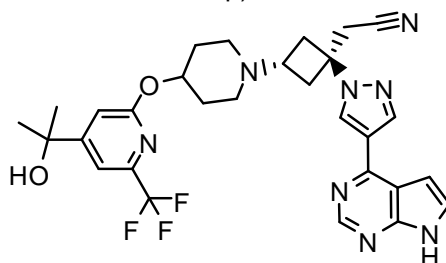
{транс-3-(4-{[4-(Гідроксиметил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (30 мг, 0,044 ммоль, Пік 1 з Етапу E) розчинили в метиленхлориді (3,0 мл) і додали трифтороцтову кислоту (3,0 мл, 39 ммоль). Після перемішування протягом 1,5 годин, розчинник вилучили in vacuo. Залишок розчинили в 1,0 мл метанолу й додали 0,10 мл етилендіаміну. Після повного зняття захисту, певного по ВЕРХ, продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (C18, елюючі градієнтом  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ , що містять 0,15 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), одержавши його у вигляді вільної основи (18 мг, 75 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{dmso}$ )  $\delta$  12.13 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (dd,  $J=3.6$ , 2.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.08 (dd,  $J=3.6$ , 1.7 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.57 (t,  $J=5.8$  Hz, 1H), 5.00 (tt,  $J=8.5$ , 4.2 Hz, 1H), 4.56 (d,  $J=5.7$  Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.09 – 2.93 (m, 2H), 2.81 (tt,  $J=7.3$ , 7.3 Hz, 1H), 2.65 (br m,  $J=11.5$  Hz, 2H), 2.41 – 2.28 (m, 2H), 2.17 (br m, 2H), 2.01 (br m, 2H), 1.69 (br m,  $J=11.1$  Hz, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 MHz,  $\text{dmso}$ )  $\delta$  -67.39 (s); РХМС ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 553.2.

Приклад 124. {цис-3-(4-{[4-(гідроксиметил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (виділено один ізомер)



Дотримувалися способу Прикладу 123, Етап F, використовуючи Пік 2 із Прикладу 123, Етап E, для одержання продукту у вигляді вільної основи. РХМС ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 553.2.

Приклад 125. {транс-3-(4-{[4-(1-гідрокси-1-метилетил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (виділено один ізомер)



Етап A. 2-[2-Хлор-6-(трифторметил)піридин-4-іл]пропан-2-ол

До розчину етил 2-хлор-6-(трифторметил)ізонікотинату (0,200 г, 0,789 ммоль, Anichem) у тетрагідрофурані (5 мл) при 0 °C додали 3,0 М метилмагнія бромід у діетиловому ефірі (0,66 мл, 2,0 ммоль). Через 30 хвилин реакцію погасили додаванням насиченого розчину хлориду амонію й екстрагували трьома порціями етилацетату. Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. Використовували без додаткового очищення на Етапі B.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d,  $J=1.4$  Hz, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 1.59 (s, 6H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.30 (s); РХМС ( $M+H$ ) $^+$ : 240.1.

Етап В. 2-[2-(піперидин-4-ілокси)-6-(трифторметил)піридин-4-іл]пропан-2-ол

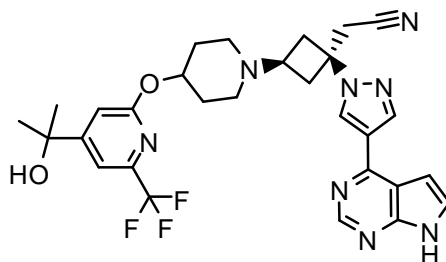
Трет-бутил 4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (0,95 г, 4,7 ммоль, Aldrich) додали до гідриду натрію (0,19 г, 4,7 ммоль, 60 % у мінеральному маслі) у тетрагідрофурані (7 мл, 80 ммоль). Після перемішування протягом 4 годин додали додаткова кількість тетрагідрофурани (5 мл), потім 2-[2-хлор-6-(трифторметил)піридин-4-іл]пропан-2-ол (0,189 г, 0,789 ммоль, з Етапу А) у вигляді розчину в тетрагідрофурані (7 мл). Реакційну суміш нагрівали до 50 °С протягом 4 годин, потім підвищили температуру до 65 °С і перемішували протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури додали воду й екстрагували продукт трьома порціями етилацетату. Об'єднані екстракти висушили сульфатом натрію, декантували й концентрували. Продукт очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ , що містять 0,1 % ТФК). Проміжний Вос-захищений продукт:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.29 – 5.21 (m, 1H), 3.71 (ddd,  $J=13.7$ , 6.9, 3.8 Hz, 2H), 3.30 (ddd,  $J=13.1$ , 8.3, 3.6 Hz, 2H), 2.64 (s, 1H), 1.99 – 1.91 (m, 2H), 1.77 – 1.65 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.45 (s, 9H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.72 (s).

Для частини цього продукту (87 мг) виконали зняття Вос-захисту перемішуванням в 1,4-диоксані (5 мл), що містить 4,0 М хлороводень у диоксані (2 мл, 8 ммоль) протягом ночі. Реакційну суміш вилили в досить насичений розчин бікарбонату натрію, щоб суміш стала лужною. Потім продукт екстрагували чотирма порціями етилацетату. Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. РХМС ( $M+H$ ) $^+$ : 305.1.

Етап С. {транс-3-(4-{[4-(1-гідрокси-1-метилетил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (виділено один ізомер)

До дихлориду цинку (0,017 г, 0,13 ммоль) у метанолі (1 мл, 20 ммоль) додали ціаноборгідрид натрію (0,0161 г, 0,256 ммоль). Цей розчин перемішували протягом 2 годин і позначили як розчин А. Потім 2-[2-(піперидин-4-ілокси)-6-(трифторметил)піридин-4-іл]пропан-2-ол (0,078 г, 0,26 ммоль, з Етапу В) і {3-оксо-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,108 г, 0,256 ммоль, з Етапу 7 Прикладу 1а) змішали в метанолі (2 мл) для одержання розчину В. Через кілька хвилин розчин А додали до розчину В й перемішували реакційну суміш протягом 40 годин. Додали воду й екстрагували продукт трьома порціями етилацетату. Об'єднані екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували. У результаті флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи градієнтом 0-10 %  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ , одержали SEM-захищені продукти у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. Для поділу ізомерів використовували хиральну ВЕРХ (Phenomenex Lux-Cellulose 2; 30 %  $\text{EtOH}$  у гексанах, 22 мл/хв., ~22 мг/уведення). Час утримання першого елююваного ізомеру (Пік 1): 6,65 хвилини; час утримання другого елююваного ізомеру (Пік 2): 11,45 хвилини. Пік 1 перемішували із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом 1,5 годин, розчинники випарили, потім залишок перемішували з 0,7 мл етилендіаміну в метанолі протягом 2 годин. У результаті очищення препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ , що містять 0,15 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), з наступною ліофілізацією одержали продукт у вигляді вільної основи.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.56 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.38 (dd,  $J=3.7$ , 1.6 Hz, 1H), 7.33 (d,  $J=1.4$  Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.81 (d,  $J=4.0$  Hz, 1H), 5.16 (ddd,  $J=11.2$ , 7.4, 3.6 Hz, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.07 – 3.00 (m, 2H), 2.94 (tt,  $J=6.8$ , 7.0 Hz, 1H), 2.67 (br m, 2H), 2.52 – 2.40 (m, 2H), 2.26 (br m, 2H), 2.08 (br m, 2H), 1.85 (br m,  $J=4.3$  Hz, 3H), 1.56 (s, 6H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.72 (s); РХМС ( $M+H$ ) $^+$ : 581.3.

Приклад 126. {цис-3-(4-{[4-(1-гідрокси-1-метилетил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (виділено один ізомер)

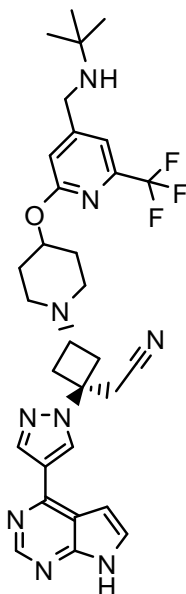


50

Зазначену в заголовку сполуку одержали так, як описано в Прикладі 125, Етап С, використовуючи на цьому етапі Пік 2 з хиральною ВЕРХ стовпчика.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.81 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.36 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J=1.3$  Hz, 1H),

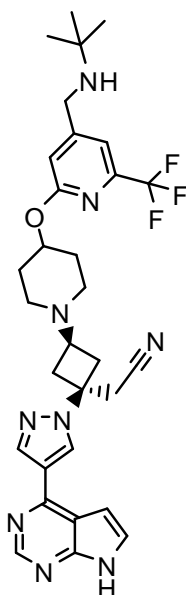
6.97 (s, 1H), 6.77 (d, J=3.6 Hz, 1H), 5.15 (ddd, J=11.4, 7.6, 3.3 Hz, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.92 (tt, J=7.5, 7.5 Hz, 1H), 2.84 – 2.58 (m, 6H), 2.30 (br m, 2H), 2.13 – 1.99 (m, 2H), 1.94 – 1.74 (m, 2H), 1.56 (s, 6H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.72 (s); РХМС (M+H) $^+$ : 581.3.

Приклад 127. {транс-3-(4-[[4-[(трет-бутиламіно)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси]піперидин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



N, N-диізопропілетиламін (7,6 мкл, 0,044 ммоль) і метансульфонової ангідрид (5,4 мг, 0,031 ммоль, Aldrich) додали до розчину {транс-3-(4-[[4-(гідроксиметил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси]піперидин-1-іл)-1-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (15 мг, 0,022 ммоль, Пік 1 із Прикладу 123, Етап Е) у метиленхлориді (0,30 мл). Після перемішування протягом однієї години розчинник вилучили *in vacuo* і додали тетрагідрофуран (0,20 мл) і трет-бутиламін (34 мкл, 0,33 ммоль, Aldrich). Суміш закрили в пробірці й нагрівали до 50 °С протягом 2 годин. Розчинник і надлишок аміну вилучили *in vacuo*. Залишок перемішували в суміші 1:1 ТФК/ДХМ протягом однієї години, розчинники випарили, а залишок перемішували в метанолі (1 мл), що містить етилендіамін (0,1 мл) до повного зняття захисту. У результаті очищення препаративною ВЕРХ-МС (C18, елюючи градієнтом  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ , що містять 0,15 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) з наступною ліофілізацією одержали продукт у вигляді вільної основи (5,5 мг, 41 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{dmsO}$ )  $\delta$  12.12 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.08 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.04 – 4.94 (m, 1H), 3.71 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.08 – 2.96 (m, 2H), 2.81 (tt, J=7.6, 7.7 Hz, 1H), 2.63 (br m, 2H), 2.40 – 2.28 (m, 2H), 2.20 – 1.90 (m, 4H), 1.68 (d, J=10.4 Hz, 2H), 1.05 (s, 9H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{dmsO}$ )  $\delta$  -67.26 (s); РХМС (M+H) $^+$ : 608.4.

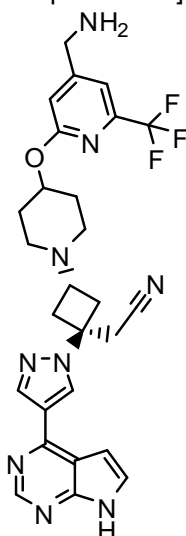
Приклад 128. {цис-3-(4-[[4-[(трет-бутиламіно)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси]піперидин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 127, використовуючи {цис-3-(4-([4-(гідроксиметил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси)піперидин-1-іл)-1-[4-(7-([2-

5 іл]циклобутил}ацетонітрил (15 мг, 0,022 ммоль, Пік 2 із Прикладу 123, Етап Е), для одержання продукту у вигляді вільної основи (6,3 мг, 47 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, дмсо)  $\delta$  12.12 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 – 8.38 (m, 1H), 7.60 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.09 – 7.00 (m, 2H), 5.05 – 4.93 (m, 1H), 3.71 (d,  $J=6.6$  Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.93 (tt,  $J=7.4, 7.7$  Hz, 1H), 2.70 – 2.55 (m, 4H), 2.25 – 1.89 (m, 6H), 1.77 – 1.52 (m, 2H), 1.05 (s, 9H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, дмсо)  $\delta$  -67.25 (s); РХМС (M+H) $^+$ : 608.4.

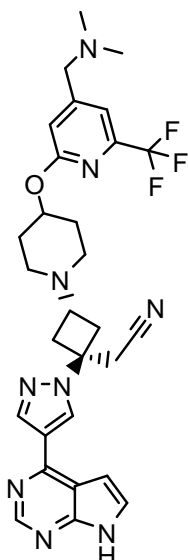
10 Приклад 129. {транс-3-(4-([4-(амінометил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси)піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 127, використовуючи 7,0 М  
15 аміак у метанолі (0,16 мл, 1,1 ммоль, Aldrich) при кімнатній температурі протягом ночі (7,7 мг, 64 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, дмсо)  $\delta$  12.13 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.08 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.06 – 4.92 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.07 – 2.93 (m, 2H), 2.81 (tt,  $J=7.2, 7.4$  Hz, 1H), 2.65 (br m,  $J=14.0$  Hz, 2H), 2.40 – 2.29 (m, 2H), 2.16 (br m, 2H), 2.01 (br m, 2H), 1.77 – 1.52 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, дмсо)  $\delta$  -67.26 (s); РХМС (M+H) $^+$ : 551.8.

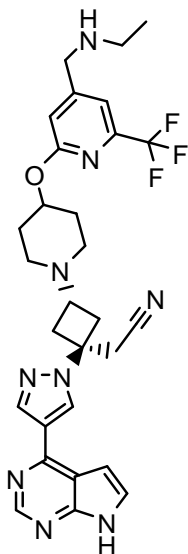
20 Приклад 130. {транс-3-(4-([4-([диметиламіно)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси)піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил





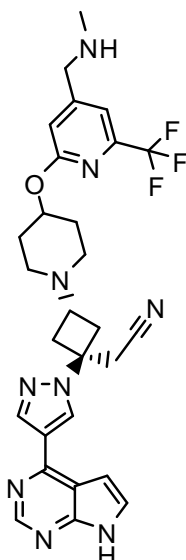
Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 127, використовуючи 2,0 М диметиламін у ТГФ (0,11 мл, 0,22 ммоль, Aldrich) при кімнатній температурі протягом 2 годин (8,3 мг, 65 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, дмсо)  $\delta$  12.13 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.08 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.04 – 4.96 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.06 – 2.94 (m, 2H), 2.81 (tt,  $J=7.3, 7.4$  Hz, 1H), 2.65 (br m, 2H), 2.42 – 2.21 (m, 2H), 2.22 – 2.07 (m, 8H), 2.00 (br m,  $J=8.4$  Hz, 2H), 1.75 – 1.63 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, дмсо)  $\delta$  -67.35 (s); РХМС ( $M+H$ ) $^+$ : 580.3.

Приклад 131. {транс-3-(4-{[4-(етиламіно)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



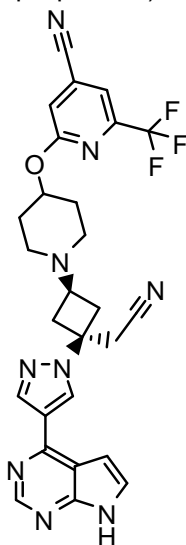
Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 127, використовуючи етиламін (0,124 мл, 2,20 ммоль, Aldrich) при кімнатній температурі протягом ночі (6,2 мг, 49 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, дмсо)  $\delta$  12.13 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.08 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.99 (tt,  $J=8.0, 3.2$  Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.08 – 2.95 (m, 2H), 2.81 (tt,  $J=7.4, 7.5$  Hz, 1H), 2.65 (br m,  $J=12.8$  Hz, 2H), 2.48 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 2.40 – 2.31 (m, 2H), 2.17 (br m,  $J=10.7$  Hz, 2H), 2.00 (br m, 2H), 1.77 – 1.55 (m, 2H), 1.01 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, дмсо)  $\delta$  -67.29 (s); РХМС ( $M+H$ ) $^+$ : 580.3.

Приклад 132. {транс-3-(4-{[4-(метиламіно)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 127, використовуючи 33 вагу. % метиламін в етанолі (69 мг, 0,73 ммоль) при кімнатній температурі протягом ночі (4,7 мг, 57 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{dms}-d_6$ )  $\delta$  12.13 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.08 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.05 – 4.95 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.07 – 2.95 (m, 2H), 2.81 (tt,  $J=7.3, 7.5$  Hz, 1H), 2.64 (br m, 2H), 2.41 – 2.30 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.21 – 2.09 (m, 2H), 2.01 (br m, 3H), 1.80 – 1.54 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{dms}-d_6$ )  $\delta$  -67.30 (s); РХМС ( $M+H$ ) $^+$ : 566.3.

Приклад 133. 2-[(1-{(1S,2S)-2-cyano-2-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutyl}piperidin-4-yl)oxy]-6-(trifluoromethyl)isonicotinonitrile (один ізомер)



Етап А. 2-Хлор-6-(трифторметил)ізонікотинонітрил

2-Хлор-4-йод-6-(трифторметил)піридин (0,50 г, 1,5 ммоль, отриманий по способу, описаному в European Journal of Organic Chemistry, (18) 3793-3798; 2004), і ціанід міді (0,52 г, 5,8 ммоль) змішали в N-метилпіролідіноні (2 мл). Реакційну пробірку закрили й нагрівали в мікрохвильовому реакторі до 120 °C протягом 10 хвилин. Суміш розбавили водою й EtOAc і відфільтрували. Органічний шар промили водою (3х), потім насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію й концентрували. У результаті флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи градієнтом 0-15 % EtOAc у гексанах, одержали продукт у вигляді безбарвної маслянистої речовини (0,24 г, 64 %).

Етап В. трет-Бутил 4-{[4-(амінокарбонил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-карбоксилат

Трет-бутил 4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (0,37 г, 1,8 ммоль, Aldrich) додали до гідриду натрію (74 мг, 1,8 ммоль, 60 % у мінеральному маслі) у тетрагідрофурані (2,1 мл). Після перемішування протягом 45 хвилин увели 2-хлор-6-(трифторметил)ізонікотинонітрил (0,24 г, 0,93 ммоль, з Етапу А) у тетрагідрофурані (1,3 мл). Після перемішування протягом ночі суміш

розбавили водою й екстрагували EtOAc. Об'єднані екстракти промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. У результаті флеш-хроматографії, елюючи градієнтом

0-40 % EtOAc у гексанах, одержали продукт (0,20 г, 44 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J=1.3, 0.6$  Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.30 (tt,  $J=7.7, 3.8$  Hz, 1H), 3.95 – 3.62 (m, 4H), 3.33 (ddd,  $J=13.5, 8.4, 3.7$  Hz, 2H), 3.02 (ddd,  $J=13.3, 9.8, 3.4$  Hz, 2H), 1.58 (s, 9H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.97 (s); РХМС ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 412.0.

Етап С. 2-([4-(амінокарбонил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси)піперидин-1-

трет-Бутил 4-([4-(амінокарбонил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси)піперидин-1-карбоксилат (0,20 г, 0,41 ммоль, з Етапу В) розчинили в 1,4-диоксані (3,0 мл, 38 ммоль) і обробили 4,0 М хлороводнем у диоксані (2,4 мл, 9,8 ммоль). Через 2,5 години суміш обробили гідроксидом амонію, щоб довести рН до 11, і додали 15 мл ацетонітрилу. Суміш відфільтрували й очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ , що містять 0,15 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) для одержання продукту (72 мг, 60 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{dmsO}$ )  $\delta$  8.35 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.05 (tt,  $J=8.9, 4.1$  Hz, 1H), 2.95 (dt,  $J=12.6, 4.2$  Hz, 2H), 2.57 (ddd,  $J=12.7, 10.0, 2.9$  Hz, 2H), 2.01 – 1.87 (m, 2H), 1.60 – 1.41 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 MHz,  $\text{dmsO}$ )  $\delta$  -67.49 (s); РХМС ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 290.1.

Етап D. 2-[(1-{цис-3-(Цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}піперидин-4-іл)окси]-6-(трифторметил)ізонікотинамід й 2-[(1-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}піперидин-4-іл)окси]-6-(трифторметил)ізонікотинамід (виділений кожний диастереомер)

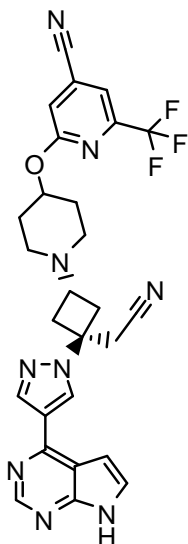
Цианоборгідрид натрію (21 мг, 0,34 ммоль) і дихлорид цинку (23 мг, 0,17 ммоль) змішали в метанолі (1,2 мл) і перемішували протягом 2 годин. Окремо, {3-оксо-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,11 г, 0,27 ммоль, з Етапу 7 Прикладу 1а) і 2-(піперидин-4-ілокси)-6-(трифторметил)ізонікотинамід (70 мг, 0,24 ммоль, з Етапу С) перемішували в метанолі (3,4 мл) для розчинення, потім додали розчин, що містить суміш  $\text{ZnCl}_2$  і  $\text{NaCNBH}_3$ . Після перемішування протягом ночі суміш очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ , що містять 0,15 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) для одержання двох ізомерів: Пік 1 (1-ий елюований пік) був цис-ізомером (49 мг, 29 %); Пік 2 (2-ой елюований пік) був транс-ізомером (56 мг, 33 %).

Пік 1, цис-:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.90 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.63 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.86 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.29 – 5.19 (m, 1H), 3.72 – 3.44 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.06 – 2.49 (m, 7H), 2.48 – 2.22 (m, 2H), 2.24 – 2.01 (m, 2H), 1.99 – 1.80 (m, 2H), 1.08 – 0.87 (m, 2H), 0.00 (s, 9H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.97 (s); РХМС ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 696.1. Пік 2, транс-:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.85 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.57 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.82 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.19 (tt,  $J=7.5, 3.9$  Hz, 1H), 3.62 – 3.46 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.11 – 2.99 (m, 2H), 2.93 (tt,  $J=6.4, 7.0$  Hz, 1H), 2.66 (br m, 2H), 2.57 – 2.41 (m, 2H), 2.27 (br m, 2H), 2.05 (br m, 2H), 1.93 – 1.76 (m, 2H), 1.01 – 0.77 (m, 2H), -0.06 (s, 9H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.97 (s); РХМС ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 696.1.

Етап Е. 2-[(1-{цис-3-(цианометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}піперидин-4-іл)окси]-6-(трифторметил)ізонікотинітрил

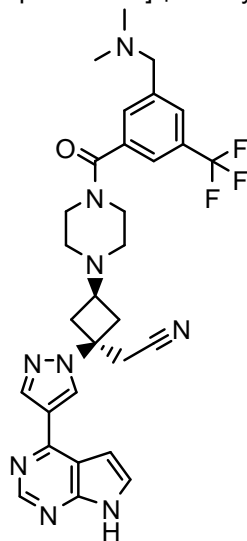
Триетиламін (16 мкл, 0,11 ммоль), а потім трихлороцтовий ангідрид (16 мкл, 0,086 ммоль, Aldrich) додали до розчину 2-[(1-{цис-3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}піперидин-4-іл)окси]-6-(трифторметил)ізонікотинамід (20 мг, 0,029 ммоль, Пік 1 з Етапу D) у метиленхлориді (1,5 мл) при 0 °C. Через 25 хвилин до реакційної суміші додали 1,5 мл ТФК. Після перемішування протягом 1 години ТФК і ДХМ вилучили in vacuo. Залишок розчинили в 1,0 мл метанолу й додали 0,20 мл етилендіаміну. Після повного зняття захисту, використовували препаративну ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ , що містять 0,15 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) для одержання продукту у вигляді вільної основи (13 мг, 83 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{dmsO}$ )  $\delta$  12.13 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.60 (d,  $J=3.5$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J=3.5$  Hz, 1H), 5.04 (tt,  $J=7.5, 3.2$  Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.94 (tt,  $J=7.6, 7.7$  Hz, 1H), 2.75 – 2.55 (m, 6H), 2.19 (br m,  $J=10.5$  Hz, 2H), 2.01 (br m, 2H), 1.78 – 1.58 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 MHz,  $\text{dmsO}$ )  $\delta$  -67.77 (s); РХМС ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 548.0.

Приклад 134. 2-[(1-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}піперидин-4-іл)окси]-6-(трифторметил)ізонікотинітрил (отримано один ізомер)



Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 133, Етап Е, використовуючи 2-[(1-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}піперидин-4-іл)окси]-6-(трифторметил)ізонікотинамід (48 мг, 0,069 ммоль, Пік 2 із Прикладу 133, Етап D), для одержання продукту у вигляді вільної основи (29 мг, 77 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, дмсо)  $\delta$  12.13 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (d,  $J=0.6$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J=1.0$  Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.60 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 5.09 – 4.94 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.08 – 2.96 (m, 2H), 2.82 (tt,  $J=7.4$ , 7.4 Hz, 1H), 2.66 (br m,  $J=12.3$  Hz, 2H), 2.41 – 2.28 (m, 2H), 2.15 (br m,  $J=10.8$  Hz, 2H), 2.03 (br m, 2H), 1.81 – 1.52 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 MHz, дмсо)  $\delta$  -67.78 (s); РХМС ( $M+H$ ) $^+$ : 548.0.

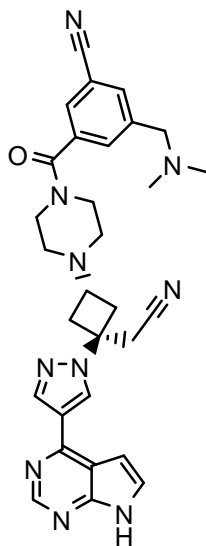
Приклад 135. {цис-3-{4-[3-{[диметиламіно]метил}-5-(трифторметил)бензоїл]піперазин-1-іл}-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Літію 3-{[диметиламіно]метил}-5-(трифторметил)бензоат (23,1 мг, 0,0913 ммоль, US 2010/197924) розчинили в тетрагідрофурані (0,67 мл), додали триетиламін (33,9 мкл, 0,244 ммоль) і N, N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронія гексафторфосфат (32,4 мг, 0,0852 ммоль), суміш перемішували протягом 15 хвилин. Потім додали {цис-3-піперазин-1-іл}-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (30,0 мг, 0,0609 ммоль, з Етапу 9 Прикладу 1а) і перемішували реакційну суміш протягом двох годин. Додали воду й етилацетат і розділили шари. Органічний шар промили водою, 0,1 н NaOH і насиченим розчином NaCl, висушили над сульфатом натрію й концентрували. Залишок розчинили в суміші 1:1 ДХМ:ТФК, перемішували протягом 1 години й знову концентрували. Додали метанол (1 мл), а потім 0,2 мл етилендіаміну. Реакційну суміш перемішували до повного зняття захисту. У результаті очищення препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючі градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH), з наступною ліофілізацією одержали продукт у вигляді вільної основи (20 мг, 40 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, дмсо)  $\delta$  12.14 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.71 (br m, 1H), 7.62 (br m, 1H), 7.61 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H),

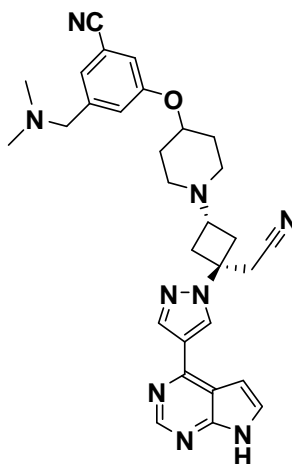
7.59 (br m, 1H), 7.06 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.64 (br m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.30 (br m, 2H), 2.95 (tt, J=7.6, 7.7 Hz, 1H), 2.69 – 2.54 (m, 4H), 2.40 (br m, 2H), 2.29 (br m, 2H), 2.15 (s, 6H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 MHz, дмсо)  $\delta$  -61.46 (s); РХМС (M+H) $^{+}$ : 592.3.

Приклад 136. 3-[(4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-іл)карбонил]-5-[(диметиламіно)метил]бензонітрил



Метил 3-бром-5-[(диметиламіно)метил]бензоат (0,30 г, 1,1 ммоль, із Прикладу 43, Етап А) гідролізували перемішуванням з гідроксидом літію, моногідратом (0,555 г, 13,2 ммоль) у суміші ТГФ (20 мл) і води (6 мл) протягом 3 годин. Суміш підкислили додаванням 1 н НСІ до рН 10 і вилучили розчинники in vacuo. Виконали очищення препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) для одержання 0,26 г продукту (91 %). Частина 3-бром-5-[(диметиламіно)метил]бензойної кислоти (31,4 г, 0,122 ммоль), отриманої гідролізом, розчинили в тетрагідрофурані (0,90 мл) і додали триетиламін (45,3 мкл, 0,325 ммоль) і N, N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронія гексафторфосфат (43,2 мг, 0,114 ммоль). Суміш перемішували протягом 15 хвилин, потім додали {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (40,0 мг, 0,0812 ммоль, з Етапу 1 Прикладу 1b). Реакційну суміш перемішували протягом двох годин і розділили її між етилацетатом і водою. Шари розділили, а органічний шар промили водою, 0,1 н NaOH і насиченим розчином NaCl, висушили над сульфатом натрію й концентрували. Залишок розчинили в N, N-диметилформаміді (1,0 мл) і додали ціанід цинку (57 мг, 0,49 ммоль). Реакційну суміш дегазували продуванням потоку азоту через суміш протягом 10 хвилин. Потім додали тетракис(трифенілфосфін)палладій(0) (19 мг, 0,016 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 120 °С у мікрохвильовому реакторі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розділили між водою й етилацетатом. Після поділу шарів, органічний шар двічі промили водою, один раз насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію й концентрували. Залишок перемішували в суміші 1:1 ДХМ:ТФК протягом однієї години, потім концентрували. Для повного зняття захисту залишок розчинили в метанолі (1 мл) і додали 0,2 мл етилендіаміну, і перемішували до завершення зняття захисту. У результаті очищення за два заходи послідовної препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи спочатку кислотним способом, використовуючи градієнт MeCN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,1 % ТФК, потім лужним способом: С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH), з наступною ліофілізацією, одержали продукт у вигляді вільної основи (14,1 мг, 31 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, дмсо)  $\delta$  12.13 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.60 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.65 (br m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.31 (br m, 2H), 3.07 – 2.93 (m, 2H), 2.83 (tt, J=7.2, 7.3 Hz, 1H), 2.44 – 2.21 (m, 6H), 2.14 (s, 6H); РХМС (M+H) $^{+}$ : 549.2.

Приклад 137. 3-[(1-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}піперидин-4-іл)окси]-5-[(диметиламіно)метил]бензонітрил



Етап 1. трет-Бутил 4-[3-бром-5-(метоксикарбонил)фенокси]піперидин-1-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 40, Етап 5, використовуючи метил 3-бром-5-гідроксибензоат у якості вихідного матеріалу. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 314.0, 316.0.

5 Етап 2. трет-Бутил 4-[3-бром-5-(гідроксиметил)фенокси]піперидин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил 4-[3-бром-5-(метоксикарбонил)фенокси]піперидин-1-карбоксилату (520 мг, 1,2 ммоль) у ТГФ (10 мл) додали тетрагідроборат літію (27,3 мг, 1,26 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакцію погасили 1 н НСІ. Органічний розчин промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували й концентрували. Неочищений продукт очистили флеш-хроматографією на силікагелевому стовпчику для одержання заданого продукту. РХМС (M+Na)<sup>+</sup>: 408.1, 410.1.

Етап 3. трет-Бутил 4-(3-бром-5-формилфенокси)піперидин-1-карбоксилат

15 До розчину трет-бутил 4-[3-бром-5-(гідроксиметил)фенокси]піперидин-1-карбоксилату (0,47 г, 1,2 ммоль) у ДХМ (20 мл) при 0 °С додали періодинан Десс-Мартіна (0,67 г, 1,6 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин реакційний розчин вилили в насичений розчин NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували ДХМ (3х). Об'єднані екстракти промили насиченим сольовим розчином. Органічний шар висушили над сульфатом натрію, декантували й випарили для одержання заданого продукту, який використовували без додаткового очищення.

20 Етап 4. трет-Бутил 4-{3-бром-5-[(Е)-(гідроксииміно)метил]фенокси}піперидин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил 4-(3-бром-5-формилфенокси)піперидин-1-карбоксилату (205 мг, 0,533 ммоль) в етанолі (1,9 мл) і воді (0,6 мл) послідовно додали гідроксиаміну гідрохлорид (40,8 мг, 0,587 ммоль) і ацетат натрію (61,3 мг, 0,747 ммоль), потім реакційний розчин нагрівали з дефлегматором протягом 1 години. Більшу частину органічного розчинника вилучили in vacuo, а розчин розбавили водою. Отриманий осад зібрали й висушили під вакуумом для одержання заданого продукту у вигляді твердої білої речовини. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 399.1, 401.1.

Етап 5. трет-Бутил 4-(3-бром-5-ціанофенокси)піперидин-1-карбоксилат

30 До розчину трет-бутил 4-{3-бром-5-[(Е)-(гідроксииміно)метил]фенокси}піперидин-1-карбоксилату (157 мг, 0,393 ммоль) у піридині (1,2 мл) додали метансульфонілхлорид (0,12 мл, 1,6 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 2 годин. Реакційний розчин розбавили етилацетатом і насиченим розчином CuSO<sub>4</sub>. Органічний шар двічі промили CuSO<sub>4</sub>, 1 н НСІ, насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували й концентрували. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелевому стовпчику для одержання заданого продукту у вигляді твердої білої речовини. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 381.1, 383.1.

35 Етап 6. трет-Бутил 4-{3-ціано-5-[(диметиламіно)метил]фенокси}піперидин-1-карбоксилат

Цю сполуку одержали по способу Прикладу 40, Етап 6, використовуючи трет-бутил 4-(3-бром-5-ціанофенокси)піперидин-1-карбоксилат у якості вихідного матеріалу. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 360.1.

Етап 7. 3-[(Диметиламіно)метил]-5-(піперидин-4-ілокси)бензонітрил

40 Цю сполуку одержали по способу Прикладу 40, Етап 7, використовуючи трет-бутил 4-{3-ціано-5-[(диметиламіно)метил]фенокси}піперидин-1-карбоксилат у якості вихідного матеріалу. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 260.1.

Етап 8. 3-[(1-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}піперидин-4-іл)окси]-5-

45 [(диметиламіно)метил]бензонітрил, 3-[(1-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-

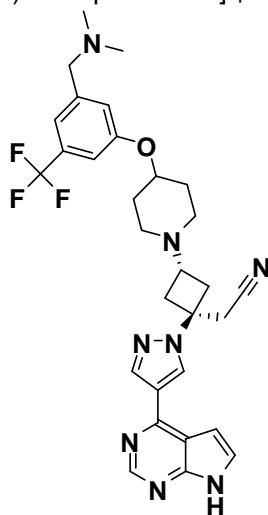
іл]циклобутил}піперидин-4-іл)окси]-5-[(диметиламіно)метил]бензонітрил

Ці сполуки одержали по способу Прикладу 40, Етап 8, використовуючи 3-[(диметиламіно)метил]-5-(піперидин-4-ілокси)бензонітрил у якості вихідного матеріалу. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 666.3

5 Етап 9. 3-[(1-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}піперидин-4-іл)окси]-5-[(диметиламіно)метил]бензонітрил

Зазначені в заголовку сполуки одержали по способу Прикладу 40, Етап 9, використовуючи 3-[(1-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}піперидин-4-іл)окси]-5-[(диметиламіно)метил]бензонітрил у якості вихідних матеріалів. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 536.3.

10 Приклад 138. {транс-3-{4-[3-[(диметиламіно)метил]-5-(трифторметил)фенокси]піперидин-1-іл}-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Етап 1. Метил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-5-(трифторметил)бензоат

15 Суміш метил 3-бром-5-(трифторметил)бензоату (6,72 г, 23,7 ммоль), 4,4,5,5,4",4",5'5'-октамети-[2,2"]би[1,3,2]диоксаборолану (6,63, 26,1 ммоль), Pd(dppf) (0,58 г, 0,71 ммоль) і ацетату калію (7,0 г, 71 ммоль) у диоксані (50 мл) дегазували за допомогою N<sub>2</sub> і нагрівали при 100 °С протягом 14 годин. Реакційну суміш остудили до кімнатної температури. Реакційну суміш відфільтрували через шар целіту й промили EtOAc. Фільтрати концентрували, а неочищений залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелевому стовпчику для одержання заданого продукту. (7,2 г, 92 %). РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 331.1.

Етап 2. 3-Гідрокси-5-(трифторметил)бензойна кислота

25 Суміш пентагідрата сульфату міді (II) (0,43 г, 1,7 ммоль), о-фенантроліну (0,62 г, 3,4 ммоль), метил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)-5-(трифторметил)бензоату (5,70 г, 17,3 ммоль) і гідроксида калію (3,42 г, 51,8 ммоль) у воді (90 мл) перемішували при кімнатній температурі на відкритому повітрі протягом ночі. Реакційну суміш підкислили за допомогою 6 M HCl і розбавили етилацетатом. Водний шар один раз екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні розчини промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували й концентрували. Неочищений продукт використовували на наступному етапі без очищення.

30 Етап 3. Метил 3-гідрокси-5-(трифторметил)бензоат

До розчину 3-гідрокси-5-(трифторметил)бензойної кислоти (3,56 г, 17,3 ммоль) у метанолі (110 мл) додали 4,0 M хлороводень у диоксані (110 мл, 460 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник концентрували. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелевому стовпчику для одержання заданого продукту у вигляді твердої білої речовини.

Етап 4. трет-Бутил 4-[3-(метоксикарбонил)-5-(трифторметил)фенокси]піперидин-1-карбоксилат

40 Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 40, Етап 5, використовуючи метил 3-гідрокси-5-(трифторметил)бензоат у якості вихідного матеріалу. РХМС (M+H-100)<sup>+</sup>: 304.0.

Етап 5. трет-Бутил 4-[3-(гідроксиметил)-5-(трифторметил)фенокси]піперидин-1-карбоксилат

45 Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 137, Етап 2 (тобто відновленням з LiBH<sub>4</sub>), використовуючи трет-бутил 4-[3-(метоксикарбонил)-5-(трифторметил)фенокси]піперидин-1-карбоксилат у якості вихідного матеріалу. РХМС (M+H-

56)<sup>+</sup>: 320.0.

Етап 6. трет-Бутил 4-[3-формил-5-(трифторметил)фенокси]піперидин-1-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 137, Етап 3, використовуючи трет-бутил 4-[3-(метоксикарбонил)-5-(трифторметил)фенокси]піперидин-1-карбоксилат у якості вихідного матеріалу. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 318.0.

Етап 7. трет-Бутил 4-[3-[(диметиламіно)метил]-5-(трифторметил)фенокси]піперидин-1-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 41, Етап 2, використовуючи трет-бутил 4-[3-формил-5-(трифторметил)фенокси]піперидин-1-карбоксилат і диметиламін у якості вихідних матеріалів. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 403.2.

Етап 8. N, N-Диметил-1-[3-(піперидин-4-ілокси)-5-(трифторметил)феніл]метанамін

Цю сполуку одержали по способу Прикладу 40, Етап 7, використовуючи трет-бутил 4-[3-[(диметиламіно)метил]-5-(трифторметил)фенокси]піперидин-1-карбоксилат у якості вихідного матеріалу. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 303.1.

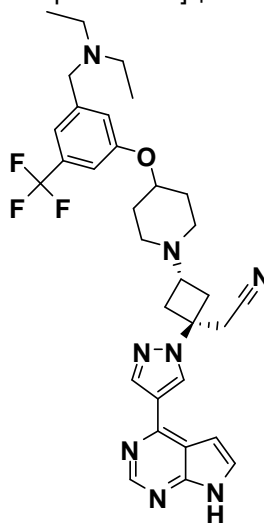
Етап 9. {транс-3-{4-[3-[(диметиламіно)метил]-5-(трифторметил)фенокси]піперидин-1-іл}-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

Цю сполуку одержали по способу Прикладу 40, Етап 8, використовуючи N, N-диметил-1-[3-(піперидин-4-ілокси)-5-(трифторметил)феніл]метанамін у якості вихідного матеріалу. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 709.3.

Етап 10. {транс-3-{4-[3-[(диметиламіно)метил]-5-(трифторметил)фенокси]піперидин-1-іл}-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 40, Етап 9, використовуючи {транс-3-{4-[3-[(диметиламіно)метил]-5-(трифторметил)фенокси]піперидин-1-іл}-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил у якості вихідних матеріалів. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 579.2.

Приклад 139. {транс-3-{4-[3-[(диетиламіно)метил]-5-(трифторметил)фенокси]піперидин-1-іл}-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Етап 1. трет-Бутил 4-[3-[(диетиламіно)метил]-5-(трифторметил)фенокси]піперидин-1-карбоксилату трифторацетат

Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 41, Етап 2, використовуючи трет-бутил 4-[3-формил-5-(трифторметил)фенокси]піперидин-1-карбоксилат і диетиламін у якості вихідних матеріалів. РХМС (M+H-100)<sup>+</sup>: 331.2.

Етап 2. N N-Етил-N-[3-(піперидин-4-ілокси)-5-(трифторметил)бензил]етанамін

Цю сполуку одержали по способу Прикладу 40, Етап 7, використовуючи трет-бутил 4-[3-[(диетиламіно)метил]-5-(трифторметил)фенокси]піперидин-1-карбоксилату трифторацетат у якості вихідного матеріалу. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 331.2.

Етап 3. {цис-3-{4-[3-[(диетиламіно)метил]-5-(трифторметил)фенокси]піперидин-1-іл}-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил,

{транс-3-{4-[3-[(диетиламіно)метил]-5-(трифторметил)фенокси]піперидин-1-іл}-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

Ці сполуки одержали по способу Прикладу 40, Етап 8, використовуючи N, N-етил-N-[3-

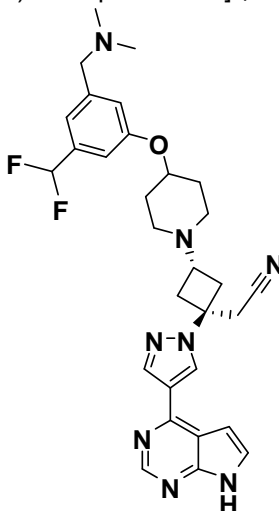


(піперидин-4-ілокси)-5-(трифторметил)бензил)етанамін у якості вихідного матеріалу. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 737.3

Етап 4. {транс-3-{4-[3-[(диетиламіно)метил]-5-(трифторметил)фенокси]піперидин-1-іл}-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 40, Етап 9, використовуючи {транс-3-{4-[3-[(диетиламіно)метил]-5-(трифторметил)фенокси]піперидин-1-іл}-1-[4-(7-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил у якості вихідних матеріалів. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 607.3.

Приклад 140. {транс-3-(4-{3-(дифторметил)-5-[(диметиламіно)метил]фенокси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Етап 1. трет-Бутил 4-{3-(дифторметил)-5-[(диметиламіно)метил]фенокси}піперидин-1-карбоксилат

Цю сполуку одержали по способу Прикладу 40, Етап 6, використовуючи трет-бутил 4-{3-бром-5-(дифторметил)фенокси}піперидин-1-карбоксилат у якості вихідного матеріалу. РХМС (M+H-100)<sup>+</sup>: 331.2.

Етап 2. 1-[3-(Дифторметил)-5-(піперидин-4-ілокси)феніл]-N, N-диметилметанамін

Цю сполуку одержали по способу Прикладу 40, Етап 7, використовуючи трет-бутил 4-{3-(дифторметил)-5-[(диметиламіно)метил]фенокси}піперидин-1-карбоксилат у якості вихідного матеріалу. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 331.2.

Етап 3. {цис-3-(4-{3-(Дифторметил)-5-[(диметиламіно)метил]фенокси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил,

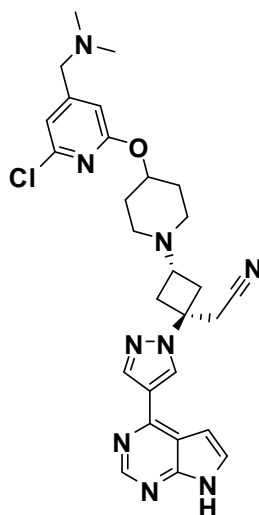
{транс-3-(4-{3-(дифторметил)-5-[(диметиламіно)метил]фенокси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

Ці сполуки одержали по способу Прикладу 40, Етап 8, використовуючи 1-[3-(дифторметил)-5-(піперидин-4-ілокси)феніл]-N, N-диметилметанамін у якості вихідного матеріалу. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 691.3.

Етап 4. {транс-3-(4-{3-(Дифторметил)-5-[(диметиламіно)метил]фенокси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 40, Етап 9, використовуючи {транс-3-(4-{3-(дифторметил)-5-[(диметиламіно)метил]фенокси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7-{2-(триметилсиліл)етокси}метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил у якості вихідних матеріалів. <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, ДМСО): δ 12.06 (brs, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 6.94 (m, 5H), 4.40 (m, 1H), 3.31 (m, 4H), 3.95 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.05 (m, 8H), 1.91 (m, 2H), 1.59 (m, 2H); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 561.3.

Приклад 141. {транс-3-[4-({6-хлор-4-[(диметиламіно)метил]піридин-2-іл)окси}піперидин-1-іл]-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Етап 1. трет-Бутил 4-((6-хлор-4-((диметиламіно)метил)піридин-2-іл)окси)піперидин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил 4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (44,2 мг, 0,219 ммоль) у ДМФ (0,7 мл) додали гідрид натрію (13,2 мг, 0,329 ммоль). Після перемішування протягом 30 хвилин, у реакційну пробірку додали 1-(2,6-дихлорпіридин-4-іл)-N, N-диметилметанамін (45 мг, 0,22 ммоль). Реакційний розчин нагрівали при 100 °C протягом ночі. Реакційний розчин розбавили метанолом і очистили препаративною ВЕРХ для одержання заданого продукту. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 370.1.

Етап 2. 1-[2-Хлор-6-(піперидин-4-ілокси)піридин-4-іл]-N, N-диметилметанамін

Цю сполуку одержали по способу Прикладу 40, Етап 7, використовуючи трет-бутил 4-((6-хлор-4-((диметиламіно)метил)піридин-2-іл)окси)піперидин-1-карбоксилат у якості вихідного матеріалу. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 270.1.

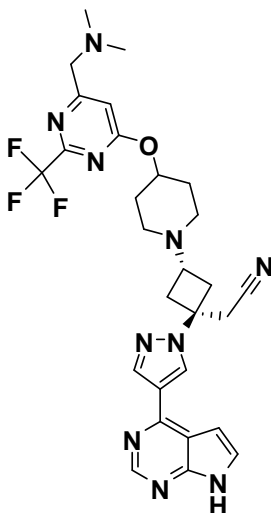
Етап 3. {цис-3-[4-((6-Хлор-4-((диметиламіно)метил)піридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл]-1-[4-(7-іл)циклобутил]етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил, {транс-3-[4-((6-хлор-4-((диметиламіно)метил)піридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл]-1-[4-(7-((2-(триметилсиліл)етокси]метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

Ці сполуки одержали по способу Прикладу 40, Етап 8, використовуючи 1-[2-хлор-6-(піперидин-4-ілокси)піридин-4-іл]-N, N-диметилметанамін у якості вихідного матеріалу. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 676.3

Етап 4. {транс-3-(4-{3-(Дифторметил)-5-((диметиламіно)метил)фенокси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 40, Етап 9, використовуючи {транс-3-[4-((6-хлор-4-((диметиламіно)метил)піридин-2-іл)окси)піперидин-1-іл]-1-[4-(7-((2-(триметилсиліл)етокси]метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил у якості вихідних матеріалів. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ; РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 546.3.

Приклад 142. {транс-3-(4-{6-((диметиламіно)метил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл)окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Етап 1. трет-Бутил 4-{{6-хлор-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}окси}піперидин-1-карбоксилат

У реакційній колбі розчинили трет-бутил 4-гідроксіпіперидин-1-карбоксилат (2,02 г, 10,0 ммоль) й 4,6-дихлор-2-(трифторметил)піримідин (2,18 г, 10,0 ммоль) у ТГФ (19,7 мл) і остиудили до 0 °С. Додали гідрид натрію (0,630 г, 15,1 ммоль), а потім суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0 °С і при 25 °С – ще 16 годин. Реакцію погасили водою й екстрагували етилацетатом, а органічні екстракти промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над  $MgSO_4$ , відфільтрували й концентрували in vacuo. Залишок очистили силікагелевою хроматографією для одержання продукту.

Етап 2. трет-Бутил 4-{{2-(трифторметил)-6-вінілпіримідин-4-іл}окси}піперидин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил 4-{{6-хлор-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}окси}піперидин-1-карбоксилату (0,742 г, 1,94 ммоль) у ДМФ (8,7 мл) додали (2-етенил)три-н-бутилолово (0,682 мл, 2,33 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)палладій(0) (112 мг, 0,0972 ммоль). Реакційний розчин перемішували при 65 °С протягом ночі. Реакційний розчин розбавили етилацетатом і насиченим розчином KF. Водний шар екстрагували етилацетатом три рази. Об'єднані органічні розчини висушили над  $Na_2SO_4$ , відфільтрували й концентрували. Залишок очистили на силікагелевому стовпчику для одержання заданого продукту у вигляді ясно-коричневої маслянистої речовини. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 374.2.

Етап 3. трет-Бутил 4-{{6-(1,2-дигідроксиетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}окси}піперидин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил 4-{{2-(трифторметил)-6-вінілпіримідин-4-іл}окси}піперидин-1-карбоксилату (614 мг, 1,64 ммоль) у метанолі (7 мл) і трет-бутиловому спирті (5,2 мл) додали N-метилморфоліну N-оксид (212 мг, 1,81 ммоль) і воду (5,2 мл). Потім до цього розчину додали тетраоксид осмію (20,9 мг, 0,0822 ммоль). Після перемішування протягом 3 годин додали ще один еквівалент N-метилморфоліну N-оксиду. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин концентрували й розбавили водою, і двічі екстрагували етилацетатом, промили насиченим сольовим розчином, висушили над  $Na_2SO_4$ , відфільтрували й концентрували. Неочищений продукт очистили флеш-хроматографією на силікагелевому стовпчику для одержання заданого продукту. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 408.2.

Етап 4. трет-Бутил 4-{{6-формил-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}окси}піперидин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил 4-{{6-(1,2-дигідроксиетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}окси}піперидин-1-карбоксилату (542 мг, 1,33 ммоль) у ТГФ (10 мл) і воді (6,0 мл) додали оцтову кислоту (20 мкл, 0,35 ммоль) і періодат натрію (854 мг, 3,99 ммоль) при -5 °С. Після перемішування протягом 30 хвилин, реакційну суміш розбавили ефіром і водою. Водний шар один раз екстрагували етилацетатом, а об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили над безводним  $Na_2SO_4$ . Органічний розчинник вилучили in vacuo, а залишок очистили на силікагелевому стовпчику для одержання заданого продукту у вигляді безбарвної маслянистої речовини. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 376.1.

Етап 5. трет-Бутил 4-{{6-[(диметиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}окси}піперидин-1-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 41, Етап 2, використовуючи трет-бутил 4-{{6-формил-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}окси}піперидин-1-карбоксилат і диметиламін у якості вихідних матеріалів. РХМС (M+H-100)<sup>+</sup>: 405.2.

Етап 6. N, N-Диметил-1-[6-(піперидин-4-ілокси)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метанамін

Цю сполуку одержали по способу Прикладу 40, Етап 7, використовуючи трет-бутил 4-{{6-[(диметиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}окси}піперидин-1-карбоксилат у якості вихідного матеріалу. РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 305.1.

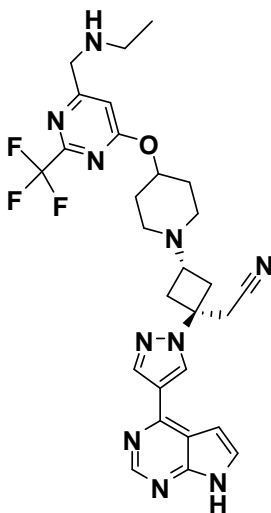
Етап 7. {цис-3-(4-{{6-[(Диметиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл}циклобутил}ацетонітрил, {транс-3-(4-{{6-[(диметиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл}циклобутил}ацетонітрил

Ці сполуки одержали по способу Прикладу 40, Етап 8, використовуючи N, N-диметил-1-[6-(піперидин-4-ілокси)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метанамін у якості вихідного матеріалу. РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 711.3

Етап 8. {транс-3-(4-{{6-[(Диметиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл}циклобутил}ацетонітрил

Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 40, Етап 9, використовуючи {транс-3-(4-{{6-[(диметиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл}циклобутил}ацетонітрил у якості вихідних матеріалів. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.74 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.26 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.30 (m, 8H), 2.14 (m, 2H), 1.91 (m, 2H); РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 581.3.

Приклад 143. {транс-3-(4-{{6-[(етиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл}циклобутил}ацетонітрил



Етап 1. трет-Бутил 4-{{6-[(етиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}окси}піперидин-1-карбоксилат

Цю сполуку одержали по способу Прикладу 41, Етап 2, використовуючи трет-бутил 4-{{6-формил-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}окси}піперидин-1-карбоксилат і етиламін у якості вихідних матеріалів. РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 405.2.

Етап 2. N-{{6-(Піперидин-4-ілокси)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}метил}етанамін

Цю сполуку одержали по способу Прикладу 40, Етап 7, використовуючи трет-бутил 4-{{6-[(етиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}окси}піперидин-1-карбоксилат у якості вихідного матеріалу. РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 305.2.

Етап 3. {цис-3-(4-{{6-[(Етиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл}циклобутил}ацетонітрил, {транс-3-(4-{{6-[(етиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл}циклобутил}ацетонітрил

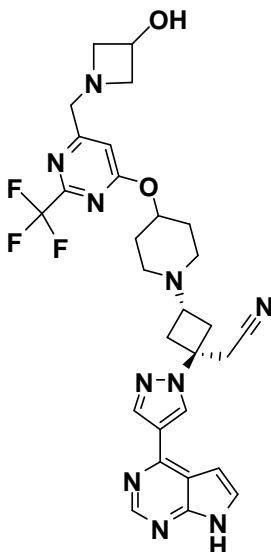
Ці сполуки одержали по способу Прикладу 40, Етап 8, використовуючи N-{{6-(піперидин-4-ілокси)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}метил}етанамін у якості вихідного матеріалу. РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 711.3.

Етап 4. {транс-3-(4-{{6-[(Етиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл}циклобутил}ацетонітрил

Зазначені в заголовку сполуки одержали по способу Прикладу 40, Етап 9, використовуючи

{транс-3-(4-{[6-{(етиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил у якості вихідних матеріалів. РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 581.3.

Приклад 144. {транс-3-(4-{[6-{(3-гідроксiazетидин-1-іл)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Етап 1. трет-Бутил 4-{[6-{(3-гідроксiazетидин-1-іл)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси}піперидин-1-карбоксилат

Цю сполуку одержали по способу Прикладу 41, Етап 2, використовуючи трет-бутил 4-{[6-формил-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси}піперидин-1-карбоксилат і азетидин-3-ол у якості вихідних матеріалів. РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 433.3.

Етап 2. 1-{[6-(Піперидин-4-ілокси)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метил}азетидин-3-ол

Цю сполуку одержали по способу Прикладу 40, Етап 7, використовуючи трет-бутил 4-{[6-{(3-гідроксiazетидин-1-іл)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси}піперидин-1-карбоксилат у якості вихідного матеріалу. РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 333.1.

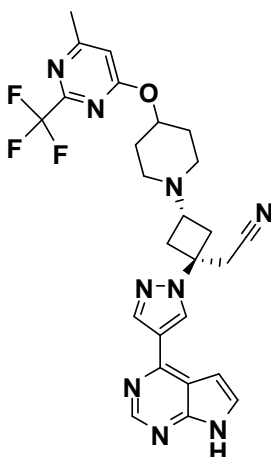
Етап 3. {цис-3-(4-{[6-{(3-Гідроксiazетидин-1-іл)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил, {транс-3-(4-{[6-{(3-гідроксiazетидин-1-іл)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

Ці сполуки одержали по способу Прикладу 40, Етап 8, використовуючи 1-{[6-(піперидин-4-ілокси)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метил}азетидин-3-ол у якості вихідного матеріалу. РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 739.3.

Етап 4. {транс-3-(4-{[6-{(3-Гідроксiazетидин-1-іл)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 40, Етап 9, використовуючи {транс-3-[4-{[6-{(3-гідроксiazетидин-1-іл)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил у якості вихідних матеріалів. РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 609.2.

Приклад 145. {транс-3-(4-{[6-метил-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Етап 1. 6-Метил-2-(трифторметил)піримідин-4(3H)-он

До розчину 2,2,2-трифторетаниמידу (3,02 г, 22,9 ммоль) і метилового ефіру 3-оксобутанової кислоти (2,60 мл, 24,0 ммоль) у метанолі (25 мл) додали 25 ваг. % метоксид натрію (10,5 мл, 45,8 ммоль). Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник вилучили *in vacuo* і розбавили етилацетатом і 5 М HCl. Водний шар один раз екстрагували етилацетатом. Органічні розчини промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. Залишок очистили флеш-хроматографією на силікагелевому стовпчику для одержання заданого продукту у вигляді твердої білої речовини.

Етап 2. трет-Бутил 4-{{6-метил-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}окси}піперидин-1-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 40, Етап 5, використовуючи 6-метил-2-(трифторметил)піримідин-4(3H)-он як вихідний матеріал. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 362.2.

Етап 3. 4-Метил-6-(піперидин-4-ілокси)-2-(трифторметил)піримідину трифторацетат

Цю сполуку одержали по способу Прикладу 40, Етап 7, використовуючи трет-бутил 4-{{6-метил-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}окси}піперидин-1-карбоксилат у якості вихідного матеріалу. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 333.1.

Етап 4. {цис-3-(4-{{6-Метил-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл}циклобутил}ацетонітрил, {транс-3-(4-{{6-метил-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл}циклобутил}ацетонітрил

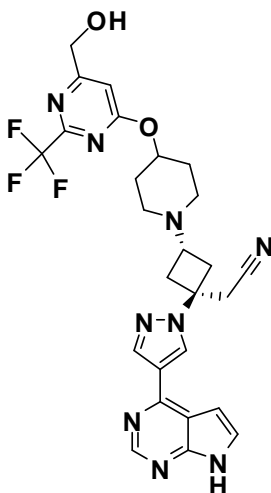
Ці сполуки одержали по способу Прикладу 40, Етап 8, використовуючи 4-метил-6-(піперидин-4-ілокси)-2-(трифторметил)піримідину трифторацетат у якості вихідного матеріалу. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 668.3.

Етап 5. {транс-3-(4-{{6-Метил-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл}циклобутил}ацетонітрил

Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 40, Етап 9, використовуючи {транс-3-(4-{{6-метил-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл}циклобутил}ацетонітрил у якості вихідних матеріалів. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 538.2.

Приклад 146.

{транс-3-(4-{{6-(гідроксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл}окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл}циклобутил}ацетонітрил



Етап 1. трет-Бутил 4-[[6-(гідроксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси]піперидин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил 4-[[6-формил-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси]піперидин-1-карбоксилату (202 мг, 0,538 ммоль) у метанолі (2,0 мл) додали тетрагідроборат натрію (20,4 мг, 0,538 ммоль). Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакцію погасили водою й екстрагували етилацетатом (2х). Органічні розчини промили насиченим сольовим розчином, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували й концентрували. Неочищений продукт очистили на силікагелевому стовпчику для одержання заданого продукту. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 378.2.

Етап 2. [6-(Піперидин-4-ілокси)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метанол

Цю сполуку одержали по способу Прикладу 40, Етап 7, використовуючи трет-бутил 4-[[6-(гідроксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси]піперидин-1-карбоксилат у якості вихідного матеріалу. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 278.2.

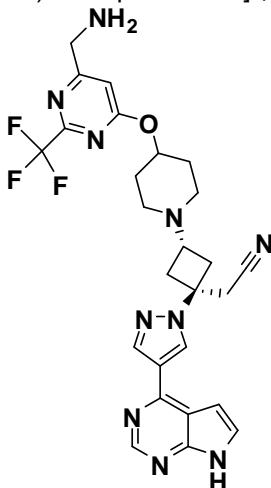
Етап 3. {цис-3-(4-[[6-(Гідроксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси]піперидин-1-іл)-1-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил, {транс-3-(4-[[6-(гідроксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси]піперидин-1-іл)-1-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

Ці сполуки одержали по способу Прикладу 40, Етап 8, використовуючи [6-(піперидин-4-ілокси)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метанол як вихідний матеріал. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 684.3.

Етап 4. {транс-3-(4-[[6-(Гідроксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси]піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 40, Етап 9, використовуючи {транс-3-(4-[[6-(гідроксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси]піперидин-1-іл)-1-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил у якості вихідних матеріалів. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 554.2.

Приклад 147. {транс-3-(4-[[6-(амінометил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси]піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Етап 1. [6-[(1-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}піперидин-4-іл)окси]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метил метансульфонат

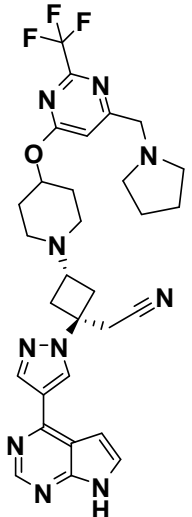
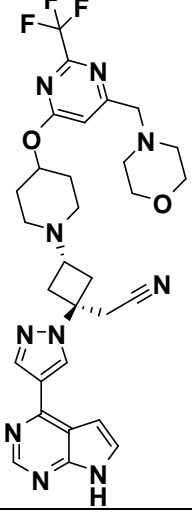
До розчину {транс-3-(4-{[6-(гідроксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-{4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (98,5 мг, 0,144 ммоль) у ДХМ (1,0 мл) додали метансульфонілхлорид (13,4 мкл, 0,173 ммоль) і N, N-диізопропілетиламін (37,6 мкл, 0,216 ммоль) при 0 °С. Розчин перемішували при тій же температурі протягом 1 години. Реакційний розчин розбавили ДХМ і водою. Органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували й концентрували для одержання заданого продукту. Неочищений продукт використовували на наступному етапі без очищення. РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 762.2.

Етап 2. {транс-3-(4-{[6-(Амінометил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

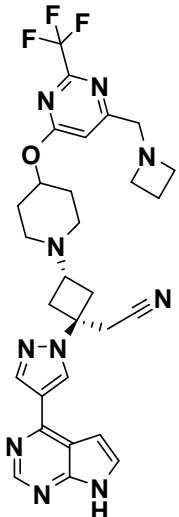
У пробірку, що містить 6-[(1-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}піперидин-4-іл)окси]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]метил метансульфонат (23 мг, 0,030 ммоль) додали 7,0 М аміак у метанолі (0,6 мл, 4 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі суміш концентрували. Залишок обробили в умовах, які використовувалися в Прикладі 40, Етап 9, для одержання заданого продукту. РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 553.2.

Приклади 148-150.

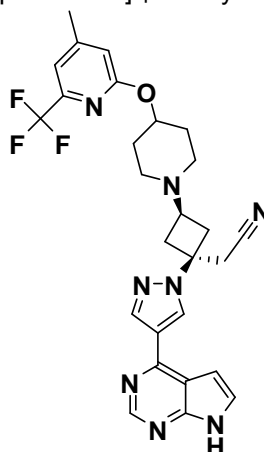
Приклади в представленій нижче таблиці були отримані по способах, аналогічних способами одержання Прикладу 147.

Приклад	Структура	Назва	М+Н
148		{транс-3-(4-{[6-(піролідин-1-ілметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил	607,3
149		{транс-3-(4-{[6-(морфолін-4-ілметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил	623,3



Приклад	Структура	Назва	M+H
150		{цис-3-(4-{[6-(азетидин-1-ілметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил	593,3

Приклад 151. {транс-3-(4-{[4-метил-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



5      Етап 1. 4-Метил-6-(трифторметил)-2H-піран-2-он

До розчину трифтороцтового ангідриду (10,63 г, 50,61 ммоль) і 3,3-диметилакрилоїл хлориду (5,0 г, 42 ммоль) у хлороформі (85 мл) при 0 °С додали триетиламін (12,91 мл, 92,60 ммоль). Отриману суміш перемішували при тій же температурі протягом 1 години, потім залишили нагріватися до кімнатної температури протягом ночі. Реакційний розчин промили водою (2х), насиченим розчином бікарбонату натрію, водою й насиченим сольовим розчином, а потім висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували й концентрували. Неочищений продукт використовували на наступному етапі.

Етап 2. 4-Метил-6-(трифторметил)піридин-2(1H)-он

До розчину неочищеного 4-метил-6-(трифторметил)-2H-піран-2-она (28,8 г, 162 ммоль) в оцтовій кислоті (330 мл) додали ацетат амонію (25,0 г, 324 ммоль). Реакційний розчин нагрівали при 120 °С протягом вихідних днів. Розчинник вилучили in vacuo. Залишок розбавили етилацетатом і промили насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і насиченим сольовим розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували й концентрували. Неочищений продукт очистили на шарі силікагелю. Розчинник вилучили. Тверда речовина промили сумішшю 10:1 гексанів/етилацетату для одержання заданого продукту у вигляді твердої білої речовини. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 178.0.

Етап 3. трет-Бутил 4-{[4-метил-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-карбоксилат

Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 40, Етап 5, використовуючи 4-метил-6-(трифторметил)піридин-2(1H)-он як вихідний матеріал. РХМС (M+H-56)<sup>+</sup>: 305.1.

Етап 4. 4-Метил-6-(піперидин-4-ілокси)-2-(трифторметил)піридин

Цю сполуку одержали по способу Прикладу 40, Етап 7, використовуючи трет-бутил 4-{[4-метил-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-карбоксилат у якості вихідного матеріалу. РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 261.1.

Етап 5. {цис-3-(4-{[4-Метил-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-

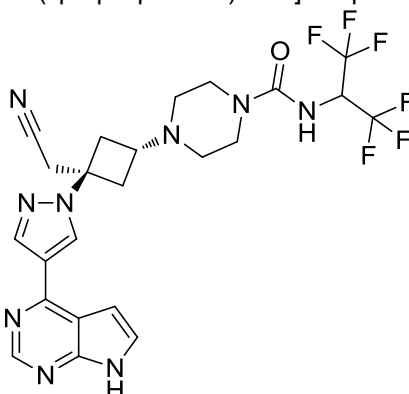
(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил, {транс-3-(4-{[4-метил-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

5 Ці сполуки одержали по способу Прикладу 40, Етап 8, використовуючи 4-метил-6-(піперидин-4-ілокси)-2-(трифторметил)піридин як вихідний матеріал. РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 667.3.

Етап 6. {транс-3-(4-{[4-Метил-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

10 Зазначену в заголовку сполуку одержали по способу Прикладу 40, Етап 9, використовуючи {транс-3-(4-{[4-метил-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7-{2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил у якості вихідних матеріалів. РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 537.2.

Приклад 152. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}-N-[2,2,2-трифтор-1-(трифторметил)етил]піперазин-1-карбоксамід



15

Етап 1. 3,3,3-Трифтор-2-(трифторметил)пропаноилхлорид

3,3,3-Трифтор-2-(трифторметил)пропанову кислоту (4,63 г, 23,6 ммоль) і пентахлорид фосфору (5,21 г, 25,0 ммоль) перемішували протягом 1 хвилини, тверді речовини, в основному, розчинилися. Суміш нагрівали з дефлегматором протягом 2 годин, а потім остудили до кімнатної температури. Хлорангідрид кислоти виділили фракційною дистиляцією: температура масла: 100-130 °С; температура пари: 30-35 °С. Зібрали 3,9 г безбарвної рідини (вихід 77 %). <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.45 (m, 1H).

20

Етап 2. 1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-ізоціанатопропан

25 Азид натрію (5,0 г, 77 ммоль) у воді (15 мл, 830 ммоль) і 1,3-диметилбензолі (10,0 мл, 81,8 ммоль) при 0 °С додали до розчину 3,3,3-трифтор-2-(трифторметил)пропаноилхлориду (1,0 мл, 7,6 ммоль) в 1,3-диметилбензолі (5 мл, 40 ммоль) за 1 хвилину. Через 1 годину забрали крижану ласню. Після перемішування протягом 3 годин при кімнатній температурі органічну фазу відокремили й висушили для одержання ацилазидної проміжної сполуки в ксилолі. Розчин азиду нагрівали при 70 °С протягом 1 години для одержання ізоціанату у вигляді розчину в ксилолі.

30

Етап 3. 4-(3-(Цианометил)-3-(4-(7-{2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл)циклобутил)-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-іл)піперазин-1-карбоксамід

35

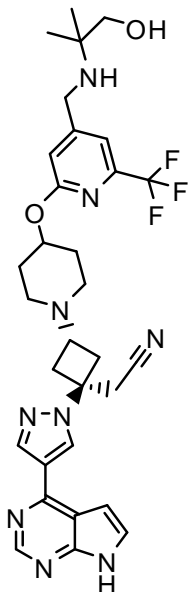
До розчину {3-піперазин-1-іл-1-[4-(7-{2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу (0,10 г, 0,20 ммоль) у метиленхлориді (5 мл, 80 ммоль) додали 0,21 М 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-ізоціанатопропан в м-ксилолі (1,2 мл, 0,24 ммоль), а потім N, N-диізопропілетиламін (71 мкл, 0,41 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш випарили ротаційним випаром і додали етилацетат, промили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl (x2), насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і насиченим розчином NaCl. Екстракти висушили, а розчинник вилучили ротаційним випаром для одержання 164 мг жовтогарячої маслянистої речовини. Неочищена масляниста речовина очистили колоночною хроматографією на 40 г силікагелевому стовпчику, використовуючи градієнт 0-8 % MeOH у ДХМ, 0-0,8 % NH<sub>4</sub>Cl. Продукт зібрали у вигляді 82 мг склоподібної речовини (вихід 59 %). РХМС (М+1): 586.

45

Етап 4. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}-N-[2,2,2-трифтор-1-(трифторметил)етил]піперазин-1-карбоксамід

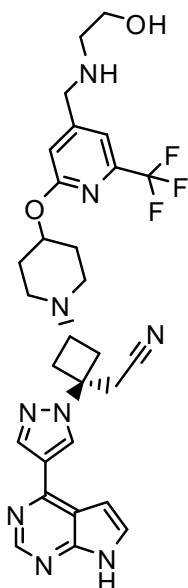
Розчин 4-(3-(цианометил)-3-(4-(7-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл)циклобутил)-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-іл)піперазин-1-карбоксаміду в 3 мл ДХМ і 3 мл ТФК перемішували протягом 1 години. Розчинник вилучили ротаційним випаром, а залишок перемішували в 3 мл MeOH і 0,3 мл етилендіаміну протягом 0,5 години. Реакційну суміш очистили за допомогою ВЕРХ (стовпчик С18, елюючі градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH при 5 мл/хв) для одержання 43 мг твердої білої речовини (вихід 64 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, дмс-*d*<sub>6</sub>) δ 12.12 (br, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.80 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J=3.6 Hz, 1H), 5.69 (q, J=8.0 Hz, 1H), 3.46 – 3.39 (m, 5H), 3.05 – 2.95 (m, 2H), 2.78 (t, J=7.3 Hz, 1H), 2.40 – 2.30 (m, 2H), 2.27 (s, 3H). РХМС (M+1): 556.

Приклад 153. {транс-3-(4-{{[4-{{(2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміно]метил}-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



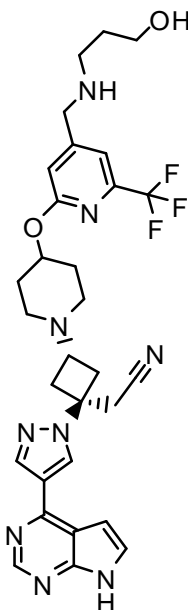
Цю сполуку одержали по способу Прикладу 127, використовуючи {транс-3-(4-{{[4-(гідроксиметил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7-{{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (25 мг, 0,037 ммоль, Пік 1 із Прикладу 123, Етап Е), N, N-диізопропілетиламін (13 мкл, 0,073 ммоль) і метансульфонової ангідрид (8,9 мг, 0,051 ммоль) у метиленхлориді (0,50 мл), а потім 2-аміно-2-метил-1-пропанол (52 мкл, 0,55 ммоль, Fluka) у тетрагідрофурані (0,50 мл) при 50 °C протягом 1 години, потім зняли захист (спочатку елюючі сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ, потім випарюванням, а потім етилендіаміном (0,4 мл) у метанолі (2 мл)). У результаті очищення в умовах Прикладу 127 одержали продукт у вигляді вільної основи (11 мг, 48 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, дмс-*d*<sub>6</sub>) δ 12.13 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.08 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.04 – 4.91 (m, 1H), 4.58 (t, J=5.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.20 (d, J=5.0 Hz, 2H), 3.10 – 2.93 (m, 2H), 2.81 (tt, J=7.4, 7.4 Hz, 1H), 2.70-2.57 (br m, 2H), 2.42 – 2.28 (m, 2H), 2.21-2.10 (br m, 2H), 2.06-1.95 (br m, 2H), 1.73-1.62 (br m, 2H), 0.95 (s, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, дмс-*d*<sub>6</sub>) δ -67.25 (s); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 624.3.

Приклад 154. {транс-3-(4-{{[4-{{(2-гідроксиетил)аміно]метил}-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



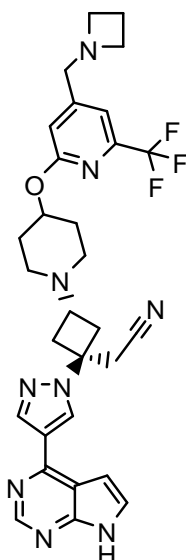
Цю сполуку одержали відповідно до Прикладу 153, використовуючи етаноламін (33 мкл, 0,55 ммоль, Aldrich) на етапі заміщення (14 мг, 64 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, дмсо)  $\delta$  12.13 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.08 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.22 – 4.61 (m, 1H), 4.50 (t,  $J=5.4$  Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.47 – 3.42 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.10 – 2.95 (m, 2H), 2.81 (tt,  $J=7.4$ , 7.5 Hz, 1H), 2.72-2.56 (br m, 2H), 2.55 – 2.50 (m, 2H), 2.41 – 2.23 (m, 2H), 2.22-2.08 (br m, 2H), 2.06-1.93 (br m, 2H), 1.75-1.60 (br m, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, дмсо)  $\delta$  -67.28 (s); РХМС ( $M+H$ ) $^+$ : 596.3.

Приклад 155. {транс-3-(4-{[4-{(3-гідроксипропил)аміно]метил}-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



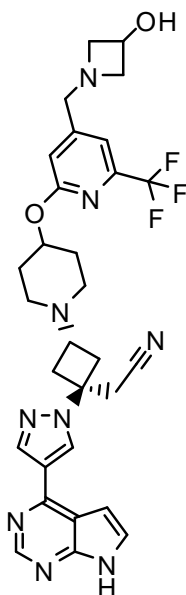
Дотримувалися способу Прикладу 153, використовуючи 3-аміно-1-пропанол (42 мкл, 0,55 ммоль, Aldrich) протягом ночі при кімнатній температурі (13 мг, 58 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, дмсо)  $\delta$  12.13 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.08 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.13 – 4.67 (m, 1H), 4.41 (br s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.49 – 3.38 (m, 4H), 3.10 – 2.94 (m, 2H), 2.81 (tt,  $J=7.51$ , 7.52 Hz, 1H), 2.72 – 2.55 (m, 2H), 2.52 – 2.47 (m, 2H), 2.41 – 2.27 (m, 2H), 2.23-2.08 (br m, 2H), 2.07-1.94 (br m, 2H), 1.80 – 1.61 (m, 2H), 1.56 (tt,  $J=6.6$ , 6.7 Hz, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, дмсо)  $\delta$  -67.28 (s); РХМС ( $M+H$ ) $^+$ : 610.1.

Приклад 156. {транс-3-(4-{[4-(азетидин-1-ілметил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



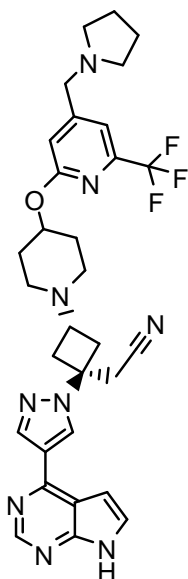
Дотримувалися способу Прикладу 153, використовуючи азетидин (37 мкл, 0,55 ммоль, Aldrich) протягом ночі при кімнатній температурі (9 мг, 40 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, дмсо)  $\delta$  12.13 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.08 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.21 – 4.67 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.16 (t,  $J=7.0$  Hz, 4H), 3.07 – 2.93 (m, 2H), 2.81 (tt,  $J=7.4$  Hz, 1H), 2.70 – 2.55 (m, 2H), 2.40 – 2.25 (m, 2H), 2.23 – 2.07 (m, 2H), 2.07 – 1.92 (m, 4H), 1.74 – 1.59 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, дмсо)  $\delta$  -67.37 (s); РХМС (M+H) $^+$ : 592.1.

Приклад 157. {транс-3-(4-{[4-(3-гідроксиазетидин-1-іл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



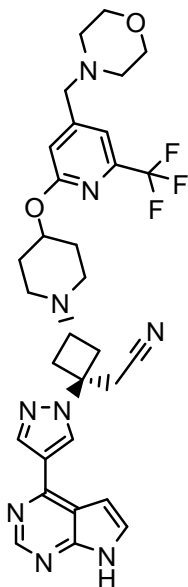
Дотримувалися способу Прикладу 153, використовуючи N, N-діізопропілетиламін (64 мкл, 0,37 ммоль) і азетидин-3-олу гідрохлорид (30 мг, 0,3 ммоль, Oakwood) на етапі заміщення. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі додали метанол (0,20 мл), щоб одержати гомогенний розчин, який перемішували ще 2,5 години при кімнатній температурі й обробили відповідно до умов зняття захисту й очищення, представленими в Прикладі 153, для одержання продукту у вигляді вільної основи (9,7 мг, 44 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, дмсо)  $\delta$  12.12 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.59 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.34 (d,  $J=6.4$  Hz, 1H), 5.05 – 4.77 (m, 1H), 4.19 (h,  $J=6.1$  Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.50 (td,  $J=6.1$ , 2.0 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.06 – 2.92 (m, 2H), 2.86 – 2.71 (m, 3H), 2.68 – 2.53 (m, 2H), 2.38 – 2.22 (m, 2H), 2.22-2.07 (br m, 2H), 2.05-1.95 (br m, 2H), 1.75 – 1.48 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, дмсо)  $\delta$  -67.36 (s); РХМС (M+H) $^+$ : 608.2.

Приклад 158. {транс-3-(4-{[4-(піролідин-1-ілметил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Дотримувалися способу Прикладу 127, за винятком того, що заміщення мезилату аміном виконали з піролідіном (10 мкл, 0,2 ммоль, Aldrich) у метанолі (0,30 мл) при кімнатній температурі протягом однієї години. Зняття захисту виконали так, як описано в цьому прикладі, але використовували 0,3 мл етилендіаміну. Продукт одержали в чистій формі у вигляді вільної основи по способу, описаному в цьому прикладі (8,7 мг, 65 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, дмсо)  $\delta$  12.12 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.08 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.00 (tt,  $J=7.6, 3.8$  Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.09 – 2.94 (m, 2H), 2.81 (tt,  $J=7.4, 7.4$  Hz, 1H), 2.71-2.57 (br m, 2H), 2.47 – 2.40 (m, 4H), 2.38 – 2.27 (m, 2H), 2.23-2.08 (br m, 2H), 2.06-1.95 (br m, 2H), 1.81 – 1.49 (m, 6H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, дмсо)  $\delta$  -67.32 (s); РХМС ( $M+H$ ) $^+$ : 606.1.

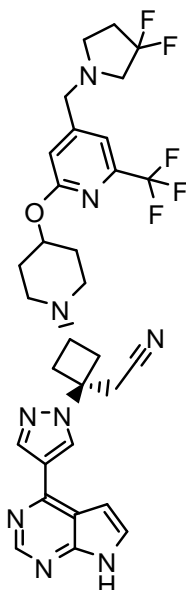
Приклад 159. {транс-3-(4-([4-(морфолін-4-ілметил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси)піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Цю сполуку одержали по способу Прикладу 158, використовуючи морфолін (20 мкл, 0,2 ммоль, Aldrich) на етапі заміщення, протягом 1 години при кімнатній температурі (8,1 мг, 59 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, дмсо)  $\delta$  12.12 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.08 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.00 (tt,  $J=8.1, 3.8$  Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J=4.6$  Hz, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.08 – 2.92 (m, 2H), 2.81 (tt,  $J=7.4, 7.4$  Hz, 1H), 2.71-2.57 (br m, 2H), 2.42 – 2.25 (m, 6H), 2.23-2.08 (br m, 2H), 2.07-1.94 (br m, 2H), 1.76 – 1.57 (m, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, дмсо)  $\delta$  -67.33 (s); РХМС ( $M+H$ ) $^+$ : 622.2.

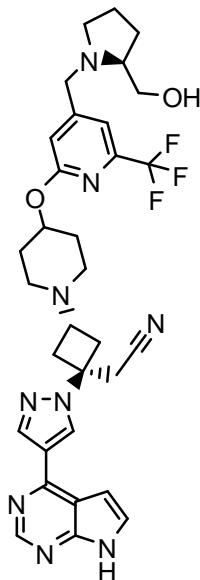
Приклад 160. {транс-3-(4-([4-[(3,3-дифторпіролідін-1-іл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси)піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

іл]циклобутил}ацетонітрил



Дотримувалися способу Прикладу 158, за винятком того, що заміщення мезилату аміном виконали з використанням 3,3-дифторпіролідину гідрохлориду (20 мг, 0,2 ммоль, Oakwood) і N, N-диізопропілетиламіну (30 мкл, 0,2 ммоль) при кімнатній температурі протягом ночі (5,6 мг, 40 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, дмсо) δ 12.13 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 1H), 7.08 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.26 – 4.62 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.09 – 2.96 (m, 2H), 2.90 (t, J=13.3 Hz, 2H), 2.81 (tt, J=7.7, 7.8 Hz, 1H), 2.72 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.69 – 2.56 (m, 2H), 2.45 – 2.09 (m, 6H), 2.07-1.94 (br m, 2H), 1.77 – 1.58 (m, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, дмсо) δ -67.35 (s), -91.48 (p, J=14.4 Hz); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 642.1.

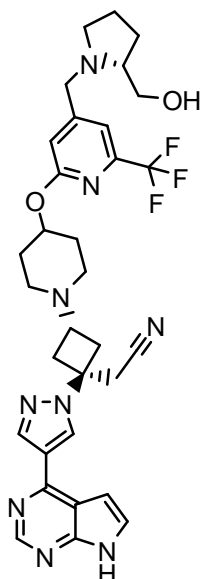
Приклад 161. {транс-3-(4-([4-((2S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]метил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси)піперидин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Дотримувалися способу Прикладу 158, за винятком того, що заміщення мезилату аміном виконали з використанням (2S)-піролідин-2-ілметанола (20 мкл, 0,2 ммоль, Aldrich), при кімнатній температурі протягом ночі (8,3 мг, 59 %). <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО) δ 12.09 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.59 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.06 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.00 (tt, J=8.4, 3.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.12 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.45 (d, J=15.0 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.42-3.25 (m, 2H), 3.06 – 2.97 (m, 2H), 2.87 – 2.77 (m, 2H), 2.69 – 2.62 (m, 2H), 2.59 (dddd, J=5.8, 5.8, 5.8, 8.1 Hz, 1H), 2.41 – 2.31 (m, 2H), 2.22 – 2.09 (m, 3H), 2.08 – 1.95 (m, 2H), 1.83 (dddd, J=8.1, 8.1, 8.3, 12.2 Hz, 1H), 1.75 – 1.46 (m, 5H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, дмсо) δ -67.24 (s); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 636.3.

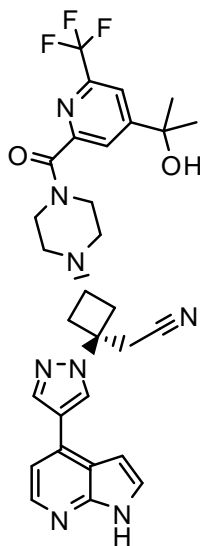
Приклад 162. {транс-3-(4-([4-((2R)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]метил)-6-

(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил



Дотримувалися способу Прикладу 158, за винятком того, що заміщення мезилату аміном виконали з використанням (2R)-піролідин-2-ілметанолу (20 мкл, 0,2 ммоль, Aldrich), при кімнатній температурі протягом ночі (8,3 мг, 59 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, дмсо) δ 12.14 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.08 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.04 – 4.94 (m, 1H), 4.52 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.12 (d, J=14.9 Hz, 1H), 3.52 – 3.22 (m, 5H), 3.09 – 2.92 (m, 2H), 2.86 – 2.73 (m, 2H), 2.70 – 2.53 (m, 3H), 2.42 – 2.27 (m, 2H), 2.22 – 2.09 (m, 3H), 2.06 – 1.87 (m, 2H), 1.82 (dddd, J=8.0, 8.0, 8.4, 11.9 Hz, 1H), 1.77 – 1.37 (m, 5H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, дмсо) δ -67.24 (s); РХМС (М+Н)<sup>+</sup>: 636.3.

Приклад 163. {транс-3-(4-[[4-(1-гідрокси-1-метилетил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбонил]піперазин-1-іл)-1-[4-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил

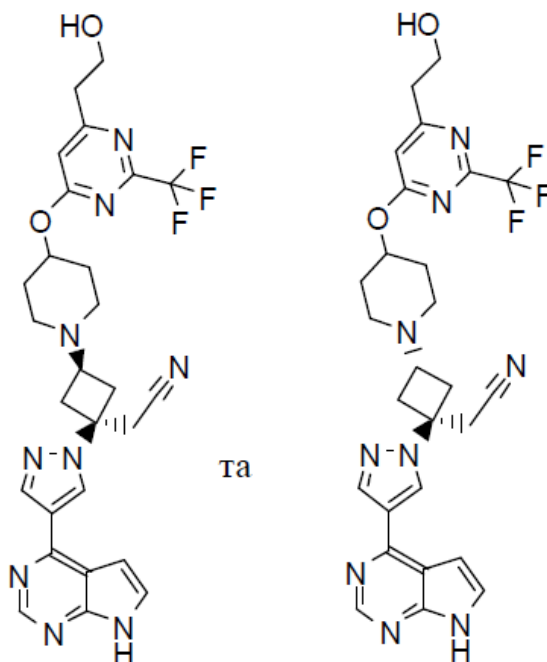


4-(1-Гідрокси-1-метилетил)-6-(трифторметил)піридин-2-карбонову кислоту (0,0125 г, 0,0501 ммоль, із Прикладу 75, Етап D) розчинили в N, N-диметилформаміді (1 мл), і до цього розчину додали {транс-3-піперазин-1-іл-1-[4-(1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (0,0250 г, 0,0508 ммоль, отриманий обробкою Піка 2 Етапу D із Прикладу 77 в умовах, представлених на Етапі E Прикладу 77), а потім бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонія гексафторфосфат (26,57 мг, 0,06008 ммоль) і триетиламін (0,035 мл, 0,25 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 6 годин і виділили продукт поділом реакційної суміші між етилацетатом і насиченим сольовим розчином. Водну частину екстрагували етилацетатом, загалом, 3 рази. Об'єднані екстракти двічі промили водою, потім насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. З неочищеного продукту зняли захист перемішуванням із сумішшю ТФК:ДХМ



(1:1) протягом 1 години, випарили, потім перемішували з етилендіаміном (1,5 мл) у метанолі протягом ночі. У результаті очищення препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючі градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) одержали продукт у вигляді вільної основи (0,01 г, 30 %). <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.53 (d, J=0.7 Hz, 1H), 8.20 (s, J=0.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.97 – 7.92 (m, 1H), 7.43 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J=5.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.99 – 3.74 (m, 2H), 3.64 – 3.47 (m, 2H), 3.17 – 3.01 (m, 2H), 2.96 (tt, J=6.7, 7.0 Hz, 1H), 2.60 – 2.40 (m, 6H), 1.55 (s, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ -69.03 (s); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 593.1.

Приклад 164. {цис-3-(4-[[6-(2-гідроксиетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси]піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил й {транс-3-(4-[[6-(2-гідроксиетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси]піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (виділений кожний диастереомер)



Етап 1. Метил [6-гідрокси-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]ацетат

2,2, 2-Трифторетанамід (6,7 г, 50 ммоль, Oakwood) розчинили в 0,5 М розчині метоксида натрію в метанолі (120 мл, 60 ммоль) і додали диметилловий ефір 3-оксопентандіонової кислоти (8,4 мл, 55 ммоль, Aldrich). Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин, потім нагрівали до 50 °C протягом 42 годин. Розчинник вилучили in vacuo. Додали 1 н HCl (50 мл), у результаті pH став рівним 5. Після перемішування протягом ночі додали 4 М HCl (10 мл) і етилацетат, і розділили шари. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний екстракт промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. Виконали флеш-хроматографію на 120 г силікагелевому картриджі, елюючі градієнтом (розчинник А = гексан; розчинник В = 3 % iPrOH/EtOAc) від 0 до 30 % розчинника В у А за 40 хвилин і, утримуючи при 30 % протягом 20 хвилин при швидкості потоку 60 мл/хв. Залишок, отриманий при випарюванні утримуючих продукт фракцій, змішали із ДХМ, а отриманий білий осад (домішка) вилучили фільтрацією. Фільтрат випарили, а отриманий залишок повторно очистили (А = гексан; розчинник В = iPrOH) на 120 г силікагелевому картриджі, елюючі градієнтом від 0 до 20 % У в А за 25 хвилин і, утримуючи при 20 % У при швидкості потоку 60 мл/хв. Випарили для одержання маслянистої речовини, яка при відстоюванні кристалізувалося (5,2 г, чистота 75 %). Частина цього матеріалу очистили препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючі градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,1 % ТФК) для одержання продукту, який використовували на наступному етапі. <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.76 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 2H).

Етап 2. трет-Бутил 4-[[6-(2-метокси-2-оксоетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси]піперидин-1-карбоксилат

До трет-бутил 4-гідроксипіперидин-1-карбоксилату (213 мг, 1,06 ммоль, Aldrich) у тетрагідрофурані (2,0 мл) додали трифенілфосфін (0,284 г, 1,08 ммоль), а потім діізопропил азодикарбоксилат (0,215 мл, 1,09 ммоль). Через 10 хвилин додали метил [6-гідрокси-2-

(трифторметил)піримідин-4-іл]ацетат (0,20 г, 0,85 ммоль, з Етапу 1). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години й вилучили розчинник *in vacuo*. У результаті флеш-хроматографії на 40 г силікагелевому картриджі, елюючи градієнтом 0-20 % EtOAc у гексанах, одержали продукт у вигляді грузлої маслянистої речовини (127 мг, 25 %). РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 420.0.

5

Етап 3. трет-Бутил 4-{{6-(2-гідроксиетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси}піперидин-1-карбоксилат

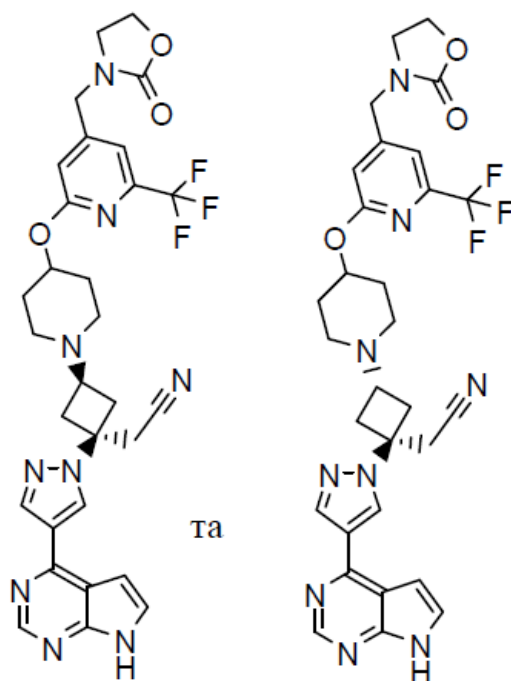
Тетрагідроборат натрію (32 мг, 0,83 ммоль) додали до розчину трет-бутил 4-{{6-(2-метокси-2-оксоетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси}піперидин-1-карбоксилату (125 мг, 0,209 ммоль, з Етапу 2) у тетрагідрофурані (2,0 мл). Частинами додали метанол (0,21 мл). Після перемішування протягом 2 годин суміш погасили додаванням насиченого розчину хлориду амонію. Реакційну суміш розбавили додатковою кількістю води й екстрагували продукт EtOAc. Об'єднані екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. У результаті флеш-хроматографії на 12 г силікагелевому стовпчику, елюючи градієнтом 0-30 % EtOAc у гексанах, одержали продукт (26 мг, 32 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.74 (s, 1H), 5.35 (tt, J=7.8, 3.7 Hz, 1H), 4.07 – 3.96 (m, 2H), 3.81 – 3.61 (m, 2H), 3.31 (ddd, J=13.5, 8.4, 3.7 Hz, 2H), 2.99 (t, J=5.4 Hz, 2H), 2.03 – 1.92 (m, 2H), 1.79 – 1.68 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -71.37 (s); РХМС (M+Na)<sup>+</sup>: 414.0.

Етап 4. {цис-3-(4-{{6-(2-гідроксиетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил й {транс-3-(4-{{6-(2-гідроксиетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (виділений кожний диастереомер)

трет-Бутил 4-{{6-(2-гідроксиетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси}піперидин-1-карбоксилат (26,0 мг, 0,0664 ммоль, з Етапу 3) розчинили в 4,0 М розчині хлороводню в диоксані (0,50 мл, 2,0 ммоль) і перемішували суміш протягом 30 хвилин. Суміш нейтралізували додаванням насиченого розчину бікарбонату натрію й екстрагували ДХМ (6 раз). Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. Цианоборгідрид натрію (5,9 мг, 0,093 ммоль) і дихлорид цинку (6,3 мг, 0,046 ммоль) змішали в метанолі (0,34 мл) і перемішували протягом двох годин. Після цього піперидин зі знятим захистом, отриманий вище, і {3-оксо-1-[4-(7-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (34 мг, 0,080 ммоль, з Етапу 7 Прикладу 1а) змішали в метанолі (0,95 мл) і перемішували для розчинення, потім додали відбудовну суміш, отриману змішуванням цианоборгідриду натрію й дихлориду цинку. Реакційну суміш перемішували протягом ночі, потім розбавили ДХМ і промили насиченим розчином бікарбонату натрію. Водну фазу екстрагували двома додатковими порціями ДХМ, об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. Залишок розчинили в суміші 1:1 ТФК:ДХМ, перемішували протягом однієї години, потім концентрували, повторно розчинили в 2,0 мл метанолу й додали 0,20 мл етилендіаміну. У результаті очищення препаративною ВЕРХ-МС (С18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) одержали 12 мг продукту у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів, вихід 32 %. Для поділу цих ізомерів використовували хиральну ВЕРХ (Phenomenex Lux Cellulose-2, 21,1 × 250 мМ, елюючи 45 % EtOH у гексанах при 18 мл/хв, 6 мг за введення проби). Пік 1, транс-ізомер, елюювався через 8,84 хвилини (4,6 мг, загальний вихід 12 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, дмсo) δ 12.13 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.60 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.07 (d, J=3.6 Hz, 1H), 5.11 (tt, J=8.6, 3.7 Hz, 1H), 4.74 (t, J=5.2 Hz, 1H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.94 (tt, J=7.7, 7.8 Hz, 1H), 2.86 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.71 – 2.54 (m, 6H), 2.28 – 2.10 (m, 2H), 2.07 – 1.89 (m, 2H), 1.81 – 1.59 (m, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, дмсo) δ -69.87 (s); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 568.0; Пік 2, цис-ізомер, елюювався через 12,55 хвилини (4,3 мг, загальний вихід 11 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, дмсo) δ 12.13 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.13 – 6.99 (m, 2H), 5.10 (tt, J=9.0, 4.3 Hz, 1H), 4.74 (t, J=5.3 Hz, 1H), 3.78-3.72 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.06 – 2.96 (m, 2H), 2.86 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.81 (tt, J=7.4, 7.4 Hz, 1H), 2.70 – 2.55 (m, 2H), 2.40 – 2.30 (m, 2H), 2.26 – 2.12 (m, 2H), 2.08 – 1.96 (m, 2H), 1.79 – 1.63 (m, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, дмсo) δ -69.87 (s); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 568.0.

Приклад 165. {цис-3-(4-{{4-[(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-іл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил й {транс-3-(4-{{4-[(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-іл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (виділений кожний диастереомер)

55



#### Етап 1. трет-Бутил 2-хлор-6-(трифторметил)ізонікотинат

2-Хлор-6-(трифторметил)піридин (20,00 г, 110,2 ммоль, Oakwood) розчинили в тетрагідрофурані (400 мл) і додали 1,0 М хлорид літія – хлор(2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-іл)магній (1:1) у ТГФ (132,2 мл, 132,2 ммоль, Aldrich) при 25 °С. Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 1 години й остудили до -78 °С, і додали ди-трет-бутилдикарбонат (48,1 г, 220 ммоль, Aldrich) у тетрагідрофурані (135 мл). Реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури, а після завершення реакції, що було встановлено по аналітичній ЖХМС, реакцію погасили додаванням насиченого розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували продукт за допомогою  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані органічні екстракти промили 1 н.  $\text{HCl}$ , насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , висушили над сульфатом натрію, відфільтрували, а розчинники вилучили *in vacuo*. У результаті флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 5 %  $\text{EtOAc}$  у гексанах, одержали заданий продукт у вигляді ясно-жовтої твердої речовини (14,0 г, 45 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 8.01 (dq,  $J=1.1, 0.6$  Hz, 1H), 1.62 (s, 9H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.43 (s); РХМС (M+H) $^+$ : 282.0.

#### Етап 2. трет-Бутил 4-{{[4-(гідроксиметил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-карбоксилат

До суміші гідриду натрію (1,1 г, 28 ммоль, 60 % у мінеральному маслі) у тетрагідрофурані (45 мл) при 0 °С додали трет-бутил 4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (5,8 г, 29 ммоль, Aldrich). Потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 50 хвилин. Додали розчин раствор трет-бутил 2-хлор-6-(трифторметил)ізонікотинату (3,0 г, 11 ммоль, з Етапу 1) у тетрагідрофурані (15 мл), і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом трьох ночей. Потім суміш погасили додаванням 15 мл 1 н  $\text{NaOH}$ . Після перемішування протягом 2 годин суміш додатково розбавили водою й екстрагували двома порціями діетилового ефіру. Водний шар підкислили до pH 6 додаванням концентрованої  $\text{HCl}$ , додали твердий хлорид натрію, щоб наситити розчин, і екстрагували продукт за допомогою  $\text{EtOAc}$  (3х). Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували для одержання 4,2 г жовтої твердої речовини. Тверда речовина розчинили в метанолі (100 мл) і остудили до 0 °С. Додали розчин 2,0 М триметилсилілдіазометану в ефірі в достатній кількості, щоб викликати повне перетворення в метиловий ефір, що було визначено по даним ТСХ і аналітичній ЖХМС. Надлишок реагенту погасили додаванням оцтової кислоти до суміші, температура якої усе ще становила 0 °С. Увели насичений розчин бікарбонату натрію, щоб довести pH до 7-8, і додали також насичений сільовий розчин. Продукт екстрагували однієї порцією  $\text{EtOAc}$ , і цей екстракт висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували для одержання твердої жовтої речовини. До розчину цього продукту в етанолі (60 мл) додали тетрагідроборат натрію (1,2 г, 32 ммоль) при 0 °С, залишили реакційну суміш нагріватися до кімнатної температури й перемішували протягом 3,5 годин. Реакцію погасили додаванням насиченого розчину хлориду амонію. Суміш додатково розбавили водою й екстрагували двома порціями  $\text{EtOAc}$ . Об'єднані

органічні екстракти промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. Спиртовий продукт очистили флеш-хроматографією на силікагелі (120 г), елюючи градієнтом 0-40 % EtOAc у гексанах, для одержання продукту у вигляді безбарвної маслянистої речовини (2,8 г, 70 %). РХМС (M+Na)<sup>+</sup>: 399.1.

5      Етап 3. трет-Бутил 4-[[4-[(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-іл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси]піперидин-1-карбоксилат

Триетиламін (220 мкл, 1,6 ммоль), а потім метансульфонилхлорид (82 мкл, 1,1 ммоль) додали до розчину трет-бутил 4-[[4-(гідроксиметил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси]піперидин-1-карбоксилату (0,20 г, 0,53 ммоль, з Етапу 2) у метиленхлориді (2 мл) при 10      0 °С. Після перемішування при цій температурі протягом 30 хвилин реакційну суміш розділили між водою й EtOAc. Органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. Неочищене мезилатное проміжна сполука розчинили в N, N-диметилформаміді (2,0 мл) і додали оксазолидин-2-он (230 мг, 2,6 ммоль). Суміш остудили до 0 °С і додали гідрид натрію (53 мг, 1,3 ммоль, 60 % у мінеральному маслі). 15      Реакційну суміш нагріли до кімнатної температури й перемішували протягом 40 хвилин, потім погасили водою й екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промили водою, насиченим сольовим розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. У результаті флеш-хроматографії, елюючи градієнтом 0-70 % EtOAc у гексанах, одержали продукт (95 мг, 40 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.14 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.27 (tt, J=7.7, 4.1 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.44 – 4.38 (m, 2H), 3.80 – 3.68 (m, 2H), 3.58 – 3.47 (m, 2H), 3.31 (ddd, J=13.6, 8.5, 3.6 Hz, 2H), 1.99 (ddt, J=13.2, 6.3, 3.0 Hz, 2H), 1.78 – 1.67 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -68.89 (s); РХМС (M+Na)<sup>+</sup>: 468.0.

Етап 4. {цис-3-(4-[[4-[(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-іл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси]піперидин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил й {транс-3-(4-[[4-[(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-іл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси]піперидин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (виділений кожний диастереомер)

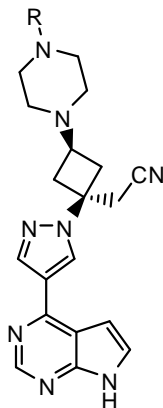
трет-Бутил 4-[[4-[(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-іл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси]піперидин-1-карбоксилат (93 мг, 0,21 ммоль, з Етапу 3) розчинили в 4,0 М розчині 30      хлороводню в диоксані (1,6 мл, 6,3 ммоль) і перемішували протягом 30 хвилин. Суміш нейтралізували насиченим розчином бікарбонату натрію, потім екстрагували хлороформом (6х). Об'єднані екстракти висушили над сульфатом натрію, відфільтрували й концентрували. Неочищений продукт і {3-оксо-1-[4-(7-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил (97 мг, 0,23 ммоль, з Етапу 7 35      Прикладу 1а) змішали в метанолі (3,0 мл) і перемішували для розчинення, потім додали розчин, отриманий змішуванням цианоборгідриду натрію (18 мг, 0,29 ммоль) і дихлориду цинку (20 мг, 0,15 ммоль) у метанолі (1,1 мл), який попередньо перемішували протягом 50 хвилин. Після перемішування протягом 3 годин SEM-захисні проміжні цис- і транс-сполуки очистили й 40      виділили окремо препаративною ВЕРХ-МС (Waters XBridge, 30 × 100 мМ, елюючи градієнтом за 12 хвилин від 45,7 до 63,7 % MeCN в H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH). Час утримання Піка 1:9,5 хвилини; час утримання Піка 2:10,3 хвилини. Після випарювання розчинника з кожного Піка 1 і Піка 2 окремо зняли захист перемішуванням із сумішшю 1:1 ТФК:ДХМ протягом однієї години, випарюванням, потім перемішуванням в 2,0 мл метанолу, що містить 0,20 мл етилендіаміну до повного зняття захисту, певного по аналітичній ЖХМС. У результаті очищення Піка 1 зі знятим 45      захистом за допомогою препаративною ВЕРХ-МС (C18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) одержали цис-ізомер (16,8 мг, вихід 13 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, дмсо) δ 12.13 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.39 (d, J=0.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J=0.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.02 (ddd, J=11.6, 7.5, 3.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.38 – 4.27 (m, 2H), 3.55 – 3.49 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.93 (tt, J=7.5, 7.6 Hz, 1H), 2.70 – 2.56 (m, 50      6H), 2.27 – 2.09 (m, 2H), 2.06 – 1.94 (m, 2H), 1.74 – 1.60 (m, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, дмсо) δ -67.40 (s); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 622.2. У результаті очищення Піка 2 зі знятим захистом за допомогою препаративною ВЕРХ-МС (C18, елюючи градієнтом MeCN/H<sub>2</sub>O, що містять 0,15 % NH<sub>4</sub>OH) одержали транс-ізомер (21,6 мг, вихід 17 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, дмсо) δ 12.13 (s, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.08 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.05 – 4.97 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.38 – 4.27 (m, 2H), 3.57 – 3.47 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.13 – 55      2.90 (m, 2H), 2.82 (tt, J=7.4, 7.5 Hz, 1H), 2.72 – 2.58 (m, 2H), 2.42 – 2.29 (m, 2H), 2.24 – 2.09 (m, 2H), 2.09 – 1.88 (m, 2H), 1.78 – 1.62 (m, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 MHz, дмсо) δ -67.40 (s); РХМС (M+H)<sup>+</sup>: 622.2.

Приклад А: Аналіз кінази JAK in vitro

60      Сполуки, описані в даному документі, були досліджені на інгібуючу активність мішеней JAK у

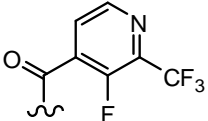
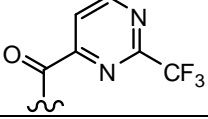
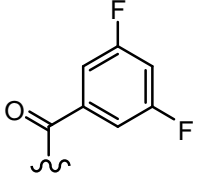
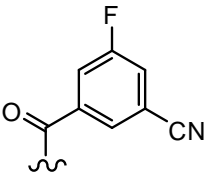
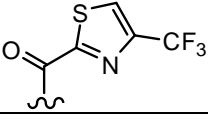
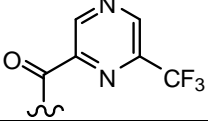
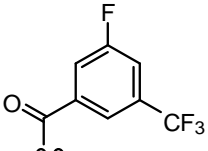
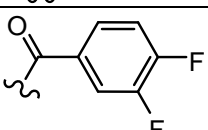
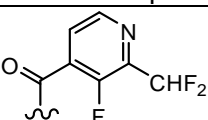
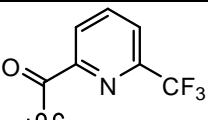
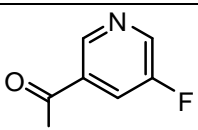
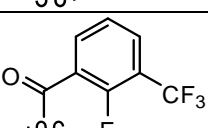
відповідності з наступним аналізом *in vitro*, описаним у публікації Park et al., *Analytical Biochemistry* 1999, 269, 94-104. Каталітичні домени JAK1 людини (а.а. 837-1142) і JAK2 (а.а. 828-1132) з N-кінцевою міткою His експресувалися із використанням бакуловірусу в клітках комарів і були очищені. Каталітична активність JAK1 і JAK2 була проаналізована виміром фосфорилування біотинільованого пептиду. Фосфорильований пептид був виявлений гомогенною флуоресценцією з тимчасовим дозволом (HTRF). IC<sub>50</sub> сполук були обмірювані для кожної кінази в 40 мікролітрових реакціях, що містять фермент, АТФ і 500 нМ пептиду в 50 мМ буфера Tris (pH 7,8) з 100 мМ NaCl, 5 мМ DTT і 0,1 мг/мл (0,01 %) BSA. Для вимірів IC<sub>50</sub> 1 мМ концентрація АТФ у реакціях склала 1 мМ. Реакції були виконані при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім припинені додаванням 20 мкл 45 мМ EDTA, 300 нМ SA-APC, 6 нМ Eu-Py20 в аналітичному буфері (Perkin Elmer, Бостон, штат Массачусетс). Зв'язування з антитілом, міченим європієм, відбулося за 40 хвилин, а сигнал HTRF був обмірюваний на планшет-ридері Fusion (Perkin Elmer, Бостон, штат Массачусетс). Дивися Таблиці А-Ф, де представлені дані для сполук Прикладів (при 1 мМ). Дані представлені у вигляді діапазонів, де «+» представляє значення менш 10 мМ; «++» представляє значення від 10 нМ до 25 мМ; «+++» представляє значення більш 25 нМ, до 100 нМ; і «++++» представляє значення більш 100 нМ. Більш 25 нМ і до 100 нМ позначає діапазон з нижнім крайнім значенням "більш 25 нМ" і верхнім крайнім значенням 100 нМ.

Таблиця А



20

№ Прикладу	R=	IC <sub>50</sub> JAK1 (нМ)	IC <sub>50</sub> JAK2 (нМ)
1a		+	++++
2a		+	+++
3a		+++	++++
4a		+++	++++

№ Прикладу	R=	IC <sub>50</sub> JAK1 (нМ)	IC <sub>50</sub> JAK2 (нМ)
6a		++	++++
7a		++	++++
8a		+	+++
12a		+	+++
13a		+	+++
14a		+	+++
17		+	+++
15a		+	+++
11a		++	++++
20a		+	+++
10a		+	++++
22		+	+++

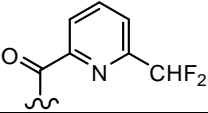
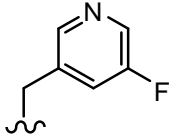
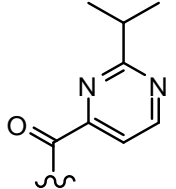
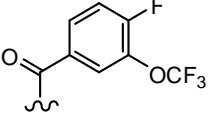
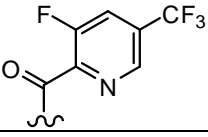
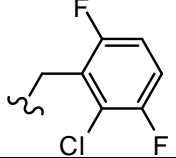
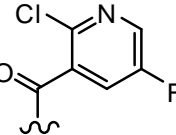
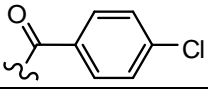
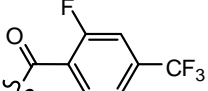
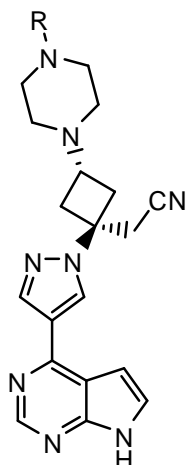
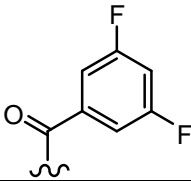
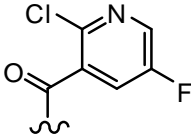
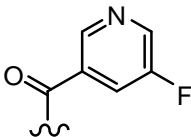

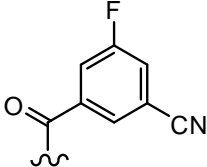
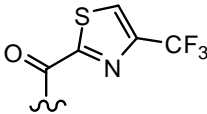
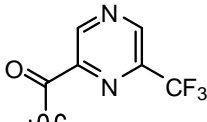
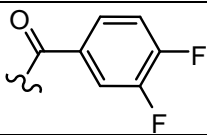
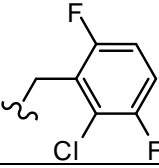
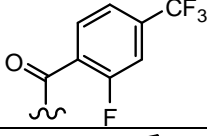
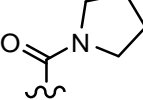
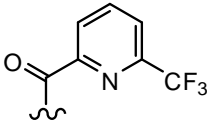
№ Прикладу	R=	IC <sub>50</sub> JAK1 (нМ)	IC <sub>50</sub> JAK2 (нМ)
21a		+	+++
23a		++	++++
24a		++	++++
26		++	+++
27		+	+++
16a		+	++
9a		++	++++
28		+	++
29		++	+++

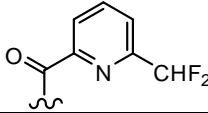
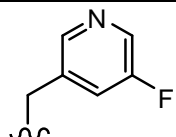
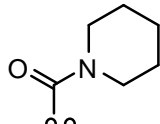
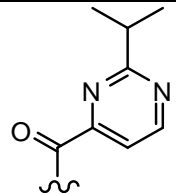
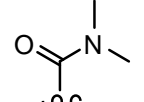
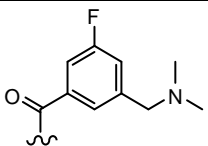
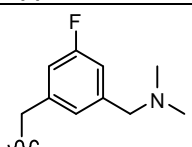
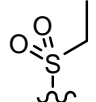
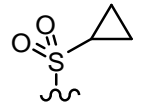
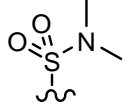
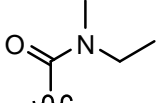
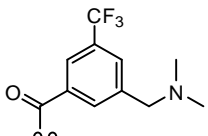
Таблица В



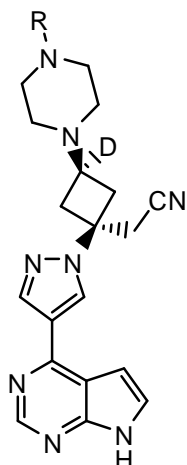
Приклад No.	R=	IC <sub>50</sub> JAK1 (нМ)	IC <sub>50</sub> JAK2 (нМ)
1b		+	+++
2b		+	+++
3b		++	++++
4b		+	++++
5		+	++++
6b		+	+++
7b		+	+++



Приклад No.	R=	IC <sub>50</sub> JAK1 (нМ)	IC <sub>50</sub> JAK2 (нМ)
8b		+	+
9b		+	++
10b		+	+++
11b		+	+++
12b		+	++
13b		+	+++
14b		+	+++
15b		+	++
16b		+	+++
18		+	++
19		++	++++
20b		+	+++

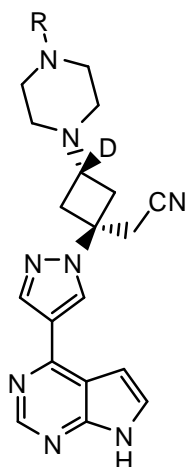
Приклад No.	R=	IC <sub>50</sub> JAK1 (нМ)	IC <sub>50</sub> JAK2 (нМ)
21b		+	++
23b		+	+++
25		+++	++++
24b		++	+++
32		+	++++
33		+	+
34		+	++
35		+	+
36		+	+
37		+	+
38		+	+++
39		+	+++

Таблиця С



Приклад No.	R=	IC <sub>50</sub> JAK1 (нМ)	IC <sub>50</sub> JAK2 (нМ)
30		+	++++

Таблиця D



Приклад No.	R=	IC <sub>50</sub> JAK1 (нМ)	IC <sub>50</sub> JAK2 (нМ)
31		+	+++

Таблиця Е

№ Прикладу	Сільова форма	IC <sub>50</sub> JAK1 (нМ) при 1 мМ	IC <sub>50</sub> JAK2 (нМ) +
40, ізомер 1	-	+	++
40, ізомер 2	-	+	+
41, ізомер 1	-	+	++
41, ізомер 2	-	+	+

Таблиця F

Приклад	IC <sub>50</sub> JAK1 (нМ) при 1 мМ АТФ	IC <sub>50</sub> JAK2 (нМ) при 1 мМ АТФ
42	+	++++
43	+++	++++
44	++	++++
45	++++	++++
46	+++	++++
47	+	+++
48	++	++++
49	+	+++
50	+	+++
51	+	+++
52	+	+++
53	+	+++
54	+	+++
55	+	+++
56	+	+++
57	+	++
58	+	++
59	+	+++
60	+	+++
61	+	+
62	+	+
63	+	+++
64	+	+++
65	+	+++
66	+	+++
67	+	+++
68	+	++
69	+	+++
70	+	+
71	+	+++
72	+	++
73	+	++
74	+	++
75	+	++
76	+	++
77	+	+++
78	+	+++
79	+++	++++
80	+	+++
81	+	+++
82	++	++++
83	+	+++
84	+++	++++
85	+	+++

Таблица F

Приклад	IC <sub>50</sub> JAK1 (нМ) при 1 мМ АТФ	IC <sub>50</sub> JAK2 (нМ) при 1 мМ АТФ
86	++	+++
87	++	++++
88	+	+++
89	+	+++
90	+	++
91	+++	++++
92	+	+++
93	+	+++
94	+	+++
95	+	+++
96	+	+++
97	+	+++
98	+	++++
99	+	+++
100	++	++++
101	+	+++
102	+	+++
103	+	+++
104	++	++++
105	++	+++
106	++	++++
107	++	++++
108	++	++++
109	+	+++
110	+	++++
111	++	++++
112	++	+++
113	+	++++
114	+	++++
115	+	++++
116	+++	++++
117	+++	++++
118	++	+++
119	+	++
120	+	+++
121	+++	++++
122	+	++++
123	+	++++
124	+++	++++
125	+	+++
126	++	++++
127	+	+++
128	+++	++++
129	+	+++
130	+	++++
131	+	+++
132	+	+++
133	+++	++++
134	+	++++
135	++	++++
136	+	+++
137	++	++++
138	++	++++
139	+	++++

Таблиця F

Приклад	IC <sub>50</sub> JAK1 (нМ) при 1 мМ АТФ	IC <sub>50</sub> JAK2 (нМ) при 1 мМ АТФ
140	++	++++
141	+	+
142	++	++++
143	++	+++
144	++	++++
145	++	++++
146	++	++++
147	++	+++
148	++	++++
149	+++	++++
150	++	++++
151	+	+++
152	+	++++
153	+	+++
154	+	+++
155	+	+++
156	+	+++
157	+	+++
158	+	+++
159	+	+++
160	++	++++
161	+	+++
162	+	++++
163	+	+++
164, пік 1	++	++++
164, пік 2	+++	++++
165, пік 1	+++	++++
165, пік 2	+	+++

## Приклад В: Клітинні аналізи

- 5 Ракові клітинні лінії, що залежать від цитокінів і, отже, сигнальної трансдукції JAK/STAT, для росту, можуть бути поміщені в планшет, призначений для 6000 клітин на лунку (96-ямковий формат планшета) в RPMI 1640, 10 % FBS, і 1 нг/мл відповідного цитокіна. 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, Бостон, штат Массачусетс).
- 10 Можливість нецільового впливу сполук вимірюється паралельно, з використанням не-JAK-кермованих клітинних ліній з таким же зчитуванням зразка. Усі експерименти звичайно виконуються у двох екземплярах.

- 15 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 менш) і цитокіновою стимуляцією приблизно протягом 1 години або менш. Потім білки екстрагуються із клітин і аналізуються по способах, досліджуваних у даній області, включаючи вестерн-блоттинг або ELISA з використанням
- 20 антитіл, які дозволяють розрізнити фосфорилування й 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, у відношенні 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
- 25 транскрипційних профілів (оцінюваним за технологією з матрицями або qPCR) або виробленню й/або секреції білків, таких як IL-17. Здатність сполук інгібувати ці цитокін-опосередковані ефекти може бути обмірювана з використанням способів, звичайно досліджуваних у даній

області.

Сполуки даного документа також можуть бути випробувані в клітинних моделях, розроблених для оцінки їх здатності й активності проти мутантних JAK, наприклад, мутації JAK2V617F, виявленої при мієлоїдних проліферативних порушеннях. У цих експериментах часто використовуються цитокін-залежні клітини гематологічної лінії (наприклад, BaF/3), у яких ектопічно експресуються кінази дикого типу або мутантні JAK кінази (James, C., et al. Nature 434:1144-1148; Staerk, J., et al. JBC 280:41893-41899). Кінцеві крапки включають дія сполук на виживання, проліферацію клітин і фосфорильовані білки JAK, STAT, Akt або Erk.

Деякі сполуки даного документа можна оцінити на їхню активність інгібування T-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 (PBMS) наготовляють із цільної крові людини, використовуючи спосіб поділу Ficoll Nyraque, а T-клітини (фракція 2000) можуть бути отримані з PBVS відстоюванням. Свіжі виділені T- клітини людини можуть зберігатися в культуральному середовищі (RPMI 1640 з добавкою 10 % бичачої плодової сироватки, 100 Е/мл пеніциліну, 100 мкг/мл стрептоміцину) при щільності  $2 \times 10^6$  клітин/мл при 37 °С до 2 днів. Для аналізу IL-2 стимульованої клітинної проліферації T-клітини спочатку обробляють фітогемагглютиніном (PHA) при кінцевій концентрації 10 мкг/мл протягом 72 годин. Після однократного промивання PBS, 6000 клітин/лунку поміщають в 96-ямкові планшети й обробляють сполуками при різних концентраціях у культуральному середовищі в присутності 100 Е/мл IL-2 людину (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Ізраїль). Планшети інкубують при 37 °С протягом 72 годин, а коефіцієнт проліферації оцінюють із використанням люмінесцентних реагентів CellTiter-Glo по протоколу, запропонованому виробником (Promega; Медісон, штат Вісконсин).

#### Приклад 3: 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 плазмочитоми 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, оброблювані ліками або носієм, і можуть уводитися різні дози сполук кожним із численних звичайних способів, включаючи пероральний, інтраперитонеальний або безперервну інфузію з використанням імплантуючих насосів. Ріст пухлини із часом вимірюється за допомогою штангенциркулів. 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 ксенотрансплантату пухлини, які управляються 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 їхню ефективність (інгібування мішеней JAK) на моделі випробування вповільненої гіперчутливості в мишей, керованої T-клітинами. Реакція гіперчутливості вповільненого типу при контакті зі шкірою (DTH) у мишей вважається достовірною моделлю клінічного контактного дерматиту й інших T-лімфоцит-опосередкованих імунних порушень шкіри, таких як псоріаз (Immunol Today. 1998 Jan;19(1):37-44). DTH у мишей має багато загальних характеристик із псоріазом, включаючи імунний інфільтрат, що супроводжується збільшенням запальних цитокінів 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 і 1 день мишей Balb/c сенсibilізують місцевим нанесенням на оголені животи антигену 2,4-динітро-фторбензолу (DNFB). На 5 день вимірюють товщину вух, використовуючи інженерний мікрометр. Цей вимір записують і використовують як базову лінію. Оба вуха тварин потім випробовують місцевим нанесенням DNFB у загальній кількості 20 мкл (10 мкл на внутрішню сторону вушної раковини й 10 мкл на зовнішню сторону вушної раковини) при концентрації 0,2 %. Після закінчення часу від двадцяти чотирьох до сімдесяти двох годин після випробування кожне вухо знову вимірюється. Обробку досліджуваними сполуками проводили протягом фази сенсibilізації й випробування (з -1 дня по 7 день) або від часу до фази випробування й протягом самої фази випробування (звичайно в другій половині дня з 4 дня по 7 день). Лікування досліджуваними сполуками (у різних концентраціях) проводили системно або

локально (місцеве введення лікарського засобу на вуха). Ефективність досліджуваних сполук визначили по зменшенню набрякання вуха в порівнянні із ситуацією без лікування. Сполуки, що обумовили зниження на 20 % або більш, вважаються ефективними. У деяких варіантах втілення винаходу мишей випробовували, але не сенсibilізували (негативний контроль).

Інгібуючий ефект (інгібування активації шляхів JAK-STAT) досліджуваних сполук може бути підтверджений імуногістохімічним аналізом. Активація шляху(-ий) JAK-STAT приводить до утворення й переміщення функціональних факторів транскрипції. Більше того, приплив імунних клітин і збільшена проліферація кератиноцитів також забезпечують унікальні зміни профілю експресії в вусі, що можна досліджувати й оцінити кількісно. Фіксовані у формаліні й забиті в парафіні сегменти вуха (зібрані після фази випробування в моделі DTH) зазнають імуногістохімічному аналізу з використанням антитіла, яке специфічно взаємодіє з фосфорильованим STAT3 (клон 58E12, Cell Signaling Technologies). Вуха мишей для порівняння обробляють досліджуваними сполуками, носієм або дексаметазоном (клінічно ефективний лікарський засіб при псоріазі), або без лікарського засобу, у моделі DTH. Досліджувані сполуки й дексаметазон можуть давати однакові транскрипційні зміни як якісно, так і кількісно, і досліджувані сполуки й дексаметазон можуть знижувати кількість інфільтруючихся клітин. І системне, і локальне введення досліджуваних сполук може давати інгібуючу дію, тобто зниження кількості інфільтруючихся 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 одиничної або комплексної запальної реакції. Наприклад, моделі артриту на гризунах можуть використовуватися для оцінки терапевтичного потенціалу сполук, що вводяться превентивно або терапевтично. Ці моделі включають, серед іншого, коллаген-індукований артрит мишей або пацюків, ад'ювант-індукований артрит пацюків і артрит, індукований коллагеновим антитілом. Аутоімунні захворювання, включаючи, серед іншого, розсіяний склероз, цукровий діабет I типу, увеоретинит, тіреоїдит, міастенію гравіс, імуноглобулін нефропатію, міокардит, сенсibilізацію дихальних шляхів (астму), волчанку або коліт, також можуть використовуватися для оцінки терапевтичного потенціалу сполук даного документа. Ці моделі добре відомі в науковому співтоваристві і є схожими з моделями, досліджуваними в даній області (Current Protocols in Immunology, тому 3, Coligan, J.E. et al, Wiley Press.; Methods in Molecular Biology: тому 225, Inflammation Protocols., Winyard, P.G. and Willoughby, D.A., Humana Press, 2003).

Приклад F: Моделі на тваринах для лікування сухості очей, увеїту й кон'юнктивіту

Засоби можна оцінити в одній або декількох доклінічних моделях сухості очей, які відомі фахівцям у даній області, включаючи, серед іншого, модель конканаваліну А (ConA) слізної залози кроликів, модель скополаміну миші (підшкірно або трансдермально), модель ботуліну слізної залози мишей, або кожну з безлічі спонтанних аутоімунних моделей гризунів, які приводять до дисфункції очних залоз (наприклад, NOD-SCID, MRL/lpr або NZB/NZW) (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 крапки цих моделей можуть включати гістопатологію очних залоз і око (роговиці й 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 уведення різними способами (наприклад, системним або місцевим), яке може починатися до появи вимірюваного захворювання або після нього.

Засоби можуть бути оцінені в одній доклінічній моделі увеїту або декількох, відомих фахівцям у даній області. Вони включають, серед іншого, моделі експериментального аутоімунного увеїту (EAU) і ендотоксин-індукованого увеїту (EIU). Експерименти EAU можуть бути виконані на кроликах, пацюках або мишах і включати пасивну або активну імунізацію. Наприклад, для сенсibilізації тварин до відповідного імуногену може використовуватися кожним із численних антигенів або будь-який антиген сітківки, після чого ці тварини можуть бути окулярно випробувані тим же антигеном. Модель EIU більш точна й включає місцеве або системне введення ліпополісахариду в сублетальних дозах. Кінцеві крапки обох моделей EIU і EAU можуть включати дослідження очного дна й гістопатологію, серед іншого. Ці моделі розглянуті в публікації Smith et al. (Immunology and Cell Biology 1998, 76, 497-512, яка включена в даний документ шляхом посилання в повному об'ємі). Активність оцінюється лікуванням шляхом уведення різними способами (наприклад, системним або місцевим), яке може починатися до появи вимірюваного 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 більш доклінічних моделях кон'юнктивіту, які відомі фахівцям у даній області. Вони включають, без обмежень, моделі на гризунах з використанням морських свинок, пацюків або мишей. Моделі на морських свинках включають моделі, що використовують активну або пасивну імунізацію й/або протоколи імунних випробувань із антитілами, такими як овальбумін або амброзія (розглянуті в публікації Groneberg, D.A., et al., Allergy 2003, 58, 1101-1113, яка включена в даний документ шляхом посилання в повному об'ємі). Моделі на пацюках 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), яке може починатися до появи вимірюваного захворювання або після нього. Кінцеві крапки таких досліджень можуть включати, наприклад, гістологічний, імунологічний, біохімічний або молекулярний аналіз очних тканин, таких як кон'юктива.

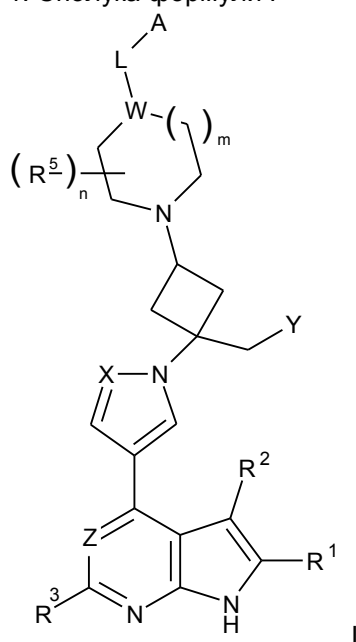
Приклад G: Захист костей in vivo

Сполуки можуть бути оцінені в різних доклінічних моделях остеопенії, остеопору або резорбції костей, які відомі фахівцям у даній області. Наприклад, гризуни після оваріектомії можуть використовуватися для оцінки здатності сполук впливати на ознаки й маркери реконструкції й/або щільності костей (публікація W.S.S. Jee and W. Yao, J Musculoskel. Nueron. Interact., 2001, 1(3), 193-207, яка включена в даний документ шляхом посилання в повному об'ємі). Альтернативно, щільність костей і їх структура можуть бути оцінені в контрольних гризунах або гризунах, оброблених сполуками, у моделях остеопенії, індукованої терапією (наприклад, глюкокортикоїдами) (Yao, et al. Arthritis and Rheumatism, 2008, 58(6), 3485-3497; i id. 58(11), 1674-1686, які обидві включені в даний документ шляхом посилання в повному об'ємі). Крім того, вплив сполук на резорбцію й щільність костей може бути оцінена в моделях артриту на гризунах, описаних вище (Приклад E). Кінцеві крапки всіх цих моделей можуть варіюватися, але звичайно включають гістологічні й радіологічні оцінки, а також імуногістологію й відповідні біохімічні маркери реконструкції костей.

Різні модифікації даного винаходу, крім описаних у даному документі, є очевидними для фахівця в даній області по представлених раніше описах. Передбачається, що такі модифікації також перебувають у рамках прикладеної формули винаходу. Кожне посилання, включаючи всі патенти, патентні заявки й публікації, що цитуються в даній заявці, є включеними в дану заявку шляхом посилання в повному об'ємі.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

### 1. Сполука формули I



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:  
X є CH або N;

- Y є H, ціано, галогеном, C<sub>1-3</sub>алкілом або C<sub>1-3</sub>галоалкілом;  
 Z є CR<sup>4</sup> або N;  
 W є CH або N;  
 якщо W є CH, то L є O, S, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(=O), C(=O)N(R<sup>7</sup>), C(=O)O, C(=O)C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>,  
 5 S(=O)N(R<sup>7</sup>), S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>) або C(=NR<sup>7a</sup>)N(R<sup>7</sup>); або,  
 якщо W є N, то L є C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(=O), C(=O)O, C(=O)N(R<sup>7</sup>), C(=O)C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, S(=O)N(R<sup>7</sup>),  
 S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>) або C(=NR<sup>7a</sup>)N(R<sup>7</sup>);  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup>, кожний незалежно, є H, гідрокси, галогеном, C<sub>1-3</sub>алкілом або C<sub>1-3</sub>галоалкілом;  
 кожний R<sup>5</sup> незалежно є гідрокси, C<sub>1-4</sub>алкокси, фтором, C<sub>1-4</sub>алкілом, гідроксі-C<sub>1-4</sub>алкілом, C<sub>1-4</sub>  
 10 алкокси-C<sub>1-4</sub>алкілом або C<sub>1-4</sub>фторалкілом;  
 кожний R<sup>6</sup> незалежно є H або C<sub>1-4</sub>алкілом; або  
 дві групи R<sup>6</sup>, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5- або 6-  
 членне циклоалکیلне кільце;  
 R<sup>7</sup> є H або C<sub>1-4</sub>алкілом;  
 15 R<sup>7a</sup> є H, OH, CN, C<sub>1-4</sub>алкокси або C<sub>1-4</sub>алкілом;  
 або R<sup>7</sup> і R<sup>7a</sup>, узяті разом із фрагментом C(=N)N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6-  
 або 7-членне гетероциклоалکیلне кільце або 5- або 6-членне гетероарильне кільце;  
 A є H, C<sub>1-6</sub>алкілом, C<sub>3-10</sub>циклоалкілом, C<sub>2-10</sub>гетероциклоалкілом, C<sub>6-10</sub>арилом або C<sub>1-10</sub>  
 20 гетероарилом; де кожний вказаний C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-10</sub>циклоалкіл, C<sub>2-10</sub>гетероциклоалкіл, C<sub>6-10</sub>арил і  
 C<sub>1-10</sub>гетероарил необов'язково заміщений р незалежно вибраними замісниками R<sup>8</sup>; де р  
 дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5; за умови, що, якщо L є O, S, C(=O), C(=O)O, S(=O) або S(=O)<sub>2</sub>, то A не  
 є H;  
 кожний R<sup>8</sup> незалежно вибраний з галогену, ціано, нітро, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>галоалкілу, C<sub>2-6</sub>алкенілу,  
 C<sub>2-6</sub>алкінілу, C<sub>3-10</sub>циклоалкілу, C<sub>3-10</sub>циклоалкіл-C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>2-10</sub>гетероциклоалкілу, C<sub>2-10</sub>  
 25 гетероциклоалкіл-C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>6-10</sub>арилу, C<sub>6-10</sub>арил-C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-10</sub>гетероарилу, C<sub>1-10</sub>  
 гетероарил-C<sub>1-4</sub>алкілу, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -  
 C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=O)NR<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup> і -  
 NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; де кожний зазначений C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл, C<sub>3-10</sub>циклоалкіл, C<sub>3-10</sub>  
 30 циклоалкіл-C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>2-10</sub>гетероциклоалкіл, C<sub>2-10</sub>гетероциклоалкіл-C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>6-10</sub>  
 арил-C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-10</sub>гетероарил і C<sub>1-10</sub>гетероарил-C<sub>1-4</sub>алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4  
 незалежно вибраними групами R<sup>8</sup>;  
 кожний R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> і R<sup>f</sup> незалежно вибраний з H, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>галоалкілу, C<sub>2-6</sub>алкенілу, C<sub>2-6</sub>  
 35 алкінілу, C<sub>3-10</sub>циклоалкілу, C<sub>3-10</sub>циклоалкіл-C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>2-10</sub>гетероциклоалкілу, C<sub>2-10</sub>  
 гетероциклоалкіл-C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>6-10</sub>арилу, C<sub>6-10</sub>арил-C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-10</sub>гетероарилу і C<sub>1-10</sub>  
 гетероарил-C<sub>1-4</sub>алкілу; де кожний вказаний C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл, C<sub>3-10</sub>циклоалкіл,  
 C<sub>3-10</sub>циклоалкіл-C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>2-10</sub>гетероциклоалкіл, C<sub>2-10</sub>гетероциклоалкіл-C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>6-10</sub>  
 40 арил-C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-10</sub>гетероарил і C<sub>1-10</sub>гетероарил-C<sub>1-4</sub>алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4  
 незалежно вибраними групами R<sup>9</sup>;  
 кожний R<sup>b</sup> незалежно вибраний з C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>галоалкілу, C<sub>2-6</sub>алкенілу, C<sub>2-6</sub>алкінілу, C<sub>3-10</sub>  
 45 циклоалкілу, C<sub>3-10</sub>циклоалкіл-C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>2-10</sub>гетероциклоалкілу, C<sub>2-10</sub>гетероциклоалкіл-C<sub>1-4</sub>  
 алкілу, C<sub>6-10</sub>арилу, C<sub>6-10</sub>арил-C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-10</sub>гетероарилу й C<sub>1-10</sub>гетероарил-C<sub>1-4</sub>алкілу; де  
 кожний вказаний C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл, C<sub>3-10</sub>циклоалкіл, C<sub>3-10</sub>циклоалкіл-C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>2-10</sub>  
 гетероциклоалкіл, C<sub>2-10</sub>гетероциклоалкіл-C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>6-10</sub>арил-C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-10</sub>  
 50 гетероарил і C<sub>1-10</sub>гетероарил-C<sub>1-4</sub>алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно  
 вибраними групами R<sup>9</sup>;  
 кожний R<sup>9</sup> незалежно вибраний з галогену, ціано, нітро, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>галоалкілу, C<sub>2-6</sub>алкенілу,  
 C<sub>2-6</sub>алкінілу, C<sub>3-7</sub>циклоалкілу, C<sub>3-7</sub>циклоалкіл-C<sub>1-3</sub>алкілу, C<sub>2-7</sub>гетероциклоалкілу, C<sub>2-7</sub>  
 гетероциклоалкіл-C<sub>1-3</sub>алкілу, фенілу, феніл-C<sub>1-3</sub>алкілу, C<sub>1-7</sub>гетероарилу, C<sub>1-7</sub>гетероарил-C<sub>1-3</sub>  
 55 алкілу, -OR<sup>a1</sup>, -SR<sup>a1</sup>, -S(=O)R<sup>b1</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>e1</sup>R<sup>f1</sup>, -C(=O)R<sup>b1</sup>, -C(=O)OR<sup>a1</sup>, -  
 C(=O)NR<sup>e1</sup>R<sup>f1</sup>, -OC(=O)R<sup>b1</sup>, -OC(=O)NR<sup>e1</sup>R<sup>f1</sup>, -NR<sup>e1</sup>R<sup>f1</sup>, -NR<sup>e1</sup>C(=O)R<sup>d1</sup>, -NR<sup>c1</sup>C(=O)OR<sup>d1</sup>, -  
 NR<sup>c1</sup>C(=O)NR<sup>d1</sup>, -NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>d1</sup> і -NR<sup>c1</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>e1</sup>R<sup>f1</sup>; де кожний зазначений C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>  
 алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл, C<sub>3-7</sub>циклоалкіл, C<sub>3-7</sub>циклоалкіл-C<sub>1-3</sub>алкіл, C<sub>2-7</sub>гетероциклоалкіл, C<sub>2-7</sub>  
 гетероциклоалкіл-C<sub>1-3</sub>алкіл, феніл, феніл-C<sub>1-3</sub>алкіл, C<sub>1-7</sub>гетероарил і C<sub>1-7</sub>гетероарил-C<sub>1-3</sub>алкіл  
 необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R<sup>h</sup>;  
 кожний R<sup>a1</sup>, R<sup>c1</sup>, R<sup>d1</sup>, R<sup>e1</sup> і R<sup>f1</sup> незалежно вибраний з H, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>галоалкілу, C<sub>2-6</sub>алкенілу, C<sub>2-6</sub>  
 60 алкінілу, C<sub>3-7</sub>циклоалкілу, C<sub>3-7</sub>циклоалкіл-C<sub>1-3</sub>алкілу, C<sub>2-7</sub>гетероциклоалкілу, C<sub>2-7</sub>  
 гетероциклоалкіл-C<sub>1-3</sub>алкілу, фенілу, феніл-C<sub>1-3</sub>алкілу, C<sub>1-7</sub>гетероарилу і C<sub>1-7</sub>гетероарил-C<sub>1-3</sub>  
 алкілу; де кожний вказаний C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл, C<sub>3-7</sub>циклоалкіл, C<sub>3-7</sub>циклоалкіл-C<sub>1-3</sub>  
 алкіл, C<sub>2-7</sub>гетероциклоалкіл, C<sub>2-7</sub>гетероциклоалкіл-C<sub>1-3</sub>алкіл, феніл, феніл-C<sub>1-3</sub>алкіл, C<sub>1-7</sub>  
 65 гетероарил і C<sub>1-7</sub>гетероарил-C<sub>1-3</sub>алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R<sup>h</sup>;

7гетероарил і С<sub>1-7</sub>гетероарил-С<sub>1-3</sub>алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно  
вибраними групами R<sup>h</sup>;  
кожний R<sup>b1</sup> незалежно вибраний з С<sub>1-6</sub>алкілу, С<sub>1-6</sub>галоалкілу, С<sub>2-6</sub>алкенілу, С<sub>2-6</sub>алкінілу, С<sub>3-7</sub>  
циклоалкілу, С<sub>3-7</sub>циклоалкіл-С<sub>1-3</sub>алкілу, С<sub>2-7</sub>гетероциклоалкілу, С<sub>2-7</sub>гетероциклоалкіл-С<sub>1-3</sub>алкілу,  
5 фенілу, феніл-С<sub>1-3</sub>алкілу, С<sub>1-7</sub>гетероарилу і С<sub>1-7</sub>гетероарил-С<sub>1-3</sub>алкілу; де кожний вказаний С<sub>1-6</sub>  
алкіл, С<sub>2-6</sub>алкеніл, С<sub>2-6</sub>алкініл, С<sub>3-7</sub>циклоалкіл, С<sub>3-7</sub>циклоалкіл-С<sub>1-3</sub>алкіл, С<sub>2-7</sub>гетероциклоалкіл, С<sub>2-7</sub>  
гетероциклоалкіл-С<sub>1-3</sub>алкіл, феніл, феніл-С<sub>1-3</sub>алкіл, С<sub>1-7</sub>гетероарил і С<sub>1-7</sub>гетероарил-С<sub>1-3</sub>алкіл  
необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R<sup>h</sup>;  
кожний R<sup>h</sup> незалежно вибраний із ціано, галогену, гідрокси, С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>1-4</sub>галоалкілу, С<sub>1-4</sub>  
10 алкокси, С<sub>1-4</sub>галоалкокси, аміно, С<sub>1-4</sub>алкіламіно, ді-С<sub>1-4</sub>алкіламіно, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>1-4</sub>  
алкокси-С<sub>1-4</sub>алкілу, ціано-С<sub>1-4</sub>алкілу, тіо, С<sub>1-6</sub>алкілтіо, С<sub>1-6</sub>алкілсульфінілу, С<sub>1-6</sub>алкілсульфонілу,  
карбамілу, С<sub>1-6</sub>алкілкарбамілу, ді(С<sub>1-6</sub>алкіл)карбамілу, карбокси, С<sub>1-6</sub>алкілкарбонілу, С<sub>1-6</sub>  
алкоксикарбонілу, С<sub>1-6</sub>алкілкарбоніламіно, С<sub>1-6</sub>алкілсульфоніламіно, аміноссульфонілу, С<sub>1-6</sub>  
алкіламіноссульфонілу, ді(С<sub>1-6</sub>алкіл)аміноссульфонілу, аміноссульфоніламіно, С<sub>1-6</sub>  
15 алкіламіноссульфоніламіно, ді(С<sub>1-6</sub>алкіл)аміноссульфоніламіно, амінокарбоніламіно, С<sub>1-6</sub>  
алкіламінокарбоніламіно й ді(С<sub>1-6</sub>алкіл)амінокарбоніламіно;  
m дорівнює 0, 1 або 2; i  
n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.  
2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що:  
20 X є СН або N;  
Y є Н, ціано, галогеном, С<sub>1-3</sub>алкілом або С<sub>1-3</sub>галоалкілом;  
Z є CR<sup>4</sup> або N;  
W є СН або N;  
якщо W є СН, то L є О, S, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(=O), C(=O)N(R<sup>7</sup>), C(=O)O, C(=O)C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>,  
25 S(=O)N(R<sup>7</sup>) або S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>); або,  
якщо W є N, то L є C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(=O), C(=O)O, C(=O)N(R<sup>7</sup>), C(=O)C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, S(=O)N(R<sup>7</sup>)  
або S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>);  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup>, кожний незалежно, є Н, гідрокси, галогеном, С<sub>1-3</sub>алкілом або С<sub>1-3</sub>галоалкілом;  
кожний R<sup>5</sup> незалежно є гідрокси, С<sub>1-4</sub>алкокси, фтором, С<sub>1-4</sub>алкілом, гідроксі-С<sub>1-4</sub>алкілом, С<sub>1-4</sub>  
30 алкокси-С<sub>1-4</sub>алкілом або С<sub>1-4</sub>фторалкілом;  
кожний R<sup>6</sup> незалежно є Н або С<sub>1-4</sub>алкілом; або  
дві групи R<sup>6</sup>, разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-, 4-, 5- або 6-  
членне циклоалکیلне кільце;  
R<sup>7</sup> є Н або С<sub>1-4</sub>алкілом;  
35 А є С<sub>1-6</sub>алкілом, С<sub>3-10</sub>циклоалкілом, С<sub>2-10</sub>гетероциклоалкілом, С<sub>6-10</sub>арилом або С<sub>1-10</sub>гетероарилом;  
де кожний вказаний С<sub>1-6</sub>алкіл, С<sub>3-10</sub>циклоалкіл, С<sub>2-10</sub>гетероциклоалкіл, С<sub>6-10</sub>арил і С<sub>1-10</sub>гетероарил  
необов'язково заміщений р незалежно вибраними замісниками R<sup>8</sup>;  
де р дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5;  
кожний R<sup>8</sup> незалежно вибраний з галогену, ціано, нітро, С<sub>1-6</sub>алкілу, С<sub>1-6</sub>галоалкілу, С<sub>2-6</sub>алкенілу,  
40 С<sub>2-6</sub>алкінілу, С<sub>3-10</sub>циклоалкілу, С<sub>3-10</sub>циклоалкіл-С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>2-10</sub>гетероциклоалкілу, С<sub>2-10</sub>  
гетероциклоалкіл-С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>6-10</sub>арилу, С<sub>6-10</sub>арил-С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>1-10</sub>гетероарилу, С<sub>1-10</sub>  
гетероарил-С<sub>1-4</sub>алкілу, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup>, -  
C(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>C(=O)OR<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup> і -  
NR<sup>c</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; де кожний зазначений С<sub>1-6</sub>алкіл, С<sub>2-6</sub>алкеніл, С<sub>2-6</sub>алкініл, С<sub>3-10</sub>циклоалкіл, С<sub>3-10</sub>  
45 циклоалкіл-С<sub>1-4</sub>алкіл, С<sub>2-10</sub>гетероциклоалкіл, С<sub>2-10</sub>гетероциклоалкіл-С<sub>1-4</sub>алкіл, С<sub>6-10</sub>арил, С<sub>6-10</sub>  
арил-С<sub>1-4</sub>алкіл, С<sub>1-10</sub>гетероарил і С<sub>1-10</sub>гетероарил-С<sub>1-4</sub>алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або  
4 незалежно вибраними групами R<sup>9</sup>;  
кожний R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> і R<sup>f</sup> незалежно вибраний з Н, С<sub>1-6</sub>алкілу, С<sub>1-6</sub>галоалкілу, С<sub>2-6</sub>алкенілу, С<sub>2-6</sub>  
алкінілу, С<sub>3-10</sub>циклоалкілу, С<sub>3-10</sub>циклоалкіл-С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>2-10</sub>гетероциклоалкілу, С<sub>2-10</sub>  
50 гетероциклоалкіл-С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>6-10</sub>арилу, С<sub>6-10</sub>арил-С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>1-10</sub>гетероарилу й С<sub>1-10</sub>  
гетероарил-С<sub>1-4</sub>алкілу; де кожний зазначений С<sub>1-6</sub>алкіл, С<sub>2-6</sub>алкеніл, С<sub>2-6</sub>алкініл, С<sub>3-10</sub>циклоалкіл,  
С<sub>3-10</sub>циклоалкіл-С<sub>1-4</sub>алкіл, С<sub>2-10</sub>гетероциклоалкіл, С<sub>2-10</sub>гетероциклоалкіл-С<sub>1-4</sub>алкіл, С<sub>6-10</sub>арил, С<sub>6-10</sub>  
арил-С<sub>1-4</sub>алкіл, С<sub>1-10</sub>гетероарил і С<sub>1-10</sub>гетероарил-С<sub>1-4</sub>алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4  
незалежно вибраними групами R<sup>9</sup>;  
55 кожний R<sup>b</sup> незалежно вибраний з С<sub>1-6</sub>алкілу, С<sub>1-6</sub>галоалкілу, С<sub>2-6</sub>алкенілу, С<sub>2-6</sub>алкінілу, С<sub>3-10</sub>  
циклоалкілу, С<sub>3-10</sub>циклоалкіл-С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>2-10</sub>гетероциклоалкілу, С<sub>2-10</sub>гетероциклоалкіл-С<sub>1-4</sub>  
алкілу, С<sub>6-10</sub>арилу, С<sub>6-10</sub>арил-С<sub>1-4</sub>алкілу, С<sub>1-10</sub>гетероарилу й С<sub>1-10</sub>гетероарил-С<sub>1-4</sub>алкілу; де  
кожний зазначений С<sub>1-6</sub>алкіл, С<sub>2-6</sub>алкеніл, С<sub>2-6</sub>алкініл, С<sub>3-10</sub>циклоалкіл, С<sub>3-10</sub>циклоалкіл-С<sub>1-4</sub>алкіл,  
С<sub>2-10</sub>гетероциклоалкіл, С<sub>2-10</sub>гетероциклоалкіл-С<sub>1-4</sub>алкіл, С<sub>6-10</</sub>

- 10гетероарил і  $C_{1-10}$ гетероарил- $C_{1-4}$ алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^9$ ;
- кожний  $R^9$  незалежно вибраний з галогену, ціано, нітро,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу,  $C_{3-7}$ циклоалкіл- $C_{1-3}$ алкілу,  $C_{2-7}$ гетероциклоалкілу,  $C_{2-7}$ гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$ алкілу, фенілу, феніл- $C_{1-3}$ алкілу,  $C_{1-7}$ гетероарили,  $C_{1-7}$ гетероарил- $C_{1-3}$ алкілу,  $-OR^{a1}$ ,  $-SR^{a1}$ ,  $-S(=O)R^{b1}$ ,  $-S(=O)_2R^{b1}$ ,  $-S(=O)_2NR^{e1}R^{f1}$ ,  $-C(=O)R^{b1}$ ,  $-C(=O)OR^{a1}$ ,  $-C(=O)NR^{e1}R^{f1}$ ,  $-OC(=O)R^{b1}$ ,  $-OC(=O)NR^{e1}R^{f1}$ ,  $-NR^{e1}R^{f1}$ ,  $-NR^{c1}C(=O)R^{d1}$ ,  $-NR^{c1}C(=O)OR^{d1}$ ,  $-NR^{c1}C(=O)NR^{d1}$ ,  $-NR^{c1}S(=O)_2R^{d1}$  і  $-NR^{c1}S(=O)_2NR^{e1}R^{f1}$ ; де кожний зазначений  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{2-7}$ гетероциклоалкіл,  $C_{2-7}$ гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$ алкіл, феніл, феніл- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-7}$ гетероарил і  $C_{1-7}$ гетероарил- $C_{1-3}$ алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^h$ ;
- кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{c1}$ ,  $R^{d1}$ ,  $R^{e1}$  й  $R^{f1}$  незалежно вибраний з H,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу,  $C_{3-7}$ циклоалкіл- $C_{1-3}$ алкілу,  $C_{2-7}$ гетероциклоалкілу,  $C_{2-7}$ гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$ алкілу, фенілу, феніл- $C_{1-3}$ алкілу,  $C_{1-7}$ гетероарили й  $C_{1-7}$ гетероарил- $C_{1-3}$ алкілу; де кожний вказаний  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{2-7}$ гетероциклоалкіл,  $C_{2-7}$ гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$ алкіл, феніл, феніл- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-7}$ гетероарил й  $C_{1-7}$ гетероарил- $C_{1-3}$ алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^h$ ;
- кожний  $R^{b1}$  незалежно вибраний з  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу,  $C_{3-7}$ циклоалкіл- $C_{1-3}$ алкілу,  $C_{2-7}$ гетероциклоалкілу,  $C_{2-7}$ гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$ алкілу, фенілу, феніл- $C_{1-3}$ алкілу,  $C_{1-7}$ гетероарили й  $C_{1-7}$ гетероарил- $C_{1-3}$ алкілу; де кожний зазначений  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{2-7}$ гетероциклоалкіл,  $C_{2-7}$ гетероциклоалкіл- $C_{1-3}$ алкіл, феніл, феніл- $C_{1-3}$ алкіл,  $C_{1-7}$ гетероарил і  $C_{1-7}$ гетероарил- $C_{1-3}$ алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^h$ ;
- кожний  $R^h$  незалежно вибраний із ціано, галогену, гідрокси,  $C_{1-4}$ алкілу,  $C_{1-4}$ галоалкілу,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ галоалкокси, аміно,  $C_{1-4}$ алкіламіно, ді- $C_{1-4}$ алкіламіно, тіо,  $C_{1-6}$ алкілтіо,  $C_{1-6}$ алкілсульфінілу,  $C_{1-6}$ алкілсульфонілу, карбамілу,  $C_{1-6}$ алкілкарбамілу, ді( $C_{1-6}$ алкіл)карбамілу, карбокси,  $C_{1-6}$ алкілкарбонілу,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонілу,  $C_{1-6}$ алкілкарбоніламіно,  $C_{1-6}$ алкілсульфоніламіно, аміноссульфонілу,  $C_{1-6}$ алкіламіноссульфонілу, ді( $C_{1-6}$ алкіл)аміноссульфонілу, аміноссульфоніламіно,  $C_{1-6}$ алкіламіноссульфоніламіно, ді( $C_{1-6}$ алкіл)аміноссульфоніламіно, амінокарбоніламіно,  $C_{1-6}$ алкіламінокарбоніламіно і ді( $C_{1-6}$ алкіл)амінокарбоніламіно;
- $m$  дорівнює 0, 1 або 2; і
- $n$  дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.
3. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $X \in N$ .
4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $Z \in N$ .
5. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $Z \in CH$ .
6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $W \in N$ .
7. Сполука за п. 6 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $L \in C(R^6)_2$ ,  $C(=O)$ ,  $C(=O)O$ ,  $C(=O)N(R^7)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $S(=O)_2N(R^7)$  або  $C(=NR^{7a})N(R^7)$ .
8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $R^6 \in H$ ,  $R^7 \in H$  або метилом, і  $R^{7a} \in CN$ .
9. Сполука за будь-яким з пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $W \in CH$ .
10. Сполука за п. 9 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $L \in O$ .
11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $Y \in$  ціано.
12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що кожний  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4 \in H$ .
13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $n$  дорівнює 0.
14. Сполука за будь-яким з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $m$  дорівнює 1.
15. Сполука за будь-яким з пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що  $A \in H$ , метилом, етилом, пропілом, ізопропілом, ізобутилом, втор-бутилом, 1,2-диметилпропілом, 1-(трет-бутил)метилом, циклопропілом, циклобутилом, циклопентилом, циклогексилом, фенілом, тетрагідропірановим кільцем, піролідиновим кільцем, піперидиновим

кільцем, піридиновим кільцем, піримідиновим кільцем, тіазоловим кільцем або піразиновим кільцем; кожне з яких необов'язково заміщене р незалежно вибраними замісниками  $R^b$ ; за умови, що, якщо  $L \in O, S, C(=O), C(=O)O, S(=O)$  або  $S(=O)_2$ , то  $A \notin H$ .

16. Сполука за будь-яким з пп. 1-15 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що кожний  $R^8$  незалежно вибраний з галогену, ціано, нітро,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^b$ ,  $-S(=O)_2R^b$ ,  $-S(=O)_2NR^eR^f$ ,  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^eR^f$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^eR^f$ ,  $-NR^eR^f$ ,  $-NR^cC(=O)R^d$ ,  $-NR^cC(=O)OR^d$ ,  $-NR^cS(=O)_2R^d$  і  $-NR^cS(=O)_2NR^eR^f$ ; де зазначений  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^9$ .

17. Сполука за будь-яким з пп. 1-15 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що кожний  $R^8$  незалежно вибраний з галогену, ціано,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу,  $C_{2-7}$ гетероциклоалкілу,  $-OR^a$ ,  $-C(=O)OR^a$  або  $-NR^eR^f$ ; де зазначений  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^9$ ; і де кожний  $R^a$ ,  $R^e$  й  $R^f$  незалежно вибраний з  $H$ ,  $C_{1-6}$ алкілу і  $C_{1-6}$ галоалкілу.

18. Сполука за будь-яким з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що кожний  $R^9$  незалежно вибраний з галогену, ціано,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу,  $C_{2-7}$ гетероциклоалкілу,  $-OR^{a1}$ ,  $-S(=O)_2R^{b1}$ ,  $-S(=O)_2NR^{e1}R^{f1}$ ,  $-C(=O)R^{b1}$ ,  $-C(=O)OR^{a1}$  й  $-NR^{e1}R^{f1}$ ; де кожний зазначений  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл,  $C_{2-7}$ гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^h$ .

19. Сполука за будь-яким з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що кожний  $R^9$  незалежно вибраний з  $C_{2-7}$ гетероциклоалкілу,  $-OR^{a1}$ ,  $-NR^{e1}R^{f1}$ ; де зазначений  $C_{2-7}$ гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1 або 2 групами  $R^h$ , незалежно вибраними з фтору,  $OH$ ,  $C_{1-3}$ алкілу,  $C_{1-3}$ алкокси і гідроксі- $C_{1-4}$ алкілу; і де кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{e1}$  й  $R^{f1}$  незалежно вибраний з  $H$ ,  $C_{3-7}$ циклоалкілу і  $C_{1-6}$ алкілу.

20. Сполука за будь-яким з пп. 1-18 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що кожний  $R^h$  незалежно вибраний з фтору,  $OH$ ,  $C_{1-3}$ алкілу,  $C_{1-3}$ алкокси і гідроксі- $C_{1-4}$ алкілу.

21. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що:

$X \in N$ ;

$Z \in N$ ;

кожний  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3 \in H$ ;

30  $Y \in$  ціано;

$W \in N$ , а  $L \in C(R^6)_2, C(=O), C(=O)N(R^7), S(=O)_2$  або  $S(=O)_2N(R^7)$ ; або

$W \in CH$ , а  $L \in O$ ;

А  $\in C_{1-6}$ алкілом,  $C_{3-10}$ циклоалкілом,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкілом,  $C_{6-10}$ арилом або  $C_{1-10}$ гетероарилом; де кожний зазначений  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкіл,  $C_{6-10}$ арил і  $C_{1-10}$ гетероарил необов'язково заміщений р незалежно вибраними замісниками  $R^8$ ; де р дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5;

кожний  $R^8$  незалежно вибраний з галогену, ціано, нітро,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^b$ ,  $-S(=O)_2R^b$ ,  $-S(=O)_2NR^eR^f$ ,  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^a$ ,  $-C(=O)NR^eR^f$ ,  $-OC(=O)R^b$ ,  $-OC(=O)NR^eR^f$ ,  $-NR^eR^f$ ,  $-NR^cC(=O)R^d$ ,  $-NR^cC(=O)OR^d$ ,  $-NR^cS(=O)_2R^d$  і  $-NR^cS(=O)_2NR^eR^f$ ; де зазначений  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^9$ ;

кожний  $R^9$  незалежно вибраний з галогену, ціано,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $C_{3-7}$ циклоалкілу,  $C_{2-7}$ гетероциклоалкілу,  $-OR^{a1}$ ,  $-S(=O)_2R^{b1}$ ,  $-S(=O)_2NR^{e1}R^{f1}$ ,  $-C(=O)R^{b1}$ ,  $-C(=O)OR^{a1}$  і  $-NR^{e1}R^{f1}$ ; де кожний зазначений  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-7}$ циклоалкіл,  $C_{2-7}$ гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^h$ ;

45 кожний  $R^a$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$  і  $R^f$  незалежно вибраний з  $H$ ,  $C_{1-6}$ алкілу й  $C_{1-6}$ галоалкілу; кожний  $R^b$  незалежно вибраний з  $C_{1-6}$ алкілу і  $C_{1-6}$ галоалкілу; кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{c1}$ ,  $R^{d1}$ ,  $R^{e1}$  і  $R^{f1}$  незалежно вибраний з  $H$ ,  $C_{1-6}$ алкілу і  $C_{1-6}$ галоалкілу;

кожний  $R^{b1}$  незалежно вибраний з  $C_{1-6}$ алкілу і  $C_{1-6}$ галоалкілу;

n дорівнює 0; і

50 m дорівнює 1.

22. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що:

$X \in N$ ;

$Z \in N$ ;

кожний  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3 \in H$ ;

55  $Y \in$  ціано;

$W \in N$ , а  $L \in C(R^6)_2, C(=O), C(=O)N(R^7), S(=O)_2$  або  $S(=O)_2N(R^7)$ ; або

$W \in CH$ , а  $L \in O$ ;

А  $\in C_{1-6}$ алкілом,  $C_{3-10}$ циклоалкілом,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкілом,  $C_{6-10}$ арилом або  $C_{1-10}$ гетероарилом; де кожний вказаний  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл,  $C_{2-10}$ гетероциклоалкіл,  $C_{6-10}$ арил й  $C_{1-10}$ гетероарил необов'язково заміщений р незалежно вибраними замісниками  $R^8$ ; де р дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5;

- 10 гетероарил необов'язково заміщений р незалежно вибраними замісниками  $R^8$ ; де р дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5;  
кожний  $R^8$  незалежно вибраний з галогену, ціано,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $-OR^a$  або  $-NR^{e,f}$ ; де зазначений  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^9$ ;
- 5 кожний  $R^9$  незалежно вибраний з  $C_{2-7}$ гетероциклоалкілу і  $-NR^{e1}R^{f1}$ ; де зазначений  $C_{2-7}$ гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^h$ ;  
кожний  $R^h$  незалежно вибраний з  $C_{1-4}$ алкілу;  
кожний  $R^a$ ,  $R^e$  й  $R^f$  незалежно вибраний з Н,  $C_{1-6}$ алкілу й  $C_{1-6}$ галоалкілу;  
кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{e1}$  й  $R^{f1}$  незалежно вибраний з Н,  $C_{1-6}$ алкілу й  $C_{1-6}$ галоалкілу;
- 10 п дорівнює 0; і  
т дорівнює 1.  
23. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що:  
 $X \in N$ ;  
 $Z \in N$ ;
- 15 кожний  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3 \in H$ ;  
 $Y \in$  ціано;  
 $W \in N$ , а  $L \in C(R^6)_2$ ,  $C(=O)$ ,  $C(O)N(R^7)$ ,  $S(=O)_2$  або  $S(=O)_2N(R^7)$ ;  
 $R^6 \in H$ ;  
 $R^7 \in H$  або метилом;
- 20 А є метилом, етилом, циклопропілом, фенілом, піролідиновим кільцем, піперидиновим кільцем, піридиновим кільцем, піримідиновим кільцем, тіазоловим кільцем або піразиновим кільцем;  
кожне з яких необов'язково заміщене р незалежно вибраними замісниками  $R^8$ ; де р дорівнює 1, 2 або 3;  
кожний  $R^8$  незалежно вибраний з галогену, ціано,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $-OR^a$  або  $-NR^{e,f}$ ; де зазначений  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^9$ ;
- 25 кожний  $R^9$  незалежно вибраний з  $C_{2-7}$ гетероциклоалкілу і  $-NR^{e1}R^{f1}$ ; де зазначений  $C_{2-7}$ гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^h$ ;  
кожний  $R^h$  незалежно є  $C_{1-4}$ алкілом;  
кожний  $R^a$ ,  $R^e$  й  $R^f$  незалежно вибраний з Н,  $C_{1-6}$ алкілу й  $C_{1-6}$ галоалкілу;
- 30 кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{e1}$  й  $R^{f1}$  незалежно вибраний з Н,  $C_{1-6}$ алкілу й  $C_{1-6}$ галоалкілу;  
п дорівнює 0; і  
т дорівнює 1.  
24. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що:  
 $X \in N$ ;  
 $Z \in N$ ;
- 35 кожний  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3 \in H$ ;  
 $Y \in$  ціано;  
 $W \in CH$ , а  $L \in O$ ;  
 $R^6 \in H$ ;
- 40  $R^7 \in H$  або метилом;  
А є фенілом, який необов'язково заміщений р незалежно вибраними замісниками  $R^8$ ; де р дорівнює 1, 2 або 3;  
кожний  $R^8$  незалежно вибраний з галогену, ціано,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{1-6}$ галоалкілу,  $-OR^a$  або  $-NR^{e,f}$ ; де зазначений  $C_{1-6}$ алкіл необов'язково заміщений р незалежно вибраними групами  $R^9$ ;
- 45 кожний  $R^9$  незалежно вибраний з  $C_{2-7}$ гетероциклоалкілу і  $-NR^{e1}R^{f1}$ ; де зазначений  $C_{2-7}$ гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^h$ ;  
кожний  $R^h$  незалежно є  $C_{1-4}$ алкілом;  
кожний  $R^a$ ,  $R^e$  й  $R^f$  незалежно вибраний з Н,  $C_{1-6}$ алкілу і  $C_{1-6}$ галоалкілу;  
кожний  $R^{a1}$ ,  $R^{e1}$  й  $R^{f1}$  незалежно вибраний з Н,  $C_{1-6}$ алкілу і  $C_{1-6}$ галоалкілу;
- 50 п дорівнює 0; і  
т дорівнює 1.  
25. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що:  
 $X \in N$ ;  
 $Z \in N$ ;
- 55 кожний  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3 \in H$ ;  
 $Y \in$  ціано;  
 $W \in N$ , а  $L \in C(R^6)_2$ ,  $C(=O)$ ,  $C(=O)O$ ,  $C(=O)N(R^7)$ ,  $S(=O)_2$ ,  $S(=O)_2N(R^7)$  або  $C(=NR^{7a})N(R^7)$ ; або  
 $W \in CH$ , а  $L \in O$ ;  
 $R^6 \in H$ ;
- 60  $R^7 \in H$  або метилом;

$R^{7a} \in \text{CN}$ ;

A  $\in$  H, метилом, етилом, пропілом, ізопропілом, ізобутилом, втор-бутилом, 1,2-диметилпропілом, 1-(трет-бутил)метилом, циклопропілом, циклобутилом, циклопентилом, циклогексилом, фенілом, тетрагідропірановим кільцем, піролідиновим кільцем, піперидиновим кільцем, піридиновим кільцем, піримідиновим кільцем, тіазоловим кільцем або піразиновим кільцем; де кожний зазначений метил, етил, пропіл, ізопропіл, ізобутил, втор-бутил, 1,2-диметилпропіл, 1-(трет-бутил)метил, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, феніл, тетрагідропіранове кільце, піролідинове кільце, піперидинове кільце, піридинове кільце, піримідинове кільце, тіазолове кільце і піразинове кільце необов'язково заміщено р незалежно вибраними замісниками  $R^8$ ; за умови, що, якщо L  $\in$  O, S, C(=O), C(=O)O, S(=O) або S(=O)<sub>2</sub>, то A не  $\in$  H;

кожний  $R^8$  незалежно вибраний з галогену, ціано, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>галоалкілу, C<sub>3-7</sub>циклоалкілу, C<sub>2-7</sub>гетероциклоалкілу, -OR<sup>a</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup> або -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; де зазначений C<sub>1-6</sub>алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами  $R^9$ ; і де кожний R<sup>a</sup>, R<sup>e</sup> і R<sup>f</sup> незалежно вибраний з H, C<sub>1-6</sub>алкілу і C<sub>1-6</sub>галоалкілу;

кожний  $R^9$  незалежно вибраний з C<sub>2-7</sub>гетероциклоалкілу, -OR<sup>a1</sup>, -NR<sup>e1</sup>R<sup>f1</sup>; де зазначений C<sub>2-7</sub>гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1 або 2 групами R<sup>h</sup>, незалежно вибраними з фтору, OH, C<sub>1-3</sub>алкілу, C<sub>1-3</sub>алкокси й гідроксі-C<sub>1-4</sub>алкілу; і де кожний R<sup>a1</sup>, R<sup>e1</sup> і R<sup>f1</sup> незалежно вибраний з H, C<sub>3-7</sub>циклоалкілу й C<sub>1-6</sub>алкілу;

p дорівнює 1, 2 або 3;

m дорівнює 1; і

n дорівнює 0.

26. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що:

X  $\in$  N;

Z  $\in$  N;

кожний R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup>  $\in$  H;

Y  $\in$  ціано;

W  $\in$  N, а L  $\in$  C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C(=O), C(=O)O, C(=O)N(R<sup>7</sup>), S(=O)<sub>2</sub> або S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>); або

W  $\in$  CH, а L  $\in$  O;

R<sup>6</sup>  $\in$  H;

R<sup>7</sup>  $\in$  H або метилом;

A  $\in$  метилом, етилом, пропілом, ізопропілом, ізобутилом, втор-бутилом, 1,2-диметилпропілом, 1-(трет-бутил)метилом, циклопропілом, циклобутилом, циклопентилом, циклогексилом, фенілом, тетрагідропірановим кільцем, піролідиновим кільцем, піперидиновим кільцем, піридиновим кільцем, піримідиновим кільцем, тіазоловим кільцем або піразиновим кільцем; кожне з яких необов'язково заміщено р незалежно вибраними замісниками R<sup>8</sup>;

кожний R<sup>8</sup> незалежно вибраний з галогену, ціано, C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>1-6</sub>галоалкілу, C<sub>3-7</sub>циклоалкілу, C<sub>2-7</sub>гетероциклоалкілу, -OR<sup>a</sup>, -C(=O)OR<sup>a</sup> або -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>; де зазначений C<sub>1-6</sub>алкіл необов'язково заміщено 1, 2, 3 або 4 незалежно вибраними групами R<sup>8</sup>; і де кожний R<sup>a</sup>, R<sup>e</sup> й R<sup>f</sup> незалежно вибраний з H, C<sub>1-6</sub>алкілу й C<sub>1-6</sub>галоалкілу;

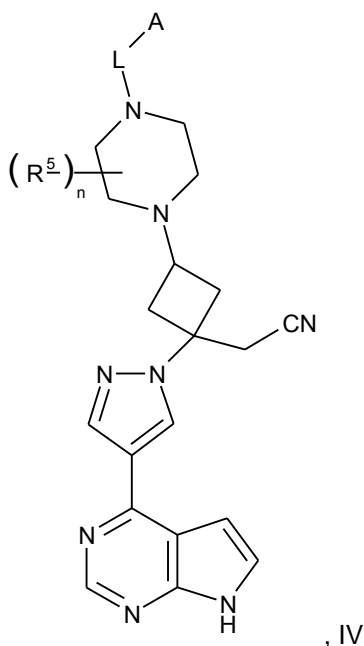
кожний R<sup>9</sup> незалежно вибраний з C<sub>2-7</sub>гетероциклоалкілу, -OR<sup>a1</sup>, -R<sup>e1</sup>R<sup>f1</sup>; де зазначений C<sub>2-7</sub>гетероциклоалкіл необов'язково заміщено 1 або 2 групами R<sup>h</sup>, незалежно вибраними із фтору, OH, C<sub>1-3</sub>алкілу, C<sub>1-3</sub>алкокси й гідроксі-C<sub>1-4</sub>алкілу; і де кожний R<sup>a1</sup>, R<sup>e1</sup> й R<sup>f1</sup> незалежно вибраний з H, C<sub>3-7</sub>циклоалкілу і C<sub>1-6</sub>алкілу;

p дорівнює 1, 2 або 3;

m дорівнює 1; і

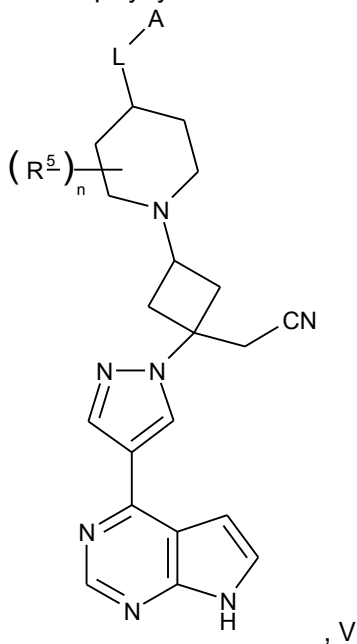
n дорівнює 0.

27. Сполука за будь-яким з пп. 1-2, 21-23 і 25-26, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука має Формулу IV:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

28. Сполука за будь-яким з пп. 1-2, 21-22 і 24-26, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука має Формулу V:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

29. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що сполука вибрана з:

3-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-іл)метил]-5-фторбензонітрилу;

3-[(4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}піперазин-1-іл)метил]-6-(диметиламіно)-2-фторбензонітрилу;

4-{3-(ціанометил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)феніл]піперазин-1-карбоксаміду;

{3-(4-[[2S]-2-метилпіролідин-1-іл]карбоніл}піперазин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;

{3-(4-[[2S]-2-етилпіролідин-1-іл]карбоніл}піперазин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;

{3-(4-[3-фтор-2-(трифторметил)ізонікотиніол]піперазин-1-іл)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;



- [illegible]

3-{4-[3-[(диметиламіно)метил]-5-(трифторметил)бензил]піперазин-1-іл}-1-[4-(7Н-піроло[2,3-  
d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
{3-[4-(3-фтор-5-[(2S)-2-метилпіролідин-1-іл]метил)феноксипіперидин-1-іл]-1-[4-(7Н-піроло[2,3-  
d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
5 {3-(4-{3-[(диметиламіно)метил]-5-фторфеноксипіперидин-1-іл}-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-  
іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
[1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-(4-{2-(трифторметил)піримідин-4-  
іл]карбоніл}піперазин-1-іл)циклобутил}ацетонітрилу-d1  
або фармацевтично прийнятної солі кожної з вищезгаданих сполук.  
10 30. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що сполука вибрана з:  
3-[(4-{цис-3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-  
іл]циклобутил}піперазин-1-іл)карбоніл]-5-[(диметиламіно)метил]бензонітрилу;  
3-[(4-{транс-3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-  
іл]циклобутил}піперазин-1-іл)метил]-5-[(диметиламіно)метил]бензонітрилу;  
15 3-[(4-{цис-3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-  
іл]циклобутил}піперазин-1-іл)метил]-5-[(диметиламіно)метил]бензонітрилу;  
{транс-3-{4-[3-[(диметиламіно)метил]-5-(трифторметил)бензил]піперазин-1-іл}-1-[4-(7Н-  
піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
{цис-3-{4-[3-[(диметиламіно)метил]-5-(трифторметил)бензил]піперазин-1-іл}-1-[4-(7Н-піроло[2,3-  
20 d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
{транс-3-(4-{6-[(етиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперазин-1-іл)-1-[4-  
(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
6-[(4-{транс-3-(ціанометил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-  
іл]циклобутил}піперазин-1-іл)карбоніл]-2-(трифторметил)піримідин-4-карбонової кислоти;  
25 {транс-3-(4-{6-(азетидин-1-ілметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперазин-1-іл)-1-  
[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
{транс-3-(4-{6-[(метиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперазин-1-іл)-1-  
[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
{транс-3-(4-{6-(гідроксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперазин-1-іл)-1-[4-  
30 (7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
{транс-3-(4-{6-[(диметиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперазин-1-іл)-  
1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
{транс-3-(4-{6-(піролідин-1-ілметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперазин-1-іл)-1-  
[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
35 {транс-3-(4-{6-(амінометил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-  
піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
{транс-3-(4-{6-[(ізопропіламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперазин-1-іл)-  
1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
{транс-3-(4-{6-[(циклобутиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперазин-1-  
40 іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
{транс-3-(4-{6-[(трет-бутиламіно)метил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперазин-1-  
іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
{транс-3-(4-{6-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперазин-1-  
іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
45 {цис-3-(4-{6-(1-гідрокси-1-метилетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперазин-1-іл)-  
1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
{транс-3-(4-{6-(метоксиметил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперазин-1-іл)-1-[4-  
(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
{транс-3-(4-{6-(1-аміноциклобутил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперазин-1-іл)-1-  
50 [4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
{цис-3-(4-{6-(1-аміноциклобутил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперазин-1-іл)-1-[4-  
(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
{транс-3-(4-{6-[1-(диметиламіно)циклобутил]-2-(трифторметил)піримідин-4-  
іл]карбоніл}піперазин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-  
55 іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
{цис-3-(4-{6-[1-(диметиламіно)циклобутил]-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперазин-  
1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
{транс-3-(4-{4-[4-(диметиламіно)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбоніл}піперазин-1-іл)-1-  
[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;

[illegible]

- [illegible]

[illegible]

- {транс-3-(4-{[4-(піролідин-1-ілметил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
 {транс-3-(4-{[4-(морфолін-4-ілметил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
 5 {транс-3-(4-{[4-{(3,3-дифторпіролідин-1-іл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
 {транс-3-(4-{[4-{(2S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
 10 {транс-3-(4-{[4-{(2R)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
 {транс-3-(4-{[4-(1-гідрокси-1-метилетил)-6-(трифторметил)піридин-2-іл]карбоніл}піперазин-1-іл)-1-[4-(1Н-піроло[2,3-d]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
 15 {цис-3-(4-{[6-(2-гідроксіетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
 {транс-3-(4-{[6-(2-гідроксіетил)-2-(трифторметил)піримідин-4-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу;  
 20 {цис-3-(4-{[4-{(2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу й  
 {транс-3-(4-{[4-{(2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрилу  
 або фармацевтично прийнятної солі кожної з вищезгаданих сполук.  
 25 31. Сполука за п. 1, яка являє собою [транс-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-(4-{[2-(трифторметил)піримідин-4-іл]карбоніл}піперазин-1-іл)циклобутил]ацетонітрил або його фармацевтично прийнятну сіль.  
 32. Сполука за п. 1, яка являє собою {транс-3-(4-{[4-{(3-гідроксіазетидин-1-іл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}піперидин-1-іл)-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклобутил}ацетонітрил або його фармацевтично прийнятну сіль.  
 30 33. Сполука за будь-яким з пп. 1-29 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що циклобутилове кільце у Формулі I перебуває в цис-формі.  
 34. Сполука за будь-яким з пп. 1-29 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що циклобутилове кільце у Формулі I знаходиться в транс-формі.  
 35 35. Композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-34 або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.  
 36. Спосіб інгібування активності JAK1, який включає взаємодію JAK1 зі сполукою за будь-яким з пп. 1-34 або її фармацевтично прийнятною сіллю.  
 37. Спосіб за п. 36, який **відрізняється** тим, що зазначена сполука або її фармацевтично прийнятна сіль є селективною для JAK1 у порівнянні з JAK2.  
 40 38. Спосіб лікування аутоімунних захворювань, раку, мієлопроліферативних порушень, запальних захворювань, хвороби резорбції кісток, відторгнення трансплантата органа у пацієнтів, що потребують такого лікування, що включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-34 або її фармацевтично прийнятної солі.  
 45 39. Спосіб за п. 38, який **відрізняється** тим, що зазначене аутоімунне захворювання може бути шкірним порушенням, розсіяним склерозом, ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом, ювенільним артритом, діабетом I типу, вовчаком, запальною хворобою кишечника, хворобою Крона, міастенією гравіс, імуноглобулінонефропатією, міокардитом або аутоімунним тиреоїдним порушенням.  
 50 40. Спосіб за п. 38, який **відрізняється** тим, що зазначене аутоімунне захворювання є ревматоїдним артритом.  
 41. Спосіб за п. 38, який **відрізняється** тим, що зазначене аутоімунне захворювання є шкірним порушенням.  
 55 42. Спосіб за п. 41, який **відрізняється** тим, що зазначене шкірне порушення є атопічним дерматитом, псоріазом, шкірною сенсibiliзацією, подразненням шкіри, шкірним висипом, контактним дерматитом або алергією контактною сенсibiliзацією.  
 43. Спосіб за п. 38, який **відрізняється** тим, що зазначений рак є солідною пухлиною.

44. Спосіб за п. 38, який **відрізняється** тим, що зазначений рак є раком простати, раком нирок, раком печінки, раком грудей, раком легенів, раком щитовидної залози, саркомою Капоші, хворобою Кастлемана або раком підшлункової залози.
- 5 45. Спосіб за п. 38, який **відрізняється** тим, що зазначений рак є лімфомою, лейкозом або множинною мієломою.
46. Спосіб за п. 38, який **відрізняється** тим, що зазначене мієлопроліферативне порушення (MPD) є дійсною поліцитемією (PV), есенційною тромбоцитемією (ET), мієлоїдною метаплазією з мієлофіброзом (MMM), первинним мієлофіброзом (PMF), хронічним мієлолейкозом (CML), хронічним мієломоноцитарним лейкозом (CMML), гіпереозинофільним синдромом (HES),  
10 ідіопатичним мієлофіброзом (IMF) або системним мастоцитозом (SMCD).
47. Спосіб за п. 38, який **відрізняється** тим, що зазначене мієлопроліферативне порушення є мієлофіброзом.
48. Спосіб за п. 38, який **відрізняється** тим, що зазначене мієлопроліферативне порушення є первинним мієлофіброзом (PMF).
- 15 49. Спосіб за п. 38, який **відрізняється** тим, що зазначена хвороба резорбції кісток є остеопорозом, остеоартритом, резорбцією кісток, пов'язаною з гормональним дисбалансом, резорбцією кісток, пов'язаною з гормональною терапією, резорбцією кісток, пов'язаною з аутоімунним захворюванням, або резорбцією кісток, пов'язаною з раком.

---

Комп'ютерна верстка М. 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