



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98449** (13) **C2**  
(51) МПК (2012.01)**C07D 471/04** (2006.01)**C07D 487/04** (2006.01)**A61K 31/395** (2006.01)**A61P 17/00****A61P 35/00****A61P 37/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2008 09072</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Роджерс Джеймс Д. (US),</b> <b>Шепард Стейсі (US),</b> <b>Мадускуї Томас П. (US),</b> <b>Ван Хайшен (US),</b> <b>Фалахатпіших Ніку (US),</b> <b>Рафальські Марія (US),</b> <b>Арванітіс Аргіріос Г. (US),</b> <b>Сторейс Льюїс (US),</b> <b>Джаллурі Раві Кумар (US),</b> <b>Фрідман Джордан С. (US),</b> <b>Вадді Крішна (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>12.12.2006</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ІНСАЙТ КОРПОРЕЙШН,</b> Experimental Station, Route 141 & Henry Clay Road, Building E336, Wilmington, DE 19880, United States of America (US)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.05.2012</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр.</b> <b>№115</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>60/749,905,</b> <b>60/810,231,</b> <b>60/850,625,</b> <b>60/856,872,</b> <b>60/859,404</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2006/127587 A; 30.11.2006 WO 2006/096270 A; 14.09.2006 WO 99/65909 A; 23.12.1999 WO 2005/013986 A; 17.02.2005 US 2004/009983 A1; 15.01.2004 WO 2004/099204 A; 18.11.2004 WO 01/42246 A; 14.06.2001 WO 2004099205 A; 18.11.2004 US 2005/153989 A1; 14.07.2005 WO 02/00661 A; 03.01.2002
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>13.12.2005,</b> <b>02.06.2006,</b> <b>10.10.2006,</b> <b>03.11.2006,</b> <b>16.11.2006</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US,</b> <b>US,</b> <b>US,</b> <b>US,</b> <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>27.10.2008, Бюл.№ 20</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.05.2012, Бюл.№ 10</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ <b>PCT/US2006/047369,</b> <b>12.12.2006</b>	

**(54) ГЕТЕРОАРИЛЗАМІЩЕНІ ПІРОЛО[2,3-*b*]ПІРИДИНИ Й ПІРОЛО[2,3-*b*]ПІРИМІДИНИ ЯК ІНГІБІТОРИ ЯНУС-КІНАЗИ****(57) Реферат:**

Даний винахід належить до гетероарилзаміщених піроло[2,3-*b*]піридинів (I) і гетероарилзаміщених піроло[2,3-*b*]піримідинів, які модулюють активність Янус-кінази й можуть використовуватися для лікування захворювань, пов'язаних з активністю Янус-кінази, включаючи, наприклад, імунопов'язані захворювання, захворювання шкіри, мієлоїдні проліферативні захворювання, рак і інші захворювання.

UA 98449 C2



## Галузь винаходу

Даний винахід належить до гетероарилзаміщених піроло[2,3-b]піридинів і гетероарилзаміщених піроло[2,3-b]піримідинів, які модулюють активність Янус-кінази й можуть використовуватися для лікування захворювань, пов'язаних з активністю Янус-кіназ, включаючи, наприклад, захворювання, пов'язані з імунною системою, шкірні захворювання, мієлоїдні проліферативні захворювання, рак і інші захворювання.

## Передумови створення винаходу

Протеїнкінази (РК) являють собою групу ферментів, які регулюють різні важливі біологічні процеси, включаючи ріст, виживання й диференціацію клітин, утворення й морфогенез органів, неоваскуляризацію, відновлення й регенерацію тканин поряд із іншим. Протеїнкінази проявляють свої фізіологічні функції, каталізуючи фосфорилювання білків (або субстратів) і таким чином модулюючи клітинну активність субстратів у різному біологічному контексті. Крім функцій у нормальних тканинах/органах, багато які протеїнкінази також відіграють більш спеціалізовану роль в організмі хазяїна при захворюваннях людини, включаючи рак. Набір протеїнкіназ (також згадуваних як онкогенні протеїнкінази), коли порушена їхня регуляція, може викликати утворення й ріст пухлини й додатково додавати внесок у збереження й прогресування пухлини (Blume-Jensen P. et al., *Nature* 2001, 411(6835):355-365). Дотепер онкогенні протеїнкінази являють собою найбільшу й найбільш привабливу групу білкових мішеней для втручання в ракові захворювання й розробку лікарських засобів.

Протеїнкінази можуть бути розділені на кінази рецепторного й нерецепторного типу. Рецепторні тирозинкінази (RTK) мають позаклітинну частину, трансмембранний домен, і внутрішньоклітинну частину, тоді як нерецепторні тирозинкінази є повністю позаклітинними. RTK-опосередкована сигнальна трансдукція звичайно ініціюється за рахунок позаклітинної взаємодії з визначеним фактором росту (ліганд), звичайно з подальшою димеризацією рецептора, стимуляцією активності власного білка тирозинкінази й трансфосфорилюванням рецептора. Тим самим створюються сайти зв'язування для молекул внутрішньоклітинної сигнальної трансдукції, і це приводить до утворення комплексів зі спектром цитоплазматичних сигнальних молекул, що полегшує придатну клітинну відповідь, таку як розподіл, диференціація клітини, метаболічні ефекти й зміни в позаклітинному мікрооточенні.

У цей час ідентифіковано принаймні дев'ятнадцять (19) різних підродин RTK. Одна з підродин RTK, позначувана HER, включає EGFR, HER2, HER3 і HER4 і зв'язує такі ліганди як епітеліальні фактори росту (EGF), TGF- $\alpha$ , амфірегулін, HB-EGF, бетацелюлін і герегулін. Друге сімейство RTK, позначуване як підродина інсуліну, включає INS-R, IGF-1R і IR-R. Третє сімейство, підродина "PDGF", включає PDGF альфа й бета рецептори, CSFIR, c-kit і FLK-II. Інша підродина RTK, що згадується як підродина FLK, охоплює рецептор із вставкою кіназного домену фетальну кіназу печінки 1 (KDR/FLK-1), фетальну кіназу печінки 4 (FLK-4) і fms-подібну тирозинкіназу (flt-1). Дві інших підродини RTK були позначені як FGF сімейство рецепторів (FGFR1, FGFR2, FGFR3 і FGFR4) і підродина Met (c-Met, Ron і Sea). Докладне обговорення протеїнкіназ див., наприклад, у публікаціях Blume-Jensen, P. et al., *Nature*. 2001, 411(6835):355-365, і Manning, G. et al., *Science*. 2002, 298(5600):1912-1934.

Нерецепторний тип тирозинкіназ також складається з множини підродин, включаючи Src, Btk, Abl, Fak і Jak. Кожна із цих підродин може бути додатково розділена на множину членів, які часто пов'язані з онкогенезом. Сімейство Src, наприклад, є найбільшим і включає поряд з іншими Src, Fyn, Lck і Fgr. Докладне обговорення даних кіназ див. Bolen J.B. *Nonreceptor tyrosine protein kinases*. *Oncogene*. 1993, 8(8):2025-31.

Значна кількість тирозинкіназ (як рецепторних, так і нерецепторних) пов'язана з раком (див. Madhusudan S., Ganesan T. S. *Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy*. *Clin Biochem*. 2004, 37(7):618-35). Клінічні дослідження дають можливість вважати, що надекспресія або порушення функцій тирозинкіназ також можуть мати прогнозоване значення. Наприклад, члени сімейства HER ряду RTK пов'язані з несприятливим прогнозом при раку молочної залози, колоректальному раку, раку голови й шиї й раку легенів. Мутація тирозинкінази c-Kit пов'язана зі зниженою виживаністю при стромальних пухлинах шлунково-кишкового тракту. При гострій мієлогенній лейкемії мутація Flt-3 прогнозує більш коротку виживаність без захворювання. Експресія VEGFR, яка є важливою для ангиогенезу пухлин, пов'язана з більш низьким ступенем виживання при раку легенів. Експресія кінази Tie-1 зворотно пропорційно корелює з виживанням при раку шлунка. Експресія BCR-Ab1 є важливим чинником прогнозування реакції у відповідь при хронічній мієлогенній лейкемії, а тирозинкіназа Src є індикатором несприятливого прогнозу на всіх стадіях колоректального раку.

Імунна система дає реакцію у відповідь на пошкодження й загрозу патогенів. Цитокіни являють собою низькомолекулярні поліпептиди або глікопротеїни, які стимулюють біологічні

реакції у відповідь віртуально у всіх типах клітин. Наприклад, цитокіни регулюють множину шляхів, залучених у запальну реакцію у відповідь хазяїна на сепсис. Цитокіни впливають на клітинну диференціацію, проліферацію й активацію, і вони можуть модулювати як прозапальну, так і протизапальну реакцію у відповідь, даючи можливість хазяїну придатним чином реагувати на патогени.

Зв'язування цитокіну з рецептором на поверхні клітини ініціює внутрішньоклітинні сигнальні каскади, які трансдукують міжклітинний сигнал у ядро, в остаточному підсумку, приводячи до змін в експресії генів. Шлях, що включає сімейство Янус-кіназ протеїнтирозинкіназ (JAK) і сигнальних трансдукторів і активаторів транскрипції (STAT), зайнятий у передачі сигналу для широкого ряду цитокінів. Звичайно цитокінові рецептори не мають власної тирозинкіназної активності й отже вимагають рецепторзв'язаних кіназ для поширення каскаду фосфорилування. JAK виконують цю функцію. Цитокіни зв'язуються з рецепторами, викликаючи димеризацію рецепторів, і це дає можливість кіназам JAK фосфорилувати одна одну, а також визначені тирозинові мотиви в цитокінових рецепторах. STAT, які розпізнають дані мотиви фосфотирозину, залучаються рецептором і потім самі активуються за рахунок JAK-залежного фосфорилування тирозину. Після активації STAT дисоціюють від рецептора, димеризуються й направляються в ядро для зв'язування зі специфічними сайтами ДНК і зміни транскрипції (Scott, M. J., Godshall, C. J. et al. (2002). "Jaks, STATs, Cytokines, and Sepsis." Clin Diagn Lab Immunol 9(6): 1153-9).

Сімейство JAK відіграє роль у цитокінзалежному регулюванні проліферації й функції клітин, залучених в імунну відповідь. У цей час є чотири відомих члени сімейства JAK ссавців: JAK1 (також відома як Янус-кіназа-1), JAK2 (також відома як Янус-кіназа-2), JAK3 (також відома як Янус-кіназа лейкоцитів; JAKL; 1-JAK і Янус-кіназа-3) і TYK2 (також відома як протеїн-тирозинкіназа 2). Білки JAK коливаються в розмірі від 120 до 140 Кда й включають мережу консервативних гомологічних доменів JAK (JH), один з них являє собою функціональний каталітичний кіназний домен, і інший являє собою псевдокіназний домен, що потенційно виконує регулюючу функцію й/або служить як стикувальний сайт для STATs (Scott, Godshall et al. 2002, див.вище).

Тоді як JAK1, JAK2 і TYK2 експресуються повсюдно, повідомляється, що JAK3 переважно експресується в природних кілерних (NK) клітинах, а не в Т-клітинах у стані спокою, що дозволяє прогнозувати її роль у лімфоїдній активації (Kawamura, M., McVicar, D. W. et al. (1994). "Molecular cloning of 1-JAK, a Janus family protein-tyrosine kinase expressed in natural killer cells and activated leukocytes." Proc Natl Acad Sci USA 91(14): 6374-8).

Не тільки цитокінстимульовані імунні й запальні реакції у відповідь дійсно додають свій внесок у захист хазяїна, але вони також відіграють роль у патогенезі захворювань: патології, такі як важкий об'єднаний імунodefіцит (SCID), виникають через недостатню активність і пригнічення імунної системи, а гіперактивність і аномальна імунна/запальна реакція у відповідь додають внесок у патологію аутоімунних захворювань, таких як ревматоїдний і псоріатичний артрит, астма й системний червоний вовчак, запальне захворювання кишечника, розсіяний склероз, цукровий діабет типу I, бульбоспинальний параліч, тиреоїдит, імуноглобулінові невропатії, міокардит, а також хвороби, такі як склеродерма й остеоартрит (Ortmann, R. A., Cheng, T. et al. (2000). "Janus kinases and signal transducers and activators of transcription: their roles in cytokine signaling, development and immunoregulation." Arthritis Res 2(1): 16-32). Крім того, абсолютно звичайними є синдроми зі змішаним проявом аутоімунного й імунodefіцитного захворювання (Candotti, F., Notarangelo, L. et al. (2002). "Molecular aspects of primary immunodeficiencies: lessons from cytokine and other signaling pathways." J Clin Invest 109(10): 1261-9). Таким чином, терапевтичні агенти звичайно спрямовані на збільшення або пригнічення імунних і запальних шляхів, відповідно.

Дефіцит в експресії членів сімейства JAK пов'язаний із хворобливими станами. Миші Jak1 -/- є дрібними при народженні, погано вигодовуються й умирають у перинатальний період (Rodig, S. J., Meraz, M. A. et al. (1998) "Disruption of the Jak1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biologic responses." Cell 93(3): 373-83). Ембріони мишей Jak2 -/- страждають на анемію й умирають приблизно на 12,5 день після парування внаслідок відсутності фіксованого еритропоезу. JAK 2-дефіцитні фібробласти не дають реакції у відповідь на IFN гама, хоча реакції у відповідь на IFN альфа/бета й IL-6 не зачіпаються.

JAK2 функціонує при сигнальній трансдукції специфічної групи цитокінових рецепторів, необхідних для визначального еритропоезу (Neubauer, H., Cumano, A. et al. (1998). Cell 93(3): 397-409; Parganas, E., Wang, D. et al. (1998). Cell 93(3): 385-95). Виявилось, що JAK3 відіграє роль при нормальному розвитку й функціонуванні В і Т лімфоцитів. Повідомлялося, що мутації



JAK3 є відповідальними за аутосоматичний рецесивний важкий комбінований імунodefіцит (SCID) у людей (Candotti, F., Oakes, S. A. et al. (1997). "Structural and functional basis for JAK3-deficient severe combined immunodeficiency." *Blood* 90(10): 3996-4003).

Шлях JAK/STAT і, зокрема, всіх чотирьох членів сімейства JAK, як передбачається, відіграє роль у патогенезі астматичної реакції у відповідь, при хронічному обструктивному захворюванні легенів, бронхіті й інших родинних запальних захворюваннях нижніх дихальних шляхів. Наприклад, аномальні імунні реакції у відповідь, які характерні для астми, сполучаються з набором CD4+ Т хелперних клітин, що визначаються як Т хелперні 2 (Th2) клітини. Передача сигналу за допомогою цитокинового рецептора IL-4 стимулює JAK1 і JAK3 для активації STAT6, а передача сигналу за допомогою IL-12 стимулює активацію JAK2 і TYK2 і подальше фосфорилювання STAT4. STAT4 і STAT6 контролюють множину аспектів диференціації CD4+ Т хелперних клітин (Pernis, A. B. and Rothman, P. B. (2002). "JAK-STAT signaling in asthma." *J Clin Invest* 109(10): 1279-83). Крім того, було встановлено, що TYK 2-дефіцитні миші мають підвищену схильність до алергійного запалення дихальних шляхів, опосередкованого Th 2-клітками (Seto, Y., Nakajima, H. et al. (2003). "Enhanced Th2 cell-mediated allergic inflammation in Tyk2-deficient mice." *J Immunol* 170(2): 1077-83). Більше того, множина цитокінів, які передають сигнал через кінази JAK, пов'язана із запальними захворюваннями або станами верхніх дихальних шляхів, такими як уражуючі ніс і носові пазухи (наприклад, риніт, синусит), незалежно від того чи є вони класичною алергійною реакцією, чи ні.

Шлях JAK/STAT також залучений у запальні захворювання/стани очей, включаючи, але не обмежуючись зазначеним: запалення райдужної оболонки ока, увеїт, склерит, кон'юнктивіт, а також хронічні алергійні реакції у відповідь. Отже, інгібування кіназ JAK може відігравати сприятливу роль при терапевтичному лікуванні даних захворювань.

Шлях JAK/STAT і, зокрема, JAK3, також відіграє роль при раку імунної системи. При Т-клітинній лейкемії/лімфомі дорослих (ATLL) CD4+ Т клітини людини набувають трансформований фенотип, подія, що корелює із набуттям конститутивного фосфорилювання JAK і STAT. Крім того, зв'язок між JAK3 і активацією STAT-1, STAT-3 і STAT-5 і розвитком клітинного циклу була продемонстрована шляхом як фарбування за допомогою йодиду пропідію, так і впровадженням бромдеоксіуридину в клітини чотирьох протестованих пацієнтів з ATLL. Дані результати дозволяють припустити, що активація JAK/STAT пов'язана з реплікацією лейкемічних клітин, і що терапевтичні підходи, спрямовані на інгібування JAK/STAT можуть розглядатися як такі, що зупиняють неопластичний ріст (Takemoto, S., Mulloy, J. C. et al. (1997). "Proliferation of adult T cell leukemia/lymphoma cells is associated with the constitutive activation of JAK/STAT proteins." *Proc Natl Acad Sci USA* 94(25): 13897-902).

Блокування сигнальної трансдукції на рівні кіназ JAK дає перспективу розробки підходу до лікування раку людини. Цитокіни сімейства інтерлейкінів 6 (IL-6), які активують сигнальний трансдуктор gp130, є основними факторами виживання й росту для клітин множинної мієломи людини (MM). Передбачається, що сигнальна трансдукція gp130 утягує JAK1, JAK2 і Tyk2 і розташовані в прямому напрямку (5'-3') ефектори STAT3 і мітогенактивовані протеїнкінази (MAPK) шляхи. В IL-6-залежних MM клітинних лініях, оброблених інгібітором JAK2 тирфостином AG490, інгібувалися активність кінази JAK2 і фосфорилювання ERK2 і STAT3. Крім того, пригнічувалася проліферація клітин і індукувався апоптоз. (De Vos, J., Jourdan, M. et al. (2000). "JAK2 tyrosine kinase inhibitor tyrphostin AG490 downregulates the mitogen-activated protein kinase (MAPK) and signal transducer and activator of transcription (STAT) pathways and induces apoptosis in myeloma cells." *Br J Haematol* 109(4): 823-8). Однак, у деяких випадках AG490 може індукувати стан бездіяльності пухлинних клітин і у дійсності потім захистити їх від смерті.

Активация JAK/STAT при раку може відбуватися за численними механізмами, включаючи стимуляцію цитокіну (наприклад, IL-6 або GM-CSF) або за рахунок зменшення ендегенних супресорів передачі сигналу за допомогою JAK, таких як SOCS (супресор або цитокинова передача сигналу) або PIAS (протеїновий інгібітор активованої STAT) (Boudny, V. and Kovarik, J., *Neoplasia* 49:349-355, 2002). Важливим є те, що активация передачі сигналу за допомогою STAT, а також інших шляхів у прямому напрямку від JAK (наприклад, Akt), корелює з несприятливим прогнозом для багатьох типів раку (Bowman, T. et al. *Oncogene* 19:2474-2488, 2000). Крім того, підвищені рівні циркулюючих цитокінів, які передають сигнал за допомогою JAK/STAT, можуть несприятливим чином впливати на стан здоров'я пацієнта, оскільки передбачається, що вони відіграють епізодичну роль при кахексії й/або хронічній утомі. По суті, інгібування JAK може мати терапевтичне значення при лікуванні раку у пацієнтів із причин, які далеко розширюють потенціал протипухлинної активності. Дані для кахексії можуть привести до додаткового виграшу механістичного підтримання від того факту, що фактор насичення - лептин, передає сигнали за допомогою JAK.

Янус-кіназа 3 (JAK3) як фармакологічна ціль успішно використовувалася для контролювання відторгнення алотрансплантата й хвороби "трансплантат-проти-хазяїна" (GVHD). На додаток до її залученості в передачу сигналу цитокінових рецепторів, JAK3 також зайнята в сигнальному шляху CD40 моноцитів периферичної крові. Під час CD 40-індукованого дозрівання мієлоїдних дендритних клітин (DCs) індукується активність JAK3 і збільшується спільно стимульована молекулярна експресія, продукування IL-12, і спостерігається сильна алогенна стимулююча здатність. Раціонально розроблений інгібітор JAK3, WHI-P-154, запобігає даним діям, зупиняючи DCs на не дозрілому рівні, що дозволяє припустити, що імуносупресорна терапія, яка має ціллю тирозинкіназу JAK3, може також зачіпати функції мієлоїдних клітин (Saemann, M. D., Diakos, C. et al. (2003). "Prevention of CD40-triggered dendritic cell maturation and induction of T-cell hyporeactivity by targeting of Janus kinase 3," *Am J Transplant* 3(11): 1341-9). На системі мишачої моделі також було показано, що JAK3 є важливою молекулярною мішенню для лікування аутоімунного інсулінзалежного цукрового діабету (типу I). Раціонально розроблений інгібітор JAK3, JANEX-1 виявив сильну імуномодулюючу активність і сповільнював початок появи діабету на NOD-мишачій моделі аутоімунного діабету типу I (Cetkovic-Cvrlje, M., Dragt, A. L. et al. (2003). "Targeting JAK3 with JANEX-1 for prevention of autoimmune type 1 diabetes in NOD mice." *Clin Immunol* 106(3): 213-25).

Було припущено, що інгібування тирозинкінази JAK2 може бути сприятливим для пацієнтів з мієлопроліферативними порушеннями (Levin, et al., *Cancer Cell*, vol. 7, 2005: 387-397). Мієлопроліферативні порушення (MPD) включають істину поліцитемію (PV), ідіопатичну тромбоцитопенію (ET), мієлоїдну метаплазію з мієлофіброзом (MMM), хронічну мієлогенну лейкемію (CML), хронічну мієломоноцитну лейкемію (CMML), гіпереозинофільний синдром (HES) і системне захворювання мастоцитів (SMCD). Хоча, як вважають, мієлопроліферативні порушення викликає благонабута соматична мутація в гематопоетичних попередниках, генетична основа даних захворювань невідома. Однак повідомлялося, що гематопоетичні клітини більшості пацієнтів з PV і значного числа пацієнтів з ET і MMM мають повторювані періодично соматичні активуючі мутації у тирозинкіназі JAK2. Також повідомлялося, що інгібування кінази JAK2V617F невеликими молекулами-інгібіторами приводить до інгібування проліферації гематопоетичних клітин, що дозволяє припустити, що тирозинкіназа JAK2 є потенційною мішенню для фармакологічного інгібування у пацієнтів з PV, ET і MMM.

Також передбачається, що інгібування кіназ JAK має терапевтичну перевагу для пацієнтів, які страждають від шкірних імунних порушень, таких як псоріаз і шкірна алергійна реакція. Загальноприйнято, що при псоріазі звичайному, найпоширенішій формі псоріазу, Т-лімфоцити важливі для підтримання захворювання й пов'язаних з ним псоріатичних бляшок (Gottlieb, A. B., et al., *Nat Rev Drug Disc*, 4:19-34). Псоріатичні бляшки містять суттєвий імунний інфільтрат, включаючи лейкоцити й моноцити, а також численні шари епідерми з підвищеною проліферацією кератиноциту. Тоді як первісна активація імунних клітин при псоріазі відбувається за залежним від хвороби механізмом, передбачається, що підтримання захворювання залежить від числа запальних цитокінів, на додаток до різних хемокинів і факторів росту (JCI, 113:1664-1675). Багато які з них, включаючи інтерлейкіни -2, -4, -6, -7, -12, -15, -18 і -23, а також GM-CSF і IFN $\gamma$ , передають сигнал за допомогою Янус-кіназ (JAK) (*Adv Pharmacol*. 2000; 47:1 13-74). По суті, блокування сигнальної трансдукції на рівні кіназ JAK може привести до терапевтичного виграшу у пацієнтів, які страждають від псоріазу або інших імунних порушень шкірного покриву.

Відомо, що деякі лікарські засоби можуть викликати імунні реакції, такі як шкірна висипка або діарея, у деяких пацієнтів. Наприклад, застосування деяких нових спрямованих протиракових агентів, таких як Іресса, Еритукс і Тарцева, індукувало вугроподібний висип у деяких пацієнтів. Інший приклад належить до того факту, що деякі зовнішньо застосовувані лікарські засоби викликають подразнення шкіри, шкірну висипку, контактний дерматит або алергійну контактну реакцію шкіри. У деяких пацієнтів дані імунні реакції можуть викликати занепокоєння, але для інших імунні реакції, такі як висипка або діарея, можуть привести до неможливості продовжувати лікування. Хоча рушійна сила таких імунних реакцій повністю не ясна до теперішнього часу, дані імунні реакції, імовірно, пов'язані з імунним інфільтратом.

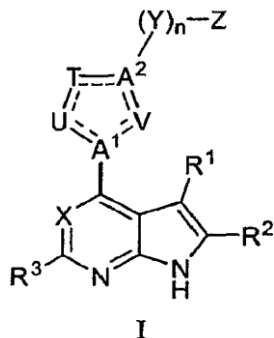
Проводиться широкий пошук інгібіторів Янус-кінази або родинних кіназ, і в декількох публікаціях повідомляється про ефективні класи сполук. Наприклад, про деякі інгібітори повідомляється в WO 99/65909, патенті США 2004/0198737; WO 2004/099204; WO 2004/099205 і WO 01/42246. Про гетероарилзаміщені піроли і інші сполуки повідомляється в WO 2004/72063 і WO 99/62908.

Таким чином, постійно необхідні нові або вдосконалені агенти, які інгібують кінази, такі як Янус-кінази, які діють як імунопригнічувальні агенти при трансплантації органів, а також як

агенти для профілактики й лікування аутоімунних захворювань (наприклад, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, астма, діабет типу I, запальне захворювання кишечника, хвороба Крона, аутоімунні порушення щитовидної залози, хвороба Альцгеймера), захворювань, які включають гіперактивну запальну реакцію у відповідь (наприклад, екзема), алергій, раку (наприклад, рак передміхурової залози, лейкемія, множинна мієлома) і деяких імунних реакцій (наприклад, шкірна висипка або контактний дерматит, або діарея), викликаних іншими лікарськими засобами, деякі з яких згадані. Описані тут сполуки, композиції й способи відповідають даній необхідності й іншим цілям.

Короткий виклад суті винаходу

Даний винахід належить до сполук формули I:



або їх фармацевтично прийнятних сольових форм або пролікарських форм, де складові визначені в даному описі.

Даний винахід далі належить до композицій, які містять сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

Даний винахід далі належить до способів модулювання активності JAK, які включають контактування JAK із сполукою формули I або її фармацевтично прийнятною сіллю.

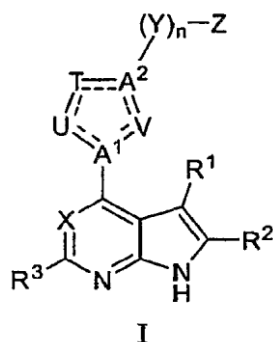
Даний винахід далі належить до способів лікування захворювання у пацієнта, де захворювання пов'язане з активністю JAK, які включають введення пацієнту терапевтично ефективною кількістю сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід далі належить до застосування в терапії сполук формули I.

Даний винахід далі належить до застосування сполук формули I для одержання лікарського засобу для застосування в терапії.

Докладний опис винаходу

Даний винахід належить, між іншим, до сполук, які модулюють активність однієї або декількох з JAK і можуть використовуватися, наприклад, для лікування захворювань, пов'язаних з експресією або активністю JAK. Сполуки за винаходом мають формулу I:



включаючи їх фармацевтично прийнятні сольові форми або проліки, де:

A<sup>1</sup> і A<sup>2</sup> незалежно вибирають із C і N;

T, U і V незалежно вибирають із O, S, N, CR<sup>5</sup> і NR<sup>6</sup>; де 5-членне кільце, утворене A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, U, T і V, є ароматичним;

X являє собою N або CR<sup>4</sup>;

Y являє собою C<sub>1-8</sub>-алкілен, C<sub>2-8</sub>-алкенілен, C<sub>2-8</sub>-алкінілен, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-(C<sub>3-10</sub>-циклоалкілен)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-(арилен)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-(C<sub>1-10</sub>-гетероциклоалкілен)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-(гетероарилен)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-O(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>S(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>C(O)(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>C(O)-NR<sup>c</sup>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>C(O)O(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>OC(O)(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>O-C(O)NR<sup>c</sup>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>NR<sup>c</sup>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>d</sup>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>S(O)(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>S(O)NR<sup>c</sup>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>,

$(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2(CR^{11}R^{12})_q$  або  $(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ , де зазначений  $C_{1-8}$ -алкілен,  $C_{2-8}$ -алкенілен,  $C_{2-8}$ -алкінілен, циклоалкілен, арилен, гетероциклоалкілен або гетероарилен необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $-D^1-D^2-D^3-D^4$ ;

Z являє собою H, галоген,  $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{2-4}$ -алкеніл,  $C_{2-4}$ -алкініл,  $C_{1-4}$ -галогеналкіл, галогенсульфаніл,  $C_{1-4}$ -гідроксіалкіл,  $C_{1-4}$ -ціаноалкіл,  $=C-R^i$ ,  $=N-R^i$ ,  $Cy^1$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $C(=NR^i)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $C(=NOH)R^b$ ,  $C(=NO(C_{1-6}\text{-алкіл}))R^b$  і  $S(O)_2NR^cR^d$ , де зазначений  $C_{1-8}$ -алкіл,  $C_{2-8}$ -алкеніл або  $C_{2-8}$ -алкініл необов'язково є заміщеним 1, 2, 3, 4, 5 або 6 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{2-4}$ -алкенілу,  $C_{2-4}$ -алкінілу,  $C_{1-4}$ -галогеналкілу, галогенсульфанілу,  $C_{1-4}$ -гідроксіалкілу,  $C_{1-4}$ -ціаноалкілу,  $Cy^1$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $C(=NR^i)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $C(=NOH)R^b$ ,  $C(=NO(C_{1-6}\text{-алкіл}))R^b$  і  $S(O)_2NR^cR^d$ ;

де, у випадку, коли Z являє собою H, n дорівнює 1;

або фрагмент  $-(Y)_n-Z$  разом з i)  $A^2$ , до якого фрагмент приєднаний, ii)  $R^5$  або  $R^6$  або в T, або в V, i) iii) атомом C або N, до якого  $R^5$  або  $R^6$  або в T, або в V приєднаний, утворює 20-членне арильне, циклоалкільне, гетероарильне або гетероциклоалкільне кільце, конденсоване з 5-членним кільцем, утвореним  $A^1$ ,  $A^2$ , U, T і V, де зазначене 20-членне арильне, циклоалкільне, гетероарильне або гетероциклоалкільне кільце необов'язково є заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $-(W)_m-Q$ ;

W являє собою  $C_{1-8}$ -алкіленіл,  $C_{2-8}$ -алкеніленіл,  $C_{2-8}$ -алкініленіл, O, S, C(O),  $C(O)NR^c$ ,  $C(O)O$ ,  $OC(O)$ ,  $OC(O)NR^c$ ,  $NR^c$ ,  $NR^cC(O)NR^d$ , S(O),  $S(O)NR^c$ ,  $S(O)_2$  або  $S(O)_2NR^c$ ;

Q являє собою H, галоген, CN,  $NO_2$ ,  $C_{1-8}$ -алкіл,  $C_{2-8}$ -алкеніл,  $C_{2-8}$ -алкініл,  $C_{1-8}$ -галогеналкіл, галогенсульфаніл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, де зазначений  $C_{1-8}$ -алкіл,  $C_{2-8}$ -алкеніл,  $C_{2-8}$ -алкініл,  $C_{1-8}$ -галогеналкіл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл необов'язково є заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{2-4}$ -алкенілу,  $C_{2-4}$ -алкінілу,  $C_{1-4}$ -галогеналкілу, галогенсульфанілу,  $C_{1-4}$ -гідроксіалкілу,  $C_{1-4}$ -ціаноалкілу,  $Cy^2$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$  і  $S(O)_2NR^cR^d$ ;

$Cy^1$  і  $Cy^2$  незалежно вибирають із арилу, гетероарилу, циклоалкілу й гетероциклоалкілу, кожний з яких необов'язково є заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{2-4}$ -алкенілу,  $C_{2-4}$ -алкінілу,  $C_{1-4}$ -галогеналкілу, галогенсульфанілу,  $C_{1-4}$ -гідроксіалкілу,  $C_{1-4}$ -ціаноалкілу, CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $NR^cS(O)R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$  і  $S(O)_2NR^cR^d$ ;

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  незалежно вибирають із H, галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{2-4}$ -алкенілу,  $C_{2-4}$ -алкінілу,  $C_{1-4}$ -галогеналкілу, галогенсульфанілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, CN,  $NO_2$ ,  $OR^7$ ,  $SR^7$ ,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)NR^9R^{10}$ ,  $C(O)OR^7$ ,  $OC(O)R^8$ ,  $OC(O)NR^9R^{10}$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $NR^9C(O)R^8$ ,  $NR^9C(O)OR^7$ ,  $S(O)R^8$ ,  $S(O)NR^9R^{10}$ ,  $S(O)_2R^8$ ,  $NR^9S(O)_2R^8$  і  $S(O)_2NR^9R^{10}$ ;

$R^5$  являє собою H, галоген,  $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{2-4}$ -алкеніл,  $C_{2-4}$ -алкініл,  $C_{1-4}$ -галогеналкіл, галогенсульфаніл, CN,  $NO_2$ ,  $OR^7$ ,  $SR^7$ ,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)NR^9R^{10}$ ,  $C(O)OR^7$ ,  $OC(O)R^8$ ,  $OC(O)NR^9R^{10}$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $NR^9C(O)R^8$ ,  $NR^9C(O)OR^7$ ,  $S(O)R^8$ ,  $S(O)NR^9R^{10}$ ,  $S(O)_2R^8$ ,  $NR^9S(O)_2R^8$  або  $S(O)_2NR^9R^{10}$ ;

$R^6$  являє собою H,  $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{2-4}$ -алкеніл,  $C_{2-4}$ -алкініл,  $C_{1-4}$ -галогеналкіл,  $OR^7$ ,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)NR^9R^{10}$ ,  $C(O)OR^7$ ,  $S(O)R^8$ ,  $S(O)NR^9R^{10}$ ,  $S(O)_2R^8$  або  $S(O)_2NR^9R^{10}$ ;

$R^7$  являє собою H,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{1-6}$ -галогеналкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл;

$R^8$  являє собою H,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{1-6}$ -галогеналкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл;

$R^9$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають із H,  $C_{1-10}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу,  $C_{2-6}$ -алкенілу,  $C_{2-6}$ -алкінілу,  $C_{1-6}$ -алкілкарбонілу, арилкарбонілу,  $C_{1-6}$ -алкілсульфонілу, арилсульфонілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу;

або  $R^9$  і  $R^{10}$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу;

$R^{11}$  і  $R^{12}$  незалежно вибирають із H і  $-E^1-E^2-E^3-E^4$ ;

$D^1$  і  $E^1$  незалежно відсутні або їх незалежно вибирають із  $C_{1-6}$ -алкілену,  $C_{2-6}$ -алкенілену,  $C_{2-6}$ -алкінілену, арилену, циклоалкілену, гетероарилену й гетероциклоалкілену, де кожний з  $C_{1-6}$ -

алкілену, C<sub>2-6</sub>-алкенілену, C<sub>2-6</sub>-алкінілену, арилену, циклоалкілену, гетероарилілену й гетероциклоалкілену необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, SCN, OH, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2-8</sub>-алкоксіалкілу, C<sub>1-6</sub>-алкокси, C<sub>1-6</sub>-галогеналкокси, аміно, C<sub>1-6</sub>-алкіламіно й C<sub>2-8</sub>-діалкіламіно;

5  $D^2$  і  $E^2$  незалежно відсутні або їх незалежно вибирають із  $C_{1-6}$ -алкілену,  $C_{2-6}$ -алкенілену,  $C_{2-6}$ -алкінілену,  $(C_{1-6}\text{-алкілен})_r\text{-O-(}C_{1-6}\text{-алкілен)}_s$ ,  $(C_{1-6}\text{-алкілен})_r\text{-S-(}C_{1-6}\text{-алкілен)}_s$ ,  $(C_{1-6}\text{-алкілен})_r\text{-NR}^e$   
 $(C_{1-6}\text{-алкілен)}_s$ ,  $(C_{1-6}\text{-алкілен})_r\text{-CO-(}C_{1-6}\text{-алкілен)}_s$ ,  $(C_{1-6}\text{-алкілен})_r\text{-COO-(}C_{1-6}\text{-алкілен)}_s$ ,  $(C_{1-6}\text{-алкілен})_r\text{-CONR}^e\text{-(}C_{1-6}\text{-алкілен)}_s$ ,  
 $(C_{1-6}\text{-алкілен})_r\text{-SO-(}C_{1-6}\text{-алкілен)}_s$ ,  $(C_{1-6}\text{-алкілен})_r\text{-SO}_2\text{-(}C_{1-6}\text{-алкілен)}_s$ ,  $(C_{1-6}\text{-алкілен})_r\text{-SONR}^e\text{-(}C_{1-6}\text{-алкілен)}_s$  і  $(C_{1-6}\text{-алкілен})_r\text{-NR}^e\text{CONR}^e\text{-(}C_{1-6}\text{-алкілен)}_s$ , де  
10 кожний з  $C_{1-6}$ -алкілену,  $C_{2-6}$ -алкенілену,  $C_{2-6}$ -алкінілену необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3  
замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, SCN, OH,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу,  $C_{2-8}$ -алкоксіалкілу,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{1-6}$ -галогеналкокси, аміно,  $C_{1-6}$ -алкіламіно й  $C_{2-8}$ -діалкіламіно;

15 D<sup>3</sup> і E<sup>3</sup> незалежно відсутні або їх незалежно вибирають із C<sub>1-6</sub>-алкілену, C<sub>2-6</sub>-алкенілену, C<sub>2-6</sub>-алкінілену, арилену, циклоалкілену, гетероарилінену й гетероциклоалкілену, де кожний з C<sub>1-6</sub>-алкілену, C<sub>2-6</sub>-алкенілену, C<sub>2-6</sub>-алкінілену, арилену, циклоалкілену, гетероарилінену й гетероциклоалкілену необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, SCN, OH, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2-8</sub>-алкоксалкілу, C<sub>1-6</sub>-алкокси, C<sub>1-6</sub>-галогеналкокси, аміно, C<sub>1-6</sub>-алкіламіно й C<sub>2-8</sub>-діалкіламіно;

20 D<sup>4</sup> і E<sup>4</sup> незалежно вибирають із H, галогену, C<sub>1-4</sub>-алкілу, C<sub>2-4</sub>-алкенілу, C<sub>2-4</sub>-алкінілу, C<sub>1-4</sub>-галогеналкілу, галогенсульфанілу, C<sub>1-4</sub>-гідроксіалкілу, C<sub>1-4</sub>-ціаноалкілу, Cy<sup>1</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(=NOH)R<sup>b</sup>, C(=NO(C<sub>1-6</sub>-алкіл))R<sup>b</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, де зазначений C<sub>1-8</sub>-алкіл, C<sub>2-8</sub>-алкеніл або C<sub>2-8</sub>-алкініл необов'язково є заміщеним 1, 2, 3, 4, 5 або 6 замісниками, незалежно вибраними з

25 галогену, C<sub>1-4</sub>-алкілу, C<sub>2-4</sub>-алкенілу, C<sub>2-4</sub>-алкінілу, C<sub>1-4</sub>-галогеналкілу, галогенсульфанілу, C<sub>1-4</sub>-гідроксіалкілу, C<sub>1-4</sub>-ціаноалкілу, Cy<sup>1</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, C(=NOH)R<sup>b</sup>, C(=NO(C<sub>1-6</sub>-алкіл))R<sup>b</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

30 R<sup>a</sup> являє собою H, Су<sup>1</sup>, -(С<sub>1-6</sub>-алкіл)-Су<sup>1</sup>, С<sub>1-6</sub>-алкіл, С<sub>1-6</sub>-галогеналкіл, С<sub>2-6</sub>-алкеніл, С<sub>2-6</sub>-алкініл, де зазначений С<sub>1-6</sub>-алкіл, С<sub>1-6</sub>-галогеналкіл, С<sub>2-6</sub>-алкеніл або С<sub>2-6</sub>-алкініл необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з ОН, CN, аміно, галогену, С<sub>1-6</sub>-алкілу, С<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, галогенсульфанілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, циклоалкілу й гетероциклоалкілу;

35 R<sup>b</sup> являє собою Н, Су<sup>1</sup>, -(С<sub>1-6</sub>-алкіл)-Су<sup>1</sup>, С<sub>1-6</sub>-алкіл, С<sub>1-6</sub>-галогеналкіл, С<sub>2-6</sub>-алкеніл, С<sub>2-6</sub>-алкініл, де зазначений С<sub>1-6</sub>-алкіл, С<sub>1-6</sub>-галогеналкіл, С<sub>2-6</sub>-алкеніл або С<sub>2-6</sub>-алкініл необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з ОН, CN, аміно, галогену, С<sub>1-6</sub>-алкілу, С<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, С<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, галогенсульфанілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, циклоалкілу й гетероциклоалкілу;

40  $R^a$  і  $R^a$  незалежно вибирають із H,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу,  $C_{2-6}$ -алкенілу,  $C_{2-6}$ -алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де зазначений  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{1-6}$ -галогеналкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково є заміщеним 1, 2  
45 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу, галогенсульфанілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, циклоалкілу й гетероциклоалкілу;

$R^b$  і  $R^{b'}$  незалежно вибирають із Н,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу,  $C_{2-6}$ -алкенілу,  $C_{2-6}$ -алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де зазначений  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{1-6}$ -галогеналкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з ОН, CN, аміно, галогену,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу, галогенсульфанілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, циклоалкілу й гетероциклоалкілу;

$R^c$  і  $R^d$  незалежно вибирають із H,  $Su^1$ ,  $-(C_{1-6}\text{-алкіл})-Su^1$ ,  $C_{1-10}\text{-алкілу}$ ,  $C_{1-6}\text{-галогеналкілу}$ ,  $C_{2-6}\text{-алкенілу}$ ,  $C_{2-6}\text{-алкінілу}$ , де зазначений  $C_{1-10}\text{-алкіл}$ ,  $C_{1-6}\text{-галогеналкіл}$ ,  $C_{2-6}\text{-алкеніл}$  або  $C_{2-6}\text{-алкініл}$  необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $Su^1$ ,  $-(C_{1-6}\text{-алкіл})-Su^1$ , OH, CN, аміно, галогену,  $C_{1-6}\text{-алкілу}$ ,  $C_{1-6}\text{-галогеналкілу}$ ,  $C_{1-6}\text{-галогеналкілу}$  й галогенсульфанілу;

або  $R^c$  і  $R^d$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $Su^1$ ,  $-(C_{1-6}\text{-алкіл})-Su^1$ , OH, CN, аміно, галогену,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу й галогенсульфанілу;

5  $R^c$  і  $R^d$  незалежно вибирають із H,  $C_{1-10}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу,  $C_{2-6}$ -алкенілу,  $C_{2-6}$ -алкінілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де зазначений  $C_{1-10}$ -алкіл,  $C_{1-6}$ -галогеналкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково є заміщеним 1, 2  
10 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу, галогенсульфанілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, циклоалкілу й гетероциклоалкілу;

або  $R^c$  і  $R^d$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу, галогенсульфанілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, циклоалкілу й гетероциклоалкілу;

15  $R^c$  і  $R^d$  незалежно вибирають із H,  $C_{1-10}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу,  $C_{2-6}$ -алкенілу,  $C_{2-6}$ -алкінілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де зазначений  $C_{1-10}$ -алкіл,  $C_{1-6}$ -галогеналкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково є заміщеним 1, 2  
20 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу, галогенсульфанілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, циклоалкілу й гетероциклоалкілу;

або  $R^c$  і  $R^d$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу, галогенсульфанілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, циклоалкілу й гетероциклоалкілу;

$R^i$  являє собою H, CN,  $NO_2$  або  $C_{1-6}$ -алкіл;

$R^e$  і  $R^f$  незалежно вибирають із H і  $C_{1-6}$ -алкілу;

$R^j$  являє собою H, CN або  $NO_2$ ;

m дорівнює 0 або 1;

35 n дорівнює 0 або 1;

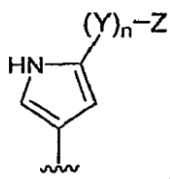
p дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

q дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

r дорівнює 0 або 1; i

s дорівнює 0 або 1.

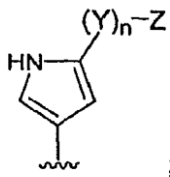
40 У деяких варіантах здійснення, в тому випадку, коли X являє собою N, n дорівнює 1, i фрагмент, утворений  $A^1$ ,  $A^2$ , U, T, V і  $-(Y)_n-Z$ , має формулу



то Y не є  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ .

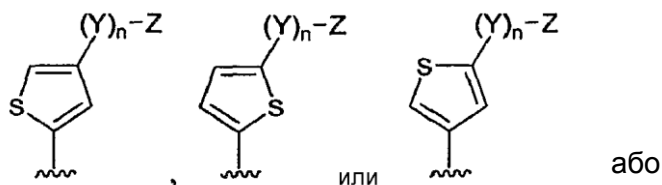
45 У деяких варіантах здійснення, в тому випадку, коли X являє собою N, 5-членне кільце, утворене  $A^1$ ,  $A^2$ , U, T і V, відмінне від піролілу.

У деяких варіантах здійснення, в тому випадку, коли X являє собою CH, n дорівнює 1, i фрагмент, утворений  $A^1$ ,  $A^2$ , U, T, V і  $-(Y)_n-Z$ , має формулу



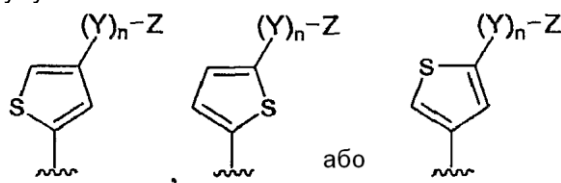
то  $-(Y)_n-Z$  відрізняється від  $COOH$ .

У деяких варіантах здійснення, у випадку, коли X являє собою СН або С-галоген, кожний з  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  являє собою Н, п дорівнює 1, і фрагмент, утворений  $A^1$ ,  $A^2$ , U, T, V і  $-(Y)_n-Z$ , має формулу:



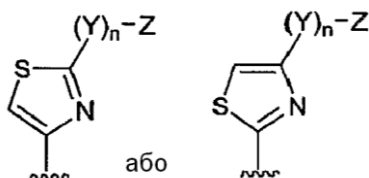
- 5 то Y відрізняється від  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$  або  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ .

У деяких варіантах здійснення, у випадку, коли X являє собою СН або С-галоген, кожний з  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  являє собою Н, п дорівнює 0, і фрагмент, утворений  $A^1$ ,  $A^2$ , U, T, V і  $-(Y)_n-Z$ , має формулу:



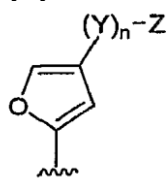
- 10 то Z відрізняється від CN, галогену або  $C_{1-4}$ -алкілу.

У деяких варіантах здійснення, у випадку, коли X являє собою СН або С-галоген, кожний з  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  являє собою Н, п дорівнює 1, і фрагмент, утворений  $A^1$ ,  $A^2$ , U, T, V і  $-(Y)_n-Z$ , має формулу:



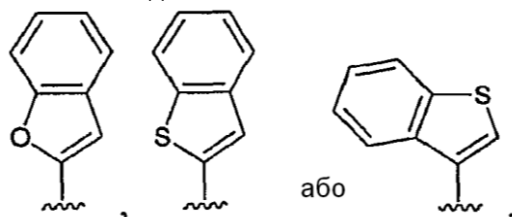
- 15 то Y відрізняється від  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$  або  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ .

У деяких варіантах здійснення, у випадку, коли X являє собою СН або С-галоген, кожний з  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  являє собою Н, п дорівнює 1, і фрагмент, утворений  $A^1$ ,  $A^2$ , U, T, V і  $-(Y)_n-Z$ , має формулу:



- 20 то Y відрізняється від  $(CR^{11}R^{12})_pNR^c(CR^{11}R^{12})_q$ .

У деяких варіантах здійснення, у випадку, коли X являє собою СН або С-галоген, кожний з  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  являє собою Н, то фрагмент, утворений  $A^1$ ,  $A^2$ , U, T, V і  $-(Y)_n-Z$ , має формулу, яка відрізняється від:



- 25 У деяких варіантах здійснення:

Z являє собою Н, галоген, CN,  $NO_2$ ,  $C_{1-8}$ -алкіл,  $C_{2-8}$ -алкеніл,  $C_{2-8}$ -алкініл,  $C_{1-8}$ -галогеналкіл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, де зазначений  $C_{1-8}$ -алкіл,  $C_{2-8}$ -алкеніл,  $C_{2-8}$ -алкініл,  $C_{1-8}$ -галогеналкіл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл необов'язково є заміщеним 1, 2, 3, 4, 5 або 6 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{2-4}$ -алкенілу,  $C_{2-4}$ -алкінілу,  $C_{1-4}$ -галогеналкілу,  $C_{1-4}$ -гідроксіалкілу,  $C_{1-4}$ -ціаноалкілу,  $Cy^1$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^d$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,

- 30

$$\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a, \text{C}(\text{=NR}^j)\text{NR}^c\text{R}^d, \text{NR}^c\text{C}(\text{=NR}^j)\text{NR}^c\text{R}^d, \text{S}(\text{O})\text{R}^b, \text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d, \text{S}(\text{O})_2\text{R}^b, \text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b \text{ i}$$

Q являє собою H, галоген, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-8</sub>-алкіл, C<sub>2-8</sub>-алкеніл, C<sub>2-8</sub>-алкініл, C<sub>1-8</sub>-галогеналкіл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, де зазначений C<sub>1-8</sub>-алкіл, C<sub>2-8</sub>-алкеніл, C<sub>2-8</sub>-алкініл, C<sub>1-8</sub>-галогеналкіл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл необов'язково є заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C<sub>1-4</sub>-алкілу, C<sub>2-4</sub>-алкенілу, C<sub>2-4</sub>-алкінілу, C<sub>1-4</sub>-галогеналкілу, C<sub>1-4</sub>-гідроксіалкілу, C<sub>1-4</sub>-ціаноалкілу, Cu<sup>2</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

$\text{Cu}^1$  і  $\text{Cu}^2$  незалежно вибирають із арилу, гетероарилу, циклоалкілу і гетероциклоалкілу, кожний з яких необов'язково є заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $\text{C}_{1-4}$ -алкілу,  $\text{C}_{2-4}$ -алкенілу,  $\text{C}_{2-4}$ -алкінілу,  $\text{C}_{1-4}$ -галогеналкілу,  $\text{C}_{1-4}$ -гідроксіалкілу,  $\text{C}_{1-4}$ -ціаноалкілу,  $\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OR}^a$ ,  $\text{SR}^a$ ,  $\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{C(O)NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{C(O)OR}^a$ ,  $\text{OC(O)R}^b$ ,  $\text{OC(O)NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{NR}^c\text{C(O)R}^b$ ,  $\text{NR}^c\text{C(O)OR}^a$ ,  $\text{NR}^c\text{S(O)R}^b$ ,  $\text{NR}^c\text{S(O)}_2\text{R}^b$ ,  $\text{S(O)R}^b$ ,  $\text{S(O)NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{S(O)}_2\text{R}^b$  і  $\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ .

$R^1, R^2, R^3$  і  $R^4$  незалежно вибирають із H, галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{2-4}$ -алкенілу,  $C_{2-4}$ -алкінілу,  $C_{1-4}$ -галогеналкілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, CN,  $NO_2$ ,  $OR^7$ ,  $SR^7$ ,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)NR^9R^{10}$ ,  $C(O)OR^7$ ,  $OC(O)R^8$ ,  $OC(O)NR^9R^{10}$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $NR^9C(O)R^8$ ,  $NR^9C(O)OR^7$ ,  $S(O)R^8$ ,  $S(O)NR^9R^{10}$ ,  $S(O)_2R^8$ ,  $NR^9S(O)_2R^8$  і  $S(O)_2NR^9R^{10}$ ;

$R^5$  являє собою H, галоген,  $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{2-4}$ -алкеніл,  $C_{2-4}$ -алкініл,  $C_{1-4}$ -галогеналкіл, CN,  $NO_2$ ,  $OR^7$ ,  $SR^7$ ,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)NR^9R^{10}$ ,  $C(O)OR^8$ ,  $OC(O)R^8$ ,  $OC(O)NR^9R^{10}$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $NR^9C(O)R^8$ ,  $NR^9C(O)OR^7$ ,  $S(O)R^8$ ,  $S(O)NR^9R^{10}$ ,  $S(O)_2R^8$ ,  $NR^9S(O)_2R^8$  або  $S(O)_2NR^9R^{10}$ .

$R^6$  являє собою H,  $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{2-4}$ -алкеніл,  $C_{2-4}$ -алкініл,  $C_{1-4}$ -галогеналкіл,  $OR^7$ ,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)NR^{9,10}$ ,  $C(O)OR^7$ ,  $S(O)R^8$ ,  $S(O)NR^{9,10}$ ,  $S(O)_2R^8$  або  $S(O)_2NR^{9,10}$ ;

R<sup>7</sup> являє собою Н, С<sub>1-6</sub>-алкіл, С<sub>1-6</sub>-галогеналкіл, С<sub>2-6</sub>-алкеніл, С<sub>2-6</sub>-алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл;

$R^8$  являє собою Н,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{1-6}$ -галогеналкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл;

$R^9$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають із Н,  $C_{1-10}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу,  $C_{2-6}$ -алкенілу,  $C_{2-6}$ -алкінілу,  $C_{1-6}$ -алкілкарбонілу, арилкарбонілу,  $C_{1-6}$ -алкілсульфонілу, арилсульфонілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу;

або R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалکیلну групу;

$R^{11}$  і  $R^{12}$  незалежно вибирають із H, галогену, OH, CN,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{1-4}$ -галогеналкілу,  $C_{2-4}$ -алкенілу,  $C_{2-4}$ -алкінілу,  $C_{1-4}$ -гідроксіалкілу,  $C_{1-4}$ -ціаноалкілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу й гетероциклоалкілу;

$R^a$ ,  $R^b$  і  $R^c$  незалежно вибирають із H,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу,  $C_{2-6}$ -алкенілу,  $C_{2-6}$ -алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де зазначений  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{1-6}$ -галогеналкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, циклоалкілу й гетероциклоалкілу;

$R^b$ ,  $R^{b'}$  і  $R^{b''}$  незалежно вибирають із H,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу,  $C_{2-6}$ -алкенілу,  $C_{2-6}$ -алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де зазначений  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{1-6}$ -галогеналкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, циклоалкілу й гетероциклоалкілу;

$R^c$  і  $R^d$  незалежно вибирають із H,  $C_{1-10}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу,  $C_{2-6}$ -алкенілу,  $C_{2-6}$ -алкінілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, ариалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де зазначений  $C_{1-10}$ -алкіл,  $C_{1-6}$ -галогеналкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, ариалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково є замішеним 1, 2



або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, циклоалкілу або гетероциклоалкілу;

або R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, циклоалкілу й гетероциклоалкілу;

R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> незалежно вибирають із H, C<sub>1-10</sub>-алкілу, C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2-6</sub>-алкенілу, C<sub>2-6</sub>-алкінілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де зазначений C<sub>1-10</sub>-алкіл, C<sub>1-6</sub>-галогеналкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл, C<sub>2-6</sub>-алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, циклоалкілу й гетероциклоалкілу;

або R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, циклоалкілу й гетероциклоалкілу;

R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> незалежно вибирають із H, C<sub>1-10</sub>-алкілу, C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2-6</sub>-алкенілу, C<sub>2-6</sub>-алкінілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де зазначений C<sub>1-10</sub>-алкіл, C<sub>1-6</sub>-галогеналкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл, C<sub>2-6</sub>-алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, циклоалкілу й гетероциклоалкілу; і

або R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, циклоалкілу й гетероциклоалкілу.

У деяких варіантах здійснення, X являє собою N.

У деяких варіантах здійснення, X являє собою CR<sup>4</sup>.

У деяких варіантах здійснення, A<sup>1</sup> являє собою C.

У деяких варіантах здійснення, A<sup>1</sup> являє собою N.

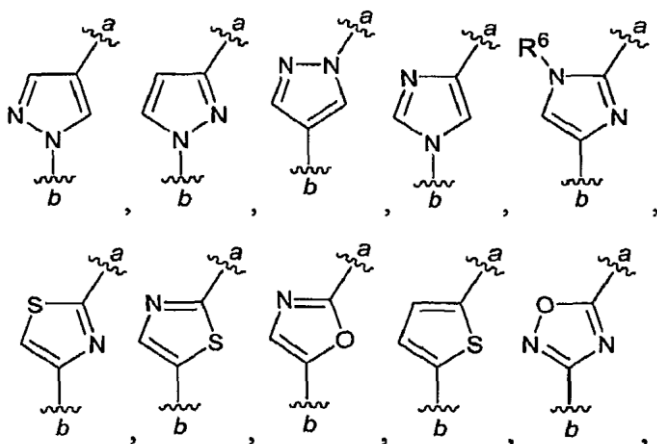
У деяких варіантах здійснення, A<sup>2</sup> являє собою C.

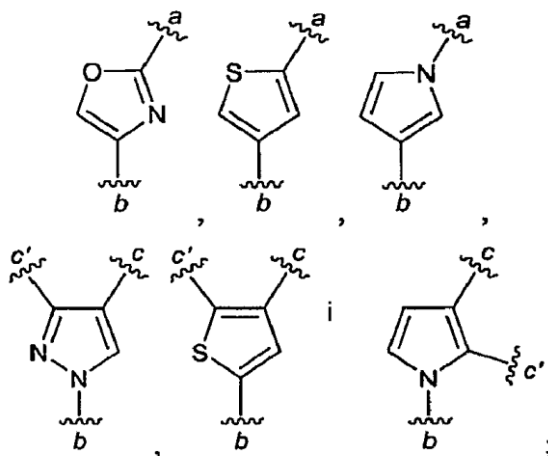
У деяких варіантах здійснення, A<sup>2</sup> являє собою N.

У деяких варіантах здійснення, принаймні один з A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, U, T і V являє собою N.

У деяких варіантах здійснення, 5-членне кільце, утворене A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, U, T і V, являє собою піроліл, піразоліл, імідазоліл, оксазоліл, тiazоліл або оксадіазоліл.

У деяких варіантах здійснення, 5-членне кільце, утворене A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, U, T і V, вибирають із:

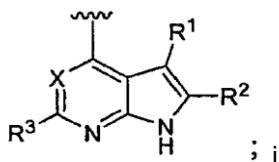




де:

а означає місце приєднання фрагмента  $-(Y)_n-Z$ ;

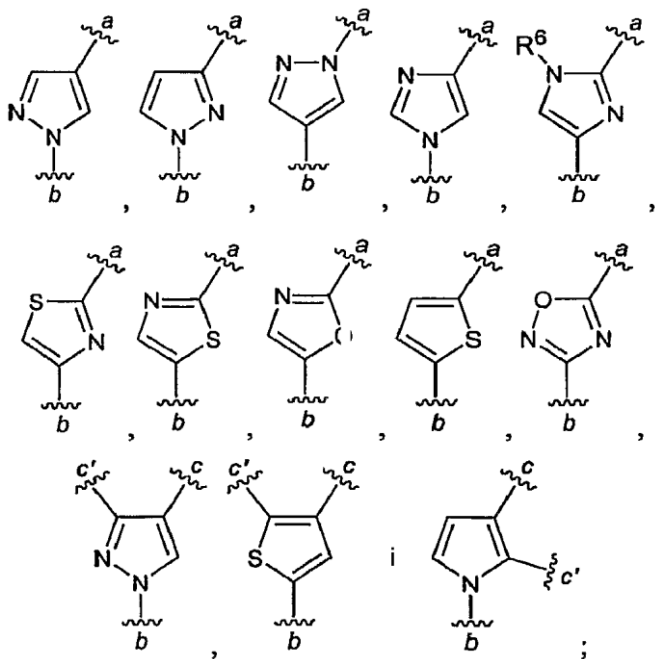
б означає місце приєднання фрагмента ядра:



5

с і с' означають два місця приєднання конденсованого 20-членного арильного, циклоалкільного, гетероарильного або гетероциклоалкільного кільця.

У деяких варіантах здійснення, 5-членне кільце, утворене  $A^1$ ,  $A^2$ , U, T і V, вибирають із:

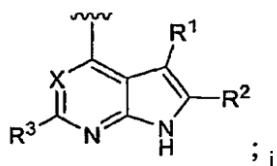


10

де:

а означає місце приєднання фрагмента  $-(Y)_n-Z$ ;

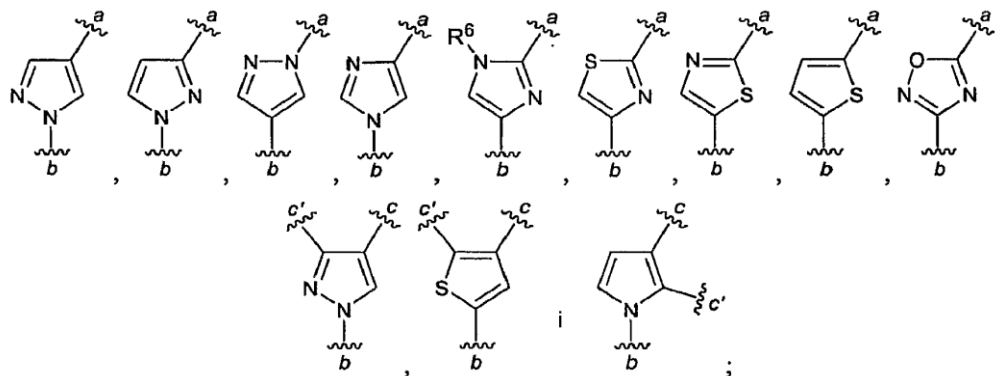
б означає місце приєднання фрагмента ядра:



15

с і с' означають два місця приєднання конденсованого 20-членного арильного, циклоалкільного, гетероарильного або гетероциклоалкільного кільця.

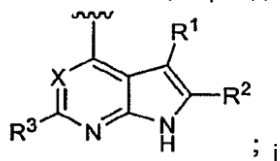
У деяких варіантах здійснення, 5-членне кільце, утворене A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, U, T і V, вибирають із:



де:

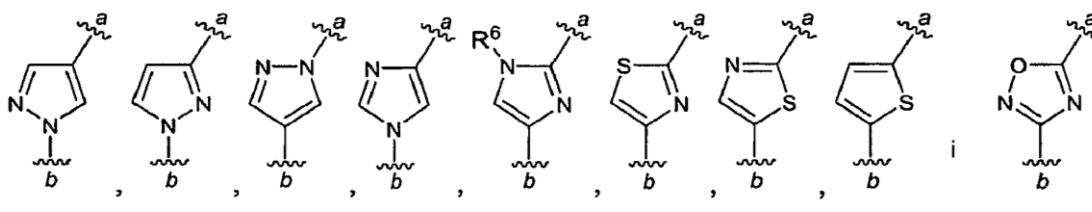
а означає місце приєднання фрагмента  $-(Y)_n-Z$ ;

5 б означає місце приєднання фрагмента ядра:



с і с' означають два місця приєднання конденсованого 20-членного арильного, циклоалкільного, гетероарильного або гетероциклоалкільного кільця.

У деяких варіантах здійснення, 5-членне кільце, утворене A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, U, T і V, вибирають із:

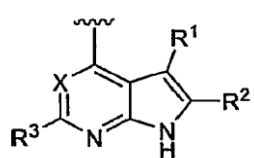


10

де:

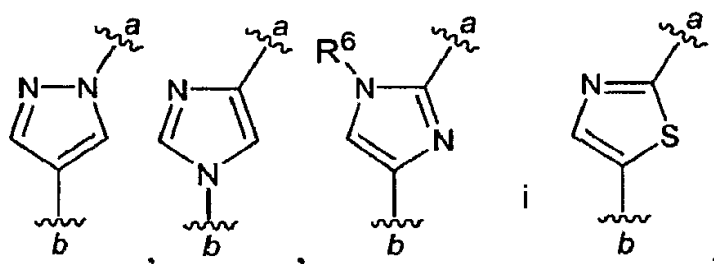
а означає місце приєднання фрагмента  $-(Y)_n-Z$ ;

б означає місце приєднання фрагмента ядра:



15

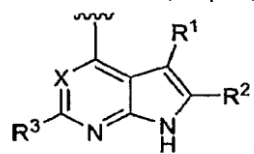
У деяких варіантах здійснення, 5-членне кільце, утворене A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, U, T і V, вибирають із:



де:

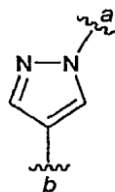
а означає місце приєднання фрагмента  $-(Y)_n-Z$ ;

б означає місце приєднання фрагмента ядра:



20

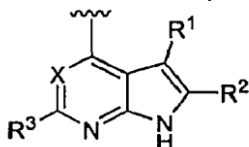
У деяких варіантах здійснення, 5-членне кільце, утворене A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, U, T і V, вибирають із:



де:

a означає місце приєднання фрагмента  $-(Y)_n-Z$ ;

b означає місце приєднання фрагмента ядра:



5

У деяких варіантах здійснення,  $n$  дорівнює 0.

У деяких варіантах здійснення,  $n$  дорівнює 1.

10 У деяких варіантах здійснення,  $n$  дорівнює 1, і  $Y$  являє собою  $C_{1-8}$ -алкілен,  $C_{2-8}$ -алкенілен,  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pOC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ , де зазначений  $C_{1-8}$ -алкілен або  $C_{2-8}$ -алкенілен необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 галогенами, OH, CN, аміно,  $C_{1-4}$ -алкіламіно або  $C_{2-8}$ -діалкіламіно.

15 У деяких варіантах здійснення,  $n$  дорівнює 1, і  $Y$  являє собою  $C_{1-8}$ -алкілен,  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$ , де зазначений  $C_{1-8}$ -алкілен необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 галогенами, OH, CN, аміно,  $C_{1-4}$ -алкіламіно або  $C_{2-8}$ -діалкіламіно.

У деяких варіантах здійснення,  $n$  дорівнює 1, і  $Y$  являє собою  $C_{1-8}$ -алкілен, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 галогенами, OH, CN, аміно,  $C_{1-4}$ -алкіламіно або  $C_{2-8}$ -діалкіламіно.

У деяких варіантах здійснення,  $n$  дорівнює 1, і  $Y$  являє собою етилен, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 галогенами, OH, CN, аміно,  $C_{1-4}$ -алкіламіно або  $C_{2-8}$ -діалкіламіно.

20 У деяких варіантах здійснення,  $n$  дорівнює 1, і  $Y$  являє собою  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$  або  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)-O(CR^{11}R^{12})_q$ .

25 У деяких варіантах здійснення  $Y$  являє собою  $C_{1-8}$ -алкілен,  $C_{2-8}$ -алкенілен,  $C_{2-8}$ -алкінілен,  $(CR^{11}R^{12})_p-(C_{3-10}$ -циклоалкілен)- $(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_p$ -(арилен)- $(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_p$ -( $C_{1-10}$ -гетероциклоалкілен)- $(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_p$ -(гетероарилен)- $(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_p-O(CR^{11}R^{12})_q$  або  $(CR^{11}R^{12})_p-S(CR^{11}R^{12})_q$ , де зазначений  $C_{1-8}$ -алкілен,  $C_{2-8}$ -алкенілен,  $C_{2-8}$ -алкінілен, циклоалкілен, арилен, гетероциклоалкілен або гетероарилен необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $-D^1-D^2-D^3-D^4$ .

30 У деяких варіантах здійснення  $Y$  являє собою  $C_{1-8}$ -алкілен,  $C_{2-8}$ -алкенілен,  $C_{2-8}$ -алкінілен,  $(CR^{11}R^{12})_p-(C_{3-10}$ -циклоалкілен)- $(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_p$ -(арилен)- $(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_p$ -( $C_{1-10}$ -гетероциклоалкілен)- $(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_p$ -(гетероарилен)- $(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_p-O(CR^{11}R^{12})_q$  або  $(CR^{11}R^{12})_p-S(CR^{11}R^{12})_q$ , де зазначений  $C_{1-8}$ -алкілен,  $C_{2-8}$ -алкенілен,  $C_{2-8}$ -алкінілен, циклоалкілен, арилен, гетероциклоалкілен або гетероарилен необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $D^4$ .

35 У деяких варіантах здійснення  $Y$  являє собою  $C_{1-8}$ -алкілен,  $C_{2-8}$ -алкенілен,  $C_{2-8}$ -алкінілен або  $(CR^{11}R^{12})_p-(C_{3-10}$ -циклоалкілен)- $(CR^{11}R^{12})_q$ , де зазначений  $C_{1-8}$ -алкілен,  $C_{2-8}$ -алкенілен,  $C_{2-8}$ -алкінілен або циклоалкілен необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $-D^1-D^2-D^3-D^4$ .

40 У деяких варіантах здійснення  $Y$  являє собою  $C_{1-8}$ -алкілен,  $C_{2-8}$ -алкенілен,  $C_{2-8}$ -алкінілен або  $(CR^{11}R^{12})_p-(C_{3-10}$ -циклоалкілен)- $(CR^{11}R^{12})_q$ , де зазначений  $C_{1-8}$ -алкілен,  $C_{2-8}$ -алкенілен,  $C_{2-8}$ -алкінілен або циклоалкілен необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $D^4$ .

У деяких варіантах здійснення  $Y$  являє собою  $C_{1-8}$ -алкілен,  $C_{2-8}$ -алкенілен або  $C_{2-8}$ -алкінілен, кожний з яких необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $-D^1-D^2-D^3-D^4$ .

45 У деяких варіантах здійснення  $Y$  являє собою  $C_{1-8}$ -алкілен, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $-D^1-D^2-D^3-D^4$ .

У деяких варіантах здійснення  $Y$  являє собою  $C_{1-8}$ -алкілен, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $D^4$ .

50 У деяких варіантах здійснення  $Y$  являє собою  $C_{1-8}$ -алкілен,  $C_{2-8}$ -алкенілен,  $C_{2-8}$ -алкінілен,  $(CR^{11}R^{12})_pO(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pS(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ ,

$(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pOC(O)-(CR^{11}R^{12})_q$ ,  
 $(CR^{11}R^{12})_pOC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pNR^c(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pNR^cC(O)NR^d(CR^{11}R^{12})_q$ ,  
 $(CR^{11}R^{12})_pS(O)(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pS(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2(CR^{11}R^{12})_q$  або  
 $(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ , де зазначений  $C_{1-8}$ -алкілен,  $C_{2-8}$ -алкенілен,  $C_{2-8}$ -алкінілен,

5 необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, OH, CN, аміно,  $C_{1-4}$ -алкіламіно або  $C_{2-8}$ -діалкіламіно.

У деяких варіантах здійснення Y являє собою  $C_{1-8}$ -алкілен,  $C_{2-8}$ -алкенілен,  $C_{2-8}$ -алкінілен,  
 $(CR^{11}R^{12})_p-(C_{3-10}$ -циклоалкілен)- $(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_p$ -(арилен)- $(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_p$ -( $C_{1-10}$ -  
 гетероциклоалкілен)- $(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_p$ -(гетероарилен)- $(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pO(CR^{11}R^{12})_q$ ,  
 10  $(CR^{11}R^{12})_pS(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ ,  
 $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pOC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pOC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ ,  
 $(CR^{11}R^{12})_pNR^c(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pNR^cC(O)NR^d(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pS(O)(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pS$ -  
 15  $(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2(CR^{11}R^{12})_q$  або  $(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ , де зазначений  $C_{1-8}$ -  
 алкілен,  $C_{2-8}$ -алкенілен,  $C_{2-8}$ -алкінілен, циклоалкілен, арилен, гетероциклоалкілен або  
 гетероарилен, необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  
 галогену, OH, CN, аміно,  $C_{1-4}$ -алкіламіно або  $C_{2-8}$ -діалкіламіно.

У деяких варіантах здійснення, p дорівнює 0.

У деяких варіантах здійснення, p дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення, p дорівнює 2.

20 У деяких варіантах здійснення, q дорівнює 0.

У деяких варіантах здійснення, q дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення, q дорівнює 2.

У деяких варіантах здійснення, один з p і q дорівнює 0, а інший з p і q дорівнює 1, 2 або 3.

У деяких варіантах здійснення, Z являє собою H, галоген,  $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{2-4}$ -алкеніл,  $C_{2-4}$ -  
 25 алкініл,  $C_{1-4}$ -галогеналкіл, галогенсульфаніл,  $C_{1-4}$ -гідроксіалкіл,  $C_{1-4}$ -ціаноалкіл,  $Cy^1$ , CN,  $NO_2$ ,  
 $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  
 $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $C(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  
 $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $C(=NOH)R^b$ ,  $C(=NO(C_{1-6}$ -алкіл)) $R^b$  і  $S(O)_2NR^cR^d$ , де зазначений  $C_{1-8}$ -алкіл,  $C_{2-8}$ -  
 алкеніл або  $C_{2-8}$ -алкініл необов'язково є заміщеним 1, 2, 3, 4, 5 або 6 замісниками, незалежно  
 30 вибраними з галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{2-4}$ -алкенілу,  $C_{2-4}$ -алкінілу,  $C_{1-4}$ -галогеналкілу,  
 галогенсульфанілу,  $C_{1-4}$ -гідроксіалкілу,  $C_{1-4}$ -ціаноалкілу,  $Cy^1$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  
 $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  
 $C(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $C(=NOH)R^b$ ,  
 $C(=NO(C_{1-6}$ -алкіл)) $R^b$  і  $S(O)_2NR^cR^d$ ;

У деяких варіантах здійснення, Z являє собою арил, циклоалкіл, гетероарил або  
 гетероциклоалкіл, кожний з яких необов'язково є заміщеним 1, 2, 3, 4, 5 або 6 замісниками,  
 вибраними з галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{2-4}$ -алкенілу,  $C_{2-4}$ -алкінілу,  $C_{1-4}$ -галогеналкілу,  
 галогенсульфанілу,  $C_{1-4}$ -гідроксіалкілу,  $C_{1-4}$ -ціаноалкілу,  $Cy^1$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  
 $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  
 40  $C(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$  і  $S(O)_2NR^cR^d$ .

У деяких варіантах здійснення, Z являє собою арил, циклоалкіл, гетероарил або  
 гетероциклоалкіл, кожний з яких необов'язково є заміщеним 1, 2, 3, 4, 5 або 6 замісниками,  
 вибраними з галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{2-4}$ -алкенілу,  $C_{2-4}$ -алкінілу,  $C_{1-4}$ -галогеналкілу,  $C_{1-4}$ -  
 гідроксіалкілу,  $C_{1-4}$ -ціаноалкілу,  $Cy^1$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  
 $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $C(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^j)NR^cR^d$ ,  
 45  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$  і  $S(O)_2NR^cR^d$ .

У деяких варіантах здійснення, Z являє собою арил або гетероарил, кожний з яких  
 необов'язково є заміщеним 1, 2, 3, 4, 5 або 6 замісниками, вибраними з галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{2-4}$ -  
 алкенілу,  $C_{2-4}$ -алкінілу,  $C_{1-4}$ -галогеналкілу, галогенсульфанілу,  $C_{1-4}$ -гідроксіалкілу,  $C_{1-4}$ -  
 50 ціаноалкілу,  $Cy^1$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  
 $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $C(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  
 $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$  і  $S(O)_2NR^cR^d$ .

У деяких варіантах здійснення, Z являє собою арил або гетероарил, кожний з яких  
 необов'язково є заміщеним 1, 2, 3, 4, 5 або 6 замісниками, вибраними з галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{2-4}$ -  
 алкенілу,  $C_{2-4}$ -алкінілу,  $C_{1-4}$ -галогеналкілу,  $C_{1-4}$ -гідроксіалкілу,  $C_{1-4}$ -ціаноалкілу,  $Cy^1$ , CN,  $NO_2$ ,  
 $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  
 $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $C(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  
 55  $NR^cS(O)_2R^b$  і  $S(O)_2NR^cR^d$ .

У деяких варіантах здійснення, Z являє собою феніл або 5- або 6-членний гетероарил,  
 60 кожний з яких необов'язково є заміщеним 1, 2, 3, 4, 5 або 6 замісниками, вибраними з галогену,





галогенсульфанілу,  $C_{1-4}$ -гідроксіалкілу,  $C_{1-4}$ -ціаноалкілу,  $Cy^1$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$  і  $S(O)R^b$ .

У деяких варіантах здійснення,  $Z$  являє собою  $C_{1-8}$ -алкіл,  $C_{2-8}$ -алкеніл,  $C_{2-8}$ -алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, кожний з яких необов'язково є заміщеним 1, 2, 3, 4, 5 або 6 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{1-4}$ -галогеналкілу,  $C_{1-4}$ -гідроксіалкілу,  $C_{1-4}$ -ціаноалкілу,  $Cy^1$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$  і  $S(O)R^b$ .

У деяких варіантах здійснення,  $Z$  являє собою  $C_{1-8}$ -алкіл,  $C_{2-8}$ -алкеніл,  $C_{2-8}$ -алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, кожний з яких необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{1-4}$ -галогеналкілу, галогенсульфанілу,  $C_{1-4}$ -гідроксіалкілу,  $C_{1-4}$ -ціаноалкілу,  $Cy^1$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$  і  $S(O)R^b$ .

У деяких варіантах здійснення,  $Z$  являє собою  $C_{1-8}$ -алкіл,  $C_{2-8}$ -алкеніл,  $C_{2-8}$ -алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, кожний з яких необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{1-4}$ -галогеналкілу,  $C_{1-4}$ -гідроксіалкілу,  $C_{1-4}$ -ціаноалкілу,  $Cy^1$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$  і  $S(O)R^b$ .

У деяких варіантах здійснення,  $Z$  є заміщеним принаймні одним замісником, який включає принаймні одну  $CN$ -групу.

У деяких варіантах здійснення,  $Z$  являє собою  $C_{1-8}$ -алкіл,  $C_{2-8}$ -алкеніл,  $C_{2-8}$ -алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, кожний з яких заміщений принаймні однією  $CN$ -або  $C_{1-4}$ -ціаноалкільною групою й необов'язково є заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 додатковими замісниками, вибраними з галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{2-4}$ -алкенілу,  $C_{2-4}$ -алкінілу,  $C_{1-4}$ -галогеналкілу, галогенсульфанілу,  $C_{1-4}$ -гідроксіалкілу,  $C_{1-4}$ -ціаноалкілу,  $Cy^1$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$  і  $S(O)_2NR^cR^d$ .

У деяких варіантах здійснення,  $Z$  являє собою  $C_{1-8}$ -алкіл,  $C_{2-8}$ -алкеніл,  $C_{2-8}$ -алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, кожний з яких заміщений принаймні однією  $CN$ -або  $C_{1-4}$ -ціаноалкільною групою й необов'язково є заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 додатковими замісниками, вибраними з галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{2-4}$ -алкенілу,  $C_{2-4}$ -алкінілу,  $C_{1-4}$ -галогеналкілу,  $C_{1-4}$ -гідроксіалкілу,  $C_{1-4}$ -ціаноалкілу,  $Cy^1$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$  і  $S(O)_2NR^cR^d$ .

У деяких варіантах здійснення, де фрагмент  $-(Y)_n-Z$  разом з i)  $A^2$ , до якого фрагмент приєднаний, ii)  $R^5$  або  $R^6$  або в  $T$ , або в  $V$ , i iii) атомом  $C$  або  $N$ , до якого  $R^5$  або  $R^6$  або в  $T$ , або в  $V$  приєднаний, утворює 20-членне арильне, циклоалкільне, гетероарильне або гетероциклоалкільне кільце, конденсоване з 5-членним кільцем, утвореним  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $U$ ,  $T$  і  $V$ , де зазначене 20-членне арильне, циклоалкільне, гетероарильне або гетероциклоалкільне кільце необов'язково є заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $-(W)_m-Q$ .

У деяких варіантах здійснення, де фрагмент  $-(Y)_n-Z$  разом з i)  $A^2$ , до якого фрагмент приєднаний, ii)  $R^5$  або  $R^6$  або в  $T$ , або в  $V$ , i iii) атомом  $C$  або  $N$ , до якого  $R^5$  або  $R^6$  або в  $T$ , або в  $V$  приєднаний, утворює 8-членне арильне, циклоалкільне, гетероарильне або гетероциклоалкільне кільце, конденсоване з 5-членним кільцем, утвореним  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $U$ ,  $T$  і  $V$ , де зазначене 8-членне арильне, циклоалкільне, гетероарильне або гетероциклоалкільне кільце необов'язково є заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з  $-(W)_m-Q$ .

У деяких варіантах здійснення, фрагмент  $-(Y)_n-Z$  разом з i)  $A^2$ , до якого фрагмент приєднаний, ii)  $R^5$  або  $R^6$  або в  $T$ , або в  $V$ , i iii) атомом  $C$  або  $N$ , до якого  $R^5$  або  $R^6$  або в  $T$ , або в  $V$  приєднаний, утворює 6-членне арильне, циклоалкільне, гетероарильне або гетероциклоалкільне кільце, конденсоване з 5-членним кільцем, утвореним  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $U$ ,  $T$  і  $V$ , де зазначене 6-членне арильне, циклоалкільне, гетероарильне або гетероциклоалкільне кільце необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $C_{1-8}$ -алкілу,  $C_{2-8}$ -алкенілу,  $C_{2-8}$ -алкінілу,  $C_{1-8}$ -галогеналкілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу або гетероциклоалкілу, де зазначений  $C_{1-8}$ -алкіл,  $C_{2-8}$ -алкеніл,  $C_{2-8}$ -алкініл,  $C_{1-8}$ -галогеналкіл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 групами  $CN$ .

У деяких варіантах здійснення,  $Cy^1$  і  $Cy^2$  незалежно вибирають із арилу, гетероарилу, циклоалкілу й гетероциклоалкілу, кожний з яких необов'язково є заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{2-4}$ -алкенілу,  $C_{2-4}$ -алкінілу,  $C_{1-4}$ -галогеналкілу,  $C_{1-4}$ -гідроксіалкілу,  $C_{1-4}$ -ціаноалкілу,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$  і  $S(O)_2NR^cR^d$ .



У деяких варіантах здійснення,  $Cy^1$  і  $Cy^2$  незалежно вибирають із арилу, гетероарилу, циклоалкілу й гетероциклоалкілу, кожний з яких необов'язково є заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{2-4}$ -алкенілу,  $C_{2-4}$ -алкінілу,  $C_{1-4}$ -галогеналкілу,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$  і  $S(O)_2NR^cR^d$ .

У деяких варіантах здійснення,  $Cy^1$  і  $Cy^2$  незалежно вибирають із циклоалкілу й гетероциклоалкілу, кожний з яких необов'язково є заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{2-4}$ -алкенілу,  $C_{2-4}$ -алкінілу,  $C_{1-4}$ -галогеналкілу,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$  і  $S(O)_2NR^cR^d$ .

У деяких варіантах здійснення,  $Cy^1$  і  $Cy^2$  незалежно вибирають із циклоалкілу необов'язково заміщеного 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{2-4}$ -алкенілу,  $C_{2-4}$ -алкінілу,  $C_{1-4}$ -галогеналкілу,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$  і  $S(O)_2NR^cR^d$ .

У деяких варіантах здійснення,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  незалежно вибирають із  $H$ , галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{2-4}$ -алкенілу,  $C_{2-4}$ -алкінілу,  $C_{1-4}$ -галогеналкілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^7$ ,  $SR^7$ ,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)NR^9R^{10}$ ,  $C(O)OR^7$ ,  $OC(O)R^8$ ,  $OC(O)NR^9R^{10}$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $NR^9C(O)R^8$ ,  $NR^9C(O)OR^7$ ,  $S(O)R^8$ ,  $S(O)NR^9R^{10}$ ,  $S(O)_2R^8$ ,  $NR^9S(O)_2R^8$  і  $S(O)_2NR^9R^{10}$ .

У деяких варіантах здійснення,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  незалежно вибирають із  $H$ , галогену й  $C_{1-4}$ -алкілу.

У деяких варіантах здійснення, кожний з  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  являє собою  $H$ .

У деяких варіантах здійснення,  $R^1$  являє собою  $H$ , галоген або  $C_{1-4}$ -алкіл.

У деяких варіантах здійснення,  $R^5$  являє собою  $H$ , галоген,  $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{2-4}$ -алкеніл,  $C_{2-4}$ -алкініл,  $C_{1-4}$ -галогеналкіл,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^7$ ,  $SR^7$ ,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)NR^9R^{10}$ ,  $C(O)OR^7$ ,  $OC(O)R^8$ ,  $OC(O)NR^9R^{10}$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $NR^9C(O)R^8$ ,  $NR^9C(O)OR^7$ ,  $S(O)R^8$ ,  $S(O)NR^9R^{10}$ ,  $S(O)_2R^8$ ,  $NR^9S(O)_2R^8$  або  $S(O)_2NR^9R^{10}$ .

У деяких варіантах здійснення,  $R^5$  являє собою  $H$ , галоген,  $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{1-4}$ -галогеналкіл, галогенсульфаніл,  $CN$  або  $NR^9R^{10}$ .

У деяких варіантах здійснення,  $R^5$  являє собою  $H$ , галоген,  $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{1-4}$ -галогеналкіл,  $CN$  або  $NR^9R^{10}$ .

У деяких варіантах здійснення,  $R^5$  являє собою  $H$ .

У деяких варіантах здійснення,  $R^6$  являє собою  $H$  або  $C_{1-4}$ -алкіл.

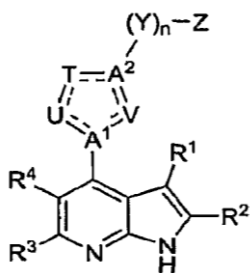
У деяких варіантах здійснення,  $R^6$  являє собою  $H$ .

У деяких варіантах здійснення,  $R^{11}$  і  $R^{12}$  незалежно вибирають із  $H$ , галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{2-4}$ -алкенілу,  $C_{2-4}$ -алкінілу,  $C_{1-4}$ -галогеналкілу, галогенсульфанілу,  $C_{1-4}$ -гідроксіалкілу,  $C_{1-4}$ -ціаноалкілу,  $Cy^1$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $C(=NR^i)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $C(=NOH)R^b$ ,  $C(=NO(C_{1-6}\text{-алкіл}))R^b$  і  $S(O)_2NR^cR^d$ , де зазначений  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-8}$ -алкеніл або  $C_{2-8}$ -алкініл необов'язково є заміщеним 1, 2, 3, 4, 5 або 6 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{2-4}$ -алкенілу,  $C_{2-4}$ -алкінілу,  $C_{1-4}$ -галогеналкілу, галогенсульфанілу,  $C_{1-4}$ -гідроксіалкілу,  $C_{1-4}$ -ціаноалкілу,  $Cy^1$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $C(=NR^i)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $C(=NOH)R^b$ ,  $C(=NO(C_{1-6}\text{-алкіл}))R^b$  і  $S(O)_2NR^cR^d$ .

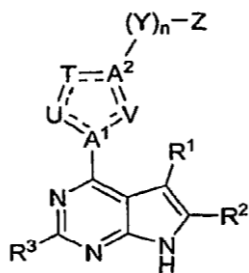
У деяких варіантах здійснення,  $R^{11}$  і  $R^{12}$  незалежно вибирають із  $H$ , галогену,  $OH$ ,  $CN$ ,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{1-4}$ -галогеналкілу, галогенсульфанілу,  $SCN$ ,  $C_{2-4}$ -алкенілу,  $C_{2-4}$ -алкінілу,  $C_{1-4}$ -гідроксіалкілу,  $C_{1-4}$ -ціаноалкілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу й гетероциклоалкілу.

У деяких варіантах здійснення,  $R^{11}$  і  $R^{12}$  незалежно вибирають із  $H$ , галогену,  $OH$ ,  $CN$ ,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{1-4}$ -галогеналкілу,  $C_{2-4}$ -алкенілу,  $C_{2-4}$ -алкінілу,  $C_{1-4}$ -гідроксіалкілу,  $C_{1-4}$ -ціаноалкілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу й гетероциклоалкілу.

У деяких варіантах здійснення, сполука має формулу Ia або Ib:

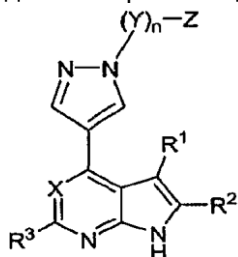


Ia



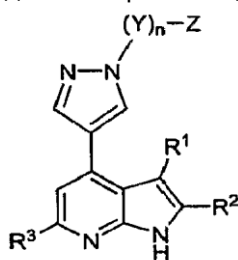
Ib.

У деяких варіантах здійснення, сполука має формулу II:

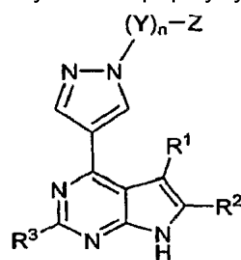


II.

У деяких варіантах здійснення, сполука має формулу IIIa або IIIb:



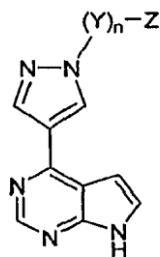
IIIa



IIIb.

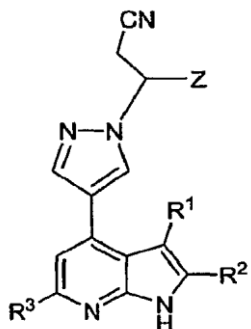
5

У деяких варіантах здійснення, сполука має формулу IV:



IV.

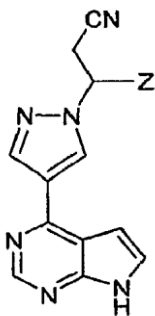
У деяких варіантах здійснення, сполука має формулу Va:



Va.

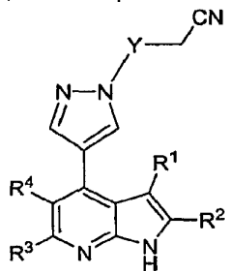
10

У деяких варіантах здійснення, сполука має формулу Vb:



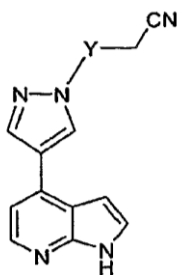
Vb.

У деяких варіантах здійснення, сполука має формулу VIa:



VIa.

У деяких варіантах здійснення, сполука має формулу VIb:



VIb.

5

У різних місцях у даному описі замісники сполук за винаходом розкриваються у вигляді груп або у вигляді діапазонів. Мається на увазі, що винахід включає кожен й будь-яку субкомбінацію членів таких груп і діапазонів. Наприклад, термін "C<sub>1-6</sub>-алкіл" спеціально призначений для окремого розкриття метилу, етилу, C<sub>3</sub> алкілу, C<sub>4</sub> алкілу, C<sub>5</sub> алкілу й C<sub>6</sub> алкілу.

10

Додатково потрібно розуміти, що деякі відмінні риси винаходу, які для ясності описані в контексті окремих варіантів здійснення, також можуть бути забезпечені в сполученні з єдиним варіантом здійснення. Навпаки, різні відмінні риси винаходу, які для стислості описані в контексті єдиного варіанта здійснення, також можуть бути забезпечені окремо або в будь-якій придатній субкомбінації.

15

У різних місцях у даному описі описуються зв'язувальні замісники. Спеціально мається на увазі, що кожний зв'язувальний замісник включає як пряму, так і зворотну форму зв'язувального замісника. Наприклад, -NR(CR'R'')<sub>n</sub>- включає як NR(CR'R'')<sub>n</sub>, так і -(CR'R'')<sub>n</sub>NR-. Коли в структурі ясно потрібна зв'язувальна група, як зв'язувальну групу потрібно розуміти змінні Маркуша, перераховані для такої групи. Наприклад, якщо структура вимагає присутності зв'язувальної групи й визначення групи Маркуша для даної змінної перераховує "алкіл" або "арил", то потрібно розуміти, що "алкіл" або "арил" являють собою алкіленову групу або ариленову групу, відповідно.

20

Термін "n-членний", де n являє собою ціле число, описує число утворюючих кільце атомів у фрагменті, де число утворюючих кільце атомів дорівнює n. Наприклад, піперидиніл являє собою приклад 6-членного гетероциклоалкільного кільця й 1,2,3,4-тетрагідронафталін являє собою приклад 10-членної циклоалкільної групи.

25

Для використання в даному описі, мається на увазі, що термін "алкіл" належить до насичених вуглеводневих груп, які є лінійними або розгалуженими. Приклади алкільних груп включають метил (Me), етил (Et), пропіл (наприклад, n-пропіл і ізопропіл), бутил (наприклад, n-

бутил, ізобутил, трет-бутил), пентил (наприклад, н-пентил, ізопентил, неопентил), і тому подібні. Алкільна група може містити від 1 до приблизно 20, від 2 до приблизно 20, від 1 до приблизно 10, від 1 до приблизно 8, від 1 до приблизно 6, від 1 до приблизно 4, від 1 до приблизно 3 атомів вуглецю. Зв'язувальна алкільна група згадується в даному описі як "алкілен".

5 Для використання в даному описі, термін "алкеніл" належить до алкільної групи, яка має один або більше подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків. Приклади алкенільних груп включають етеніл, пропеніл, циклогексеніл і тому подібні. Зв'язувальна алкенільна група згадується в даному описі як "алкенілен".

10 Для використання в даному описі, термін "алкініл" належить до алкільної групи, яка має один або більше потрійних вуглець-вуглецевих зв'язків. Приклади алкінільних груп включають етиніл, пропініл, і тому подібні. Зв'язувальна алкінільна група згадується в даному описі як "алкінілен".

15 Для використання в даному описі, термін "галогеналкіл" належить до алкільної групи, яка має один або декілька галогенових замісників. Приклади галогеналкільних груп включають  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_2\text{F}_5$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_2$ ,  $\text{C}_2\text{Cl}_5$  і тому подібні.

Для використання в даному описі, термін "галогенсульфаніл" належить до сірковмісної групи, яка має один або декілька галогенових замісників. Приклади галогенсульфанільних груп включають пентагалогенсульфанільні групи, такі як  $\text{SF}_5$ .

20 Для використання в даному описі, термін "арил" належить до моноциклічних або поліциклічних (наприклад, які мають 2, 3 або 4 конденсовані кільця) ароматичних вуглеводнів, таких як, наприклад, феніл, нафтил, антраценіл, фенантреніл, інданіл, інденіл і тому подібні. У деяких варіантах здійснення, арильні групи містять від 6 до приблизно 20 атомів вуглецю. Зв'язувальна арильна група згадується в даному описі як "арилен".

25 Для використання в даному описі, термін "циклоалкіл" належить до неароматичних циклічних вуглеводнів, включаючи циклізовані алкільні, алкенільні й алкінільні групи. Циклоалкільні групи можуть включати моно- або поліциклічні (наприклад, які мають 2, 3 або 4 конденсовані кільця) групи й спіроцикли. Утворюючі кільце атоми вуглецю циклоалкільної групи необов'язково можуть бути заміщеними оксо- або сульфідогрупою. Циклоалкільні групи також включають циклоалкілідени. Приклади циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогексадієніл, циклогептатриєніл, норборніл, норпініл, норкарніл, адамантил і тому подібні. Також у визначення циклоалкілу включені фрагменти, які містять одне або кілька конденсованих ароматичних кілець (тобто, що мають загальний зв'язок) із циклоалкільним кільцем, наприклад, бензо- або тієнільні похідні пентану, пентену, гексану й тому подібні. Циклоалкільна група, яка містить конденсоване ароматичне кільце, може бути приєднана через будь-який утворюючий кільце атом, включаючи утворюючі кільце атоми конденсованого ароматичного кільця. Зв'язувальна циклоалкільна група згадується в даному описі як "циклоалкілен".

30 Для використання в даному описі, термін "гетероарил" належить до ароматичного гетероциклу, який має принаймні один гетероатом у кільці, такий як сірка, кисень або азот. Гетероарильні групи включають моноциклічні й поліциклічні (наприклад, які мають 2, 3 або 4 конденсовані кільця) системи. Приклади гетероарильних груп включають, без обмеження, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, триазиніл, фурил, хіноліл, ізохіноліл, тієніл, імідазоліл, тіазоліл, індоліл, пірил, оксазоліл, бензофурил, бензотієніл, бензтіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, індазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, ізотіазоліл, бензотієніл, пуриніл, карбазоліл, бензімідазоліл, індолініл і тому подібні. У деяких варіантах здійснення, гетероарильна група містить від 1 до приблизно 20 атомів вуглецю й у наступних варіантах здійснення від приблизно 3 до приблизно 20 атомів вуглецю. У деяких варіантах здійснення, гетероарильна група містить від 3 до приблизно 14, від 4 до приблизно 14, від 3 до приблизно 7 або 5-6 утворюючих кільце атомів. У деяких варіантах здійснення, гетероарильна група містить від 1 до приблизно 14, від 1 до приблизно 3 або 1-2 гетероатоми. Зв'язувальна гетероарильна група згадується в даному описі як "гетероарилен".

50 Для використання в даному описі, термін "гетероциклоалкіл" належить до неароматичних гетероциклів, включаючи циклічні алкільні, алкенільні й алкінільні групи, де один або декілька з утворюючих кільце атомів вуглецю замінені на гетероатом, такий як атом O, N або S. Гетероциклоалкільні групи включають моноциклічні й поліциклічні (наприклад, які мають 2, 3 або 4 конденсовані кільця) системи, а також спіроцикли. Приклад "гетероциклоалкільних" груп включає морфоліно, тіоморфоліно, піперазиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, 2,3-дигідробензофурил, 1,3-бензодіоксол, бензо-1,4-діоксан, піперидиніл, піролідиніл, ізоксазолідиніл, ізотіазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, тіазолідиніл, імідазолідиніл і тому подібні. Утворюючі кільце атоми вуглецю й гетероатоми гетероциклоалкільної групи

необов'язково можуть бути заміщеними оксо- або сульфідогрупою. Також у визначення гетероциклоалкілу включені фрагменти, які містять одне або кілька конденсованих ароматичних кілець (тобто, які мають загальний зв'язок) з неароматичним гетероциклічним кільцем, наприклад, фталімідил, нафталімідил і бензопохідні гетероциклів. Гетероциклоалкільна група може бути приєднана через утворюючий кільце атом вуглецю або утворюючий кільце гетероатом. Гетероциклоалкільна група, що містить конденсоване ароматичне кільце, може бути приєднана через будь-який утворюючий кільце атом, включаючи утворюючий кільце атом конденсованого ароматичного кільця. У деяких варіантах здійснення, гетероциклоалкільна група містить від 1 до приблизно 20 атомів вуглецю й у додаткових варіантах здійснення, гетероциклоалкільна група містить від 3 до приблизно 20 атомів вуглецю. У деяких варіантах здійснення, гетероциклоалкільна група містить від 3 до приблизно 14, від 4 до приблизно 14, від 3 до приблизно 7, або 5-6 утворюючих кільце атомів. У деяких варіантах здійснення, гетероциклоалкільна група містить від 1 до приблизно 4, від 1 до приблизно 3 або 1-2 гетероатомів. У деяких варіантах здійснення, гетероциклоалкільна група містить 0-3 подвійних або потрійних зв'язки. У деяких варіантах здійснення, гетероциклоалкільна група містить 0-2 подвійних або потрійних зв'язки. Зв'язувальна гетероциклоалкільна група згадується в даному описі як "гетероциклоалкілен".

Для використання в даному описі, "гало" або "галоген" включає фтор, хлор, бром і йод.

Для використання в даному описі, термін "арилалкіл" належить до алкілу, заміщеного арилом, а термін "циклоалкілалкіл" належить до алкілу, заміщеного циклоалкілом. Прикладом арилалкільної групи є бензил.

Для використання в даному описі, термін "гетероарилалкіл" належить до алкілу, заміщеного гетероарилом, і "гетероциклоалкілалкіл" належить до алкілу, заміщеного гетероциклоалкілом.

Для використання в даному описі, термін "аміно" належить до  $\text{NH}_2$ .

Для використання в даному описі, термін "алкіламіно" належить до аміногрупи, заміщеної алкільною групою.

Для використання в даному описі, термін "діалкіламіно" належить до аміногрупи, заміщеної двома алкільними групами.

Для використання в даному описі, термін "гідроксилалкіл" належить до алкільної групи, заміщеної гідроксилом.

Для використання в даному описі, термін "ціаноалкіл" належить до алкільної групи, заміщеної ціано. Атом вуглецю ціаногрупи звичайно не входить у перелік вуглеців, що передують терміну. Наприклад, ціанометил розглядається в даному описі як  $\text{C}_1$  ціаноалкільна група.

Описані тут сполуки можуть бути асиметричними (наприклад, які містять один або декілька стереоцентрів). Всі стереоізомери, такі як енантіомери й діастереомери, включені в обсяг винаходу, якщо не зазначено іншого. Сполуки за даним винаходом, які містять асиметрично заміщені атоми вуглецю, можуть бути виділені в оптично активній або рацемічній формах. Відомі з рівня техніки способи одержання оптично активних форм із оптично активних вихідних речовин включають такі, як розділення рацемічних сумішей або стереоселективний синтез. Багато геометричних ізомерів олефінів, сполук із  $\text{C}=\text{N}$  подвійними зв'язками й тому подібних також можуть бути присутніми в описаних тут сполуках, і всі такі стабільні ізомери також мають на увазі в даному винаході. Описані цис- і транс-геометричні ізомери сполук за даним винаходом й вони можуть бути виділені у вигляді суміші ізомерів або у вигляді розділених ізомерних форм.

Розділення на оптичні ізомери рацемічних сумішей сполук може бути проведене за допомогою кожного із численних способів, відомих у даній галузі. Ілюстративний спосіб включає дробну кристалізацію з використанням хіральної розділювальної кислоти, що являє собою оптично активну солеутворювальну органічну кислоту. Придатними розділювальними агентами для способів дробної кристалізації є, наприклад, оптично активні кислоти, такі як D- і L- форми винної кислоти, діацетилвинної кислоти, дибензоїлвинної кислоти, мигдалевої кислоти, яблучної кислоти, молочної кислоти, або різні оптично активні камфорсульфонової кислоти, такі як  $\beta$ -камфорсульфонова кислота. Інші розділювальні агенти, придатні для способів дробної кристалізації, включають стереоізомерно чисті форми  $\alpha$ -метилбензиламіну (наприклад, S- і R- форми або діастереомерно чисті форми), 2-фенілгліцин, норефедрин, ефедрин, N-метилефедрин, циклогексилетиламін, 1,2-діаміноциклогексан і тому подібні.

Розділення на оптичні ізомери рацемічних сумішей також може бути проведене шляхом елюювання на колонці, заповненій оптично активним розділювальним агентом (наприклад, динітробензоїлфенілгліцин). Придатна композиція розчинників для елюювання може бути визначена фахівцем у даній галузі.

Сполуки за винаходом також включають таутомерні форми. Таутомерні форми є результатом заміни простого зв'язку із суміжним подвійним зв'язком разом із супутньою міграцією протона. Таутомерні форми включають прототропні таутомери, які являють собою ізомерні протоновані стани, що мають одну й ту саму емпіричну формулу й загальний заряд.

Приклади прототропних таутомерів включають пари кетон-енол, пари амід-імідинова кислота, пари лактам-лактим, пари амід-імідинова кислота, пари енамін-імін і кільцеподібні форми, де протон може займати два або більше положень в гетероциклічній системі, наприклад, 1Н- і 3Н-імідазол, 1Н-, 2Н- і 4Н-1,2,4-триазол, 1Н- і 2Н-ізоіндол і 1Н і 2Н-піразол. Таутомерні форми можуть знаходитися в рівновазі або ж вони стерично зафіксовані в одній формі за рахунок придатного заміщення.

Сполуки за винаходом додатково включають гідрати й сольвати, а також безводні й несольватовані форми.

Сполуки за винаходом також включають всі ізотопи атомів, що існують у проміжних або кінцевих сполуках. Ізотопи включають ті атоми, які мають такий же атомний номер, але різні масові числа. Наприклад, ізотопи водню включають тритій і дейтерій.

У деяких варіантах здійснення, сполуки за винаходом і їх солі по суті є виділеними. Під виразом "по суті виділені" мається на увазі, що сполуки принаймні частково або по суті відділені від навколишнього середовища, у якому вони утворилися або були виявлені. Часткове розділення може включати, наприклад, композицію, збагачену сполукою за винаходом. Розділення по суті може включати композиції, що містять принаймні приблизно 50%, принаймні приблизно 60%, принаймні приблизно 70%, принаймні приблизно 80%, принаймні приблизно 90%, принаймні приблизно 95%, принаймні приблизно 97% або принаймні приблизно 99% по вазі сполуки за винаходом або її солі. Способи виділення сполук і солей є звичайними для даної галузі.

Вираз "температура навколишнього середовища" і "кімнатна температура" як вони використані в даному описі, зрозумілі в даній галузі й належать звичайно до температури, наприклад, до температури реакції, яка є близькою до температури в кімнаті, де проводять реакцію, наприклад, до температури від приблизно 20°C до приблизно 30°C.

Вираз "фармацевтично прийнятний" використовується в даному описі для згадування тих сполук, речовин, композицій і/або препаративних дозованих форм, які, у рамках значимого медичного судження, є придатними для застосування в контакті із тканинами організму людини й тварин без надлишкової токсичності, подразнення, алергійної реакції у відповідь або інших проблем або ускладнень, відповідних розумному співвідношенню перевага/ризик.

Даний винахід також включає фармацевтично прийнятні солі описаних тут сполук. Для використання в даному описі, термін "фармацевтично прийнятні солі" належить до похідних описаних сполук, у яких вихідні сполуки модифіковані шляхом перетворення існуючого фрагмента кислоти або основи в його сольову форму. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але не обмежуються зазначеним, солі мінеральних або органічних кислот і основних залишків, таких як аміни; лужні або органічні солі кислотних залишків, таких як карбонові кислоти; і тому подібні. Фармацевтично прийнятні солі за даним винаходом включають звичайні нетоксичні солі вихідних сполук, утворені, наприклад, нетоксичними неорганічними або органічними кислотами. Фармацевтично прийнятні солі за даним винаходом можуть бути синтезовані з вихідних сполук, які містять основний або кислотний фрагмент, за допомогою звичайних хімічних методів. Звичайно, такі солі можуть бути одержані шляхом взаємодії вільних кислотних або основних форм даних сполук зі стехіометричною кількістю придатної основи або кислоти у воді або в органічному розчиннику, або в суміші цих двох розчинників; звичайно неводні середовища, такі як простий ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил (MeCN) є кращими. Перелік придатних солей можна знайти в публікаціях Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack-Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 і Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), кожна з яких включена в даний опис як посилання у всій своїй повноті.

Даний винахід також включає проліки описаних тут сполук. Для використання в даному описі, термін "проліки" належить до ковалентно зв'язаних носіїв, які вивільняють активний вихідний лікарський засіб при введенні суб'єкту-савцю. Проліки можуть бути одержані шляхом модифікації функціональних груп, що є присутніми у сполуках, таким чином, що модифіковані групи розщеплюються або при звичайних маніпуляціях, або *in vivo*, приводячи до вихідних сполук. Проліки включають сполуки, у яких гідроксильна, аміно, сульфгідрильна або карбоксильна групи зв'язані з будь-якою групою, яка, при введенні суб'єкту-савцю, розщеплюється з утворенням вільної гідроксильної, аміно, сульфгідрильної або карбоксильної групи відповідно. Приклади проліків включають, але не обмежуються зазначеним, ацетатні,

форміатні й бензоатні похідні спиртової й аміної функціональних груп у сполуках за винаходом. Одержання й застосування проліків обговорюється в публікаціях Higuchi T. and Stella V., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series, і в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association і Pergamon Press, 1987, обидві з яких включені в даний опис як посилання у всій своїй повноті.

#### Синтез

З'єднання за даним винаходом, включаючи їх солі, можуть бути одержані з використанням відомих методів органічного синтезу й можуть бути синтезовані відповідно до кожного з можливих шляхів синтезу. Реакції одержання сполук за винаходом можуть бути проведені в придатних розчинниках, які легко можуть бути вибрані фахівцем в галузі органічного синтезу. Придатні розчинники по суті можуть бути не реакційноздатними відносно вихідних речовин (реагенти), проміжних сполук або продуктів при температурах, при яких проводять реакції, наприклад, при температурах, які можуть коливатися від температури замерзання розчинника до температури кипіння розчинника. Дану реакцію можна проводити в одному розчиннику або суміші розчинників. Залежно від конкретної стадії реакції придатні розчинники для конкретної стадії реакції можуть бути вибрані кваліфікованим фахівцем.

Одержання сполуки за винаходом може включати введення й видалення захисту різних хімічних груп. Необхідність у введенні й видаленні захисної групи й вибір придатної захисної групи легко можуть бути визначені фахівцем у даній галузі. Питання хімії захисних груп можна знайти в книзі Green T. W. and Wuts P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), що включені в даний опис шляхом посилання у всій своїй повноті.

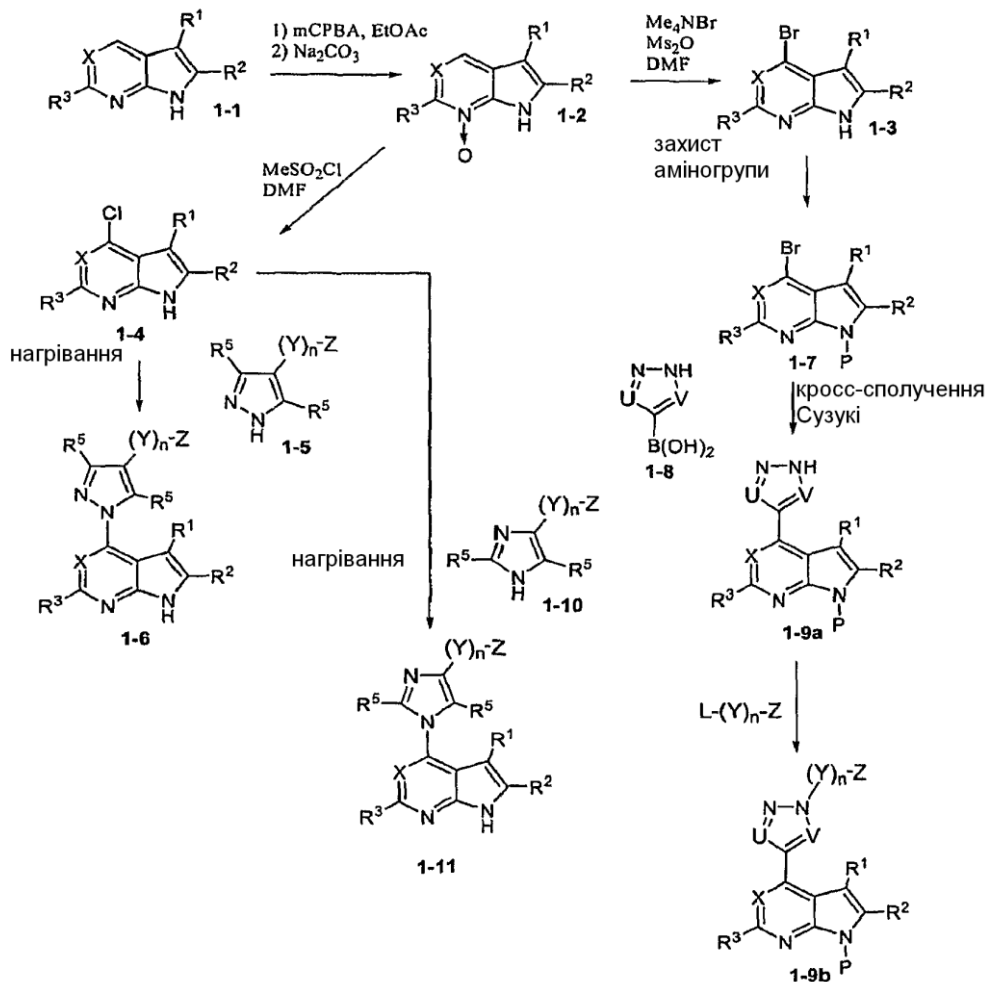
Реакції можна контролювати за допомогою будь-якого придатного способу, відомого в даній галузі. Наприклад, утворення продукту можна контролювати спектроскопічними методами, такими як спектроскопія ядерного магнітного резонансу (наприклад,  $^1\text{H}$  або  $^{13}\text{C}$ ), інфрачервона спектроскопія, спектрофотометрія (наприклад, у видимій і ультрафіолетовій областях світла) або мас-спектрометрія або за допомогою хроматографії, такої як вискоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) або тонкошарова хроматографія.

Сполуки за винаходом можуть бути одержані відповідно до численних шляхів синтезу, відомих в літературі. Приклади методів синтезу для одержання сполук за винаходом наведені нижче на схемах.

Як показано на схемі 1, піразолвмісні центральні фрагменти 1-9 і 1-6 можуть бути синтезовані, виходячи з піроло[2,3-b]піридину або піроло[2,3-b]піримідину 1-1. Сполука 1-1 може бути перетворена в активні похідні, такі як аналог N-оксиду (1-2) з використанням окислювача, такого як м-CPBA. N-оксид 1-2 можна галогенувати із використанням галогенуючого агента, такого як сполучення броміду тетраметиламонію й метансульфонового ангідриду, з утворенням 4-галогензаміщеної сполуки 1-3, такої як 4-бромвмісна сполука, при відновленні в той же самий час N-оксиду. Амінна група в сполуці 1-3 може бути захищена придатною захисною групою аміну з одержанням захищеної сполуки 1-7, яка надалі піддається крос-сполученню за Сузукі з борною кислотою 1-8, даючи піразолвмісні центральні фрагменти 1-9а, які далі можуть бути піддані взаємодії з реагентом  $\text{L}-(\text{Y})_n-\text{Z}$  (де L являє собою відхідну групу), приводячи до сполук за винаходом 1-9b. Альтернативно, N-оксид 1-2 можна галогенувати із використанням галогенуючого агента, такого як  $\text{MeSO}_2\text{Cl}$  з утворенням 4-галогензаміщеної сполуки 1-4, такої як 4-хлорвмісна сполука, при відновленні в той же самий час N-оксиду. 4-Хлорвмісна сполука 1-4 може бути конденсована із бромзаміщеною сполукою піразолу 1-5 у придатних умовах, таких як нагрівання, з одержанням піразолвмісного центрального фрагмента 1-6, який може містити деякі функціональні групи, такі як бром або ціано, придатні для подальшої хімічної модифікації.

Аналогічно, імідазольний центральний фрагмент 1-11 може бути синтезований конденсацією 4-галогензаміщеної сполуки 1-4 з імідазольним похідним 1-10 у придатних умовах, таких як нагрівання, з одержанням імідазольвмісного центрального фрагмента 1-11, який може містити деякі функціональні групи, такі як бром або ціано, придатні для подальшої хімічної модифікації.

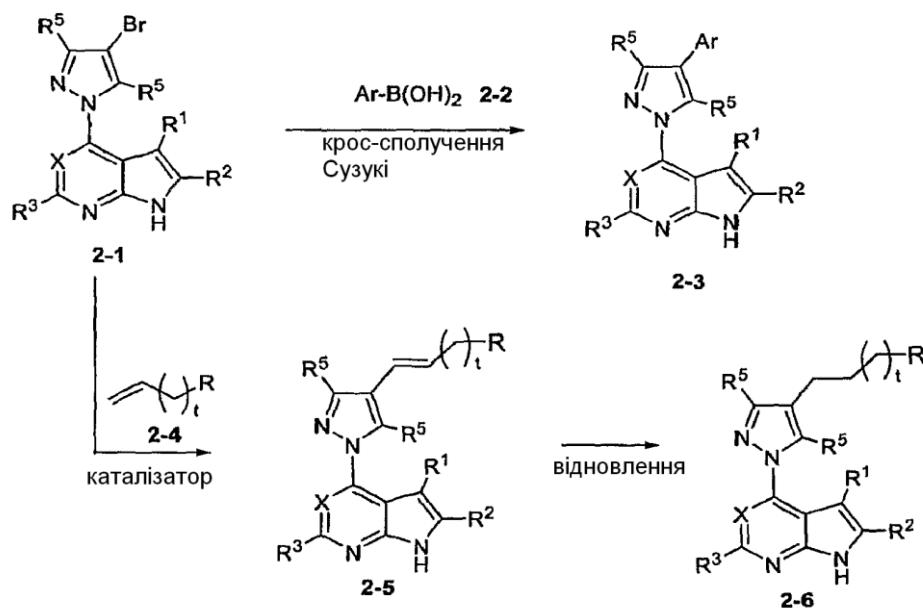
Схема 1



Як показано на схемі 2, піразолвмісні центральні фрагменти 2-3, 2-5 і 2-6 можуть бути синтезовані, виходячи із бромзаміщеного похідного піразолу 2-1 (сполука 1-6 на схемі 1, де один з R<sup>5</sup> являє собою Br). Бромзаміщене похідне піразолу 2-1 може бути сконденсоване з борвмісними ароматичними похідними, такими як ароматичні боронові кислоти 2-2 з використанням крос-сполучення Сузукі, де Ar являє собою арил або гетероарил, кожний з яких може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, такими як алкіл, арил, CN, нітро, алкокси, і т. д. Альтернативно, алкен- або алкінвмісна сполука, така як алкенвмісна з'єднання 2-5, може бути одержана шляхом конденсації бромзаміщеного похідного піразолу 2-1 з ненасиченою сполукою, такою як алкен 2-4, у присутності металевого каталізатора, такого як хлорид біс(трифенілфосфін)паладію(II), де t може дорівнювати 0, 1, 2 і т. п.; і R може являти собою замісник, такий як алкіл, арил, CN, нітро, алкокси, і т. д. Алкенова група в сполуці 2-5 може бути відновлена шляхом гідрування, з утворенням відповідної сполуки 2-6.

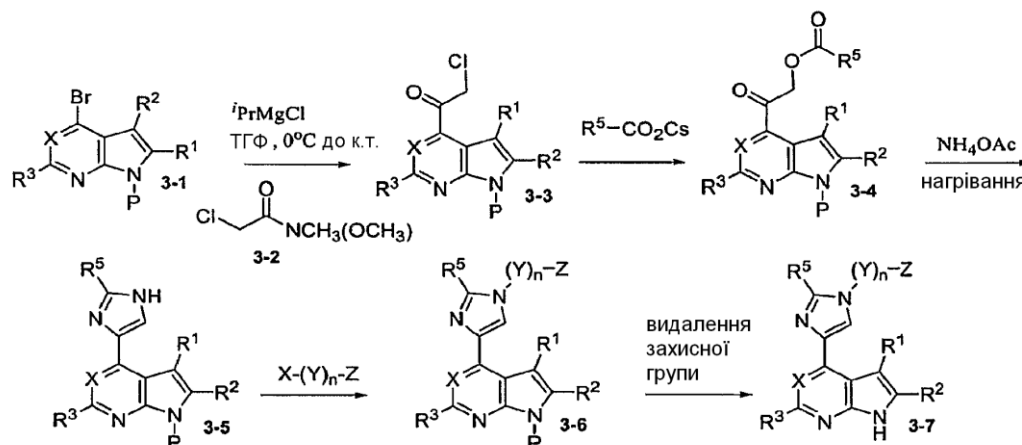


Схема 2



Як показано на схемі 3, імідазолвмісні центральні фрагменти 3-7 можуть бути синтезовані, виходячи з N-захищеного 4-бромпіроло[2,3-b]піридину або N-захищеного 4-бромпіроло[2,3-b]піримідину 3-1, де Р являє собою придатну захисну групу аміну, таку як {[2-(триметилсиліл)етокси]метил} (SEM). Сполука 3-1 може бути піддана взаємодії з реактивом Грин'єра, таким як ізопропілмагнійхлорид, для генерування ароматичного аніона шляхом іонного обміну. Подальше приєднання до аніона хлорацетилвмісної сполуки, такої як 2-хлор-N-метокси-N-метилацетамід 3-2, звичайно буде приводити до хлорацетильного похідного 3-3. Похідне 3-3 може бути піддане взаємодії із сіллю органічної кислоти, такою як цезієва сіль  $\text{R}^5\text{CO}_2\text{Cs}$ , з одержанням сполуки 3-4. У присутності придатного джерела аміаку, такого як ацетат амонію, сполука 3-4 може взаємодіяти з аміаком у придатних умовах, таких як висока температура, з утворенням імідазольного кільця сполуки 3-5. Азот вільного аміну в імідазольному похідному 3-5 може бути підданий подальшій модифікації, такий як взаємодія із сполукою  $\text{X-(Y)}_n\text{-Z}$ , де X являє собою відхідну групу, таку як хлор, бром або йод, таким чином, що утворюється сполука 3-6. Захисна група в сполуці 3-6 може бути видалена за допомогою придатного способу відповідно до природи захисної групи, приводячи до сполуки 3-7. Слід зазначити, що, якщо є функціональні групи, присутні у групі R,  $\text{R}^5$  і  $\text{-(Y)}_n\text{-Z}$ , можуть бути проведені подальші модифікації. Наприклад, група CN може бути гідролізована, з одержанням амідної групи, карбонова кислота може бути перетворена в складний ефір, який, у свою чергу, може бути відновлений до спирту, який, у свою чергу, може бути модифікований надалі. Фахівцevi в даній галузі будуть зрозумілі придатні наступні модифікації.

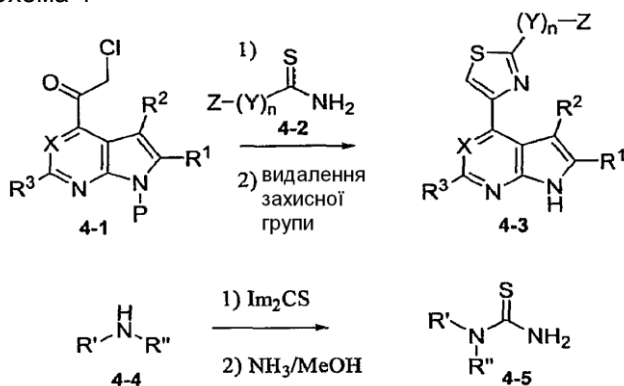
Схема 3



Як показано на схемі 4, тіазолвмісні центральні фрагменти 4-3 можуть бути синтезовані, виходячи з N-захищеного хлорацетильного похідного 4-1, де Р являє собою придатну захисну

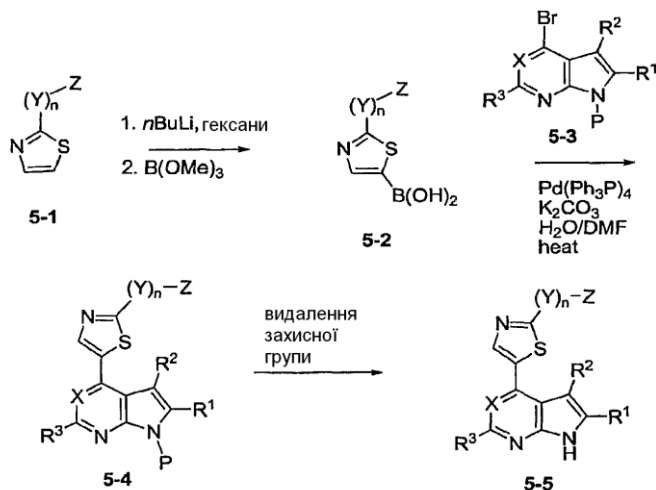
групу аміну, таку як SEM. Сполука 4-1 може реагувати з тіоамідом 4-2 з утворенням тіазольного кільця з подальшим видаленням захисної групи біля амінного атома азоту в пірольовому кільці за допомогою видалення групи Р, з одержанням сполуки 4-3. Різні тіосечовини 4-5 (еквіваленти сполуці 4-2, де  $-(Y)_n-Z$  являє собою  $NR'R''$ ; і  $R'$  і  $R''$  являють собою H, алкіл, арил або тому подібне; або  $R'$  і  $R''$  разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклоалкіл), які можна використовувати для одержання тіазольних сполук 4-3, можуть бути одержані із вторинних амінів 4-4. Вторинний амін 4-4 може взаємодіяти з 1,1'-тіокарбонілдіімідазолом, і одержана проміжна сполука може далі взаємодіяти з аміаком, даючи тіосечовину 4-5.

Схема 4



Як показано на схемі 5, тіазолвмісні центральні фрагменти 5-5 можуть бути синтезовані, виходячи з тіазольної сполуки 5-1. Сполука 5-1 може бути піддана взаємодії з алкілом металу, таким як *n*-бутиллітій, для генерування ароматичного аніона *in situ* за допомогою іонного обміну. Подальше приєднання триметилового ефіру борної кислоти з наступним гідролізом звичайно буде приводити до борної кислоти 5-2. Борна кислота 5-2 може вступати в крос-сполучення за Сузукі з *N*-захищеним 4-бромпіроло[2,3-*b*]піридином або *N*-захищеним 4-бромпіроло[2,3-*b*]піримідином 5-3, де Р являє собою придатну захисну групу аміну, таку як SEM. Захисна група Р у продукті крос-сполучення 5-4 може бути видалена з використанням придатного способу відповідно до природи захисної групи, приводячи до сполуки за винаходом 5-5.

Схема 5



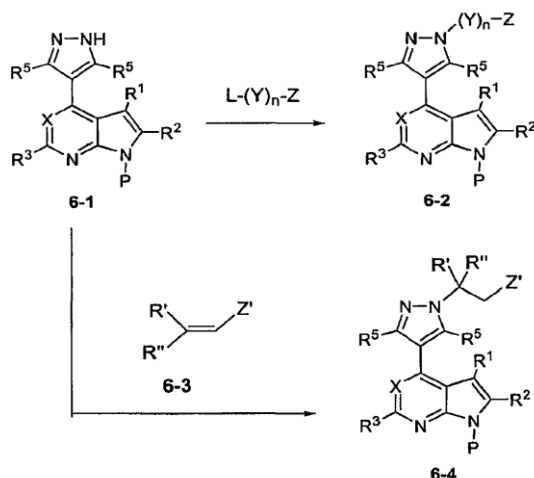
Як показано на схемі 6, піразолвмісні сполуки 6-1 можуть бути додатково модифіковані шляхом заміщення піразольної NH-групи придатними реагентами. Наприклад, сполука 6-1, у якій Р являє собою придатну захисну групу аміну, таку як SEM, може бути піддана взаємодії з  $L-(Y)_n-Z$ , де L являє собою відхідну групу, таку як галоген, трифлат або тому подібні, з одержанням в основних умовах сполуки 6-2. Якщо деякі функціональні групи присутні в групах Y і/або Z, можуть бути проведені подальші модифікації. Наприклад, група CN може бути гідролізована з одержанням амідної групи, карбонова кислота може бути перетворена в складний ефір, який, у свою чергу, може бути відновлений до спирту. Фахівцями в даній галузі будуть зрозумілі придатні подальші модифікації.

Крім того, сполука 6-1 може бути піддана взаємодії з алкеном 6-3 (де  $R'$  і  $R''$  можуть являти собою H, алкіл, циклоалкіл і тому подібні; і  $Z'$  може являти собою електроноакцепторну групу, таку як складноефірна група або CN), приводячи до одержання сполуки 6-4. Крім того, можна провести заміщення алкену 6-3 у альфа-положенні (альфа відносно  $Z'$ ) для утворення

заміщених похідних продукту 6-4 (див., наприклад, приклад 68).

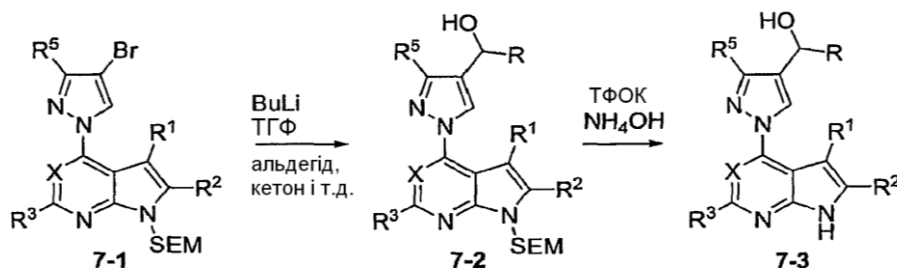
У сполуках 6-2 і 6-4 можуть бути видалені захисні групи з використанням придатних способів відповідно до природи використаної захисної групи, з одержанням з відповідних незахищених еквівалентів.

5 **Схема 6**



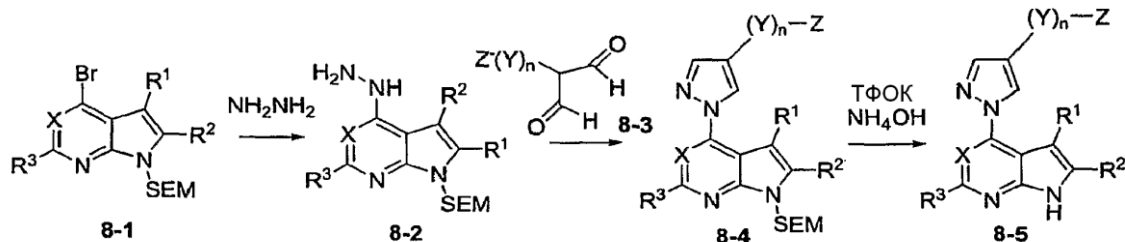
Як показано на схемі 7, бромпіразолвмісні сполуки 7-1 можуть бути далі модифіковані шляхом металювання, такими реагентами, як бутиллітій, і взаємодії з електрофілами, такими як альдегіди, з одержанням спиртовмісних сполук 7-2, в яких може бути видалена захисна група з одержанням сполук за винаходом, які мають формулу 7-3. Фахівцям в даній галузі будуть зрозумілі придатні подальші модифікації, де це є придатним.

**Схема 7**



Як показано на схемі 8, піразолвмісні сполуки 8-4 і 8-5 можуть бути одержані взаємодією N-захищеної бромідної сполуки 8-1 з гідрaziном у придатному розчиннику, такому як N,N-диметилформаїд (ДМФ), з одержанням гідрaziнової проміжної сполуки 8-2. Гідрaziнову проміжну сполуку 8-2 піддають взаємодії з придатним чином заміщеним 1,3-бісальдеїдом, таким як 8-3, з одержанням піразолвмісної сполуки 8-4. Якщо деякі функціональні групи присутні в групах Y і/або Z, можуть бути проведені подальші модифікації. Наприклад, група CN може бути гідролізована з одержанням амідної групи, карбонова кислота може бути перетворена в складний ефір, який, у свою чергу, може бути відновлений до спирту. Фахівцям в даній галузі будуть зрозумілі придатні подальші модифікації.

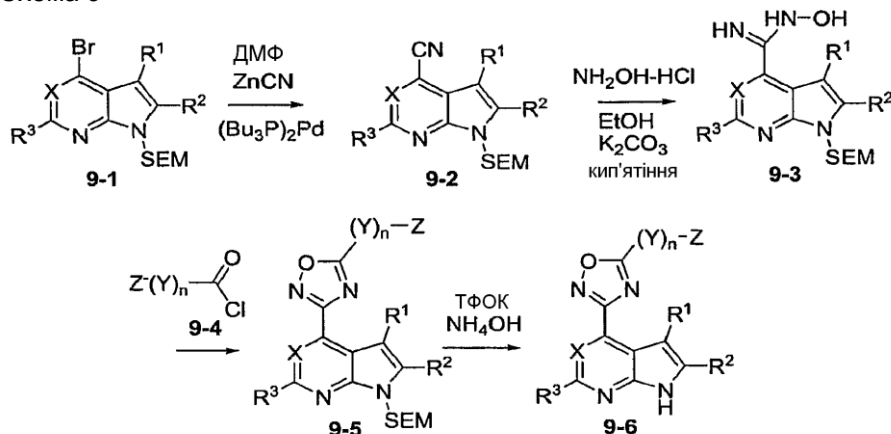
**Схема 8**



Як показано на схемі 9, сполука 1,2,4-оксадіазолу 9-6 може бути одержана з N-захищеної бромідної сполуки 9-1 при обробці її ціанідом цинку в ДМФ у присутності каталізатора, такого як біс(трибутил)паладій, з одержанням N-захищеної ціаносполуки 9-2. N-гідроксикарбоксимідамідна сполука 9-3 може бути одержана шляхом нагрівання N-захищеної ціаносполуки 9-2 з гідрохлоридом гідроксиламіну в придатному розчиннику, такому як етанол, у присутності

основи, такої як карбонат калію, при температурі нижче температури кипіння розчинника. N- захищена сполука 1,2,4-оксадіазолу може бути одержана шляхом обробки N-гідроксикарбоксимідамідної сполуки 9-3 придатним чином заміщеним хлорангідридом кислоти 9-4 у розчиннику, такому як піридин, при температурі, достатній для завершення замикання кільця. Якщо деякі функціональні групи присутні в групах Y і/або Z, можуть бути проведені подальші модифікації. Наприклад, група CN може бути гідролізована з одержанням амідної групи, карбонова кислота може бути перетворена в складний ефір, який, у свою чергу, може бути відновлений до спирту. Фахівцevi в даній галузі будуть зрозумілі придатні подальші модифікації, де це є придатним.

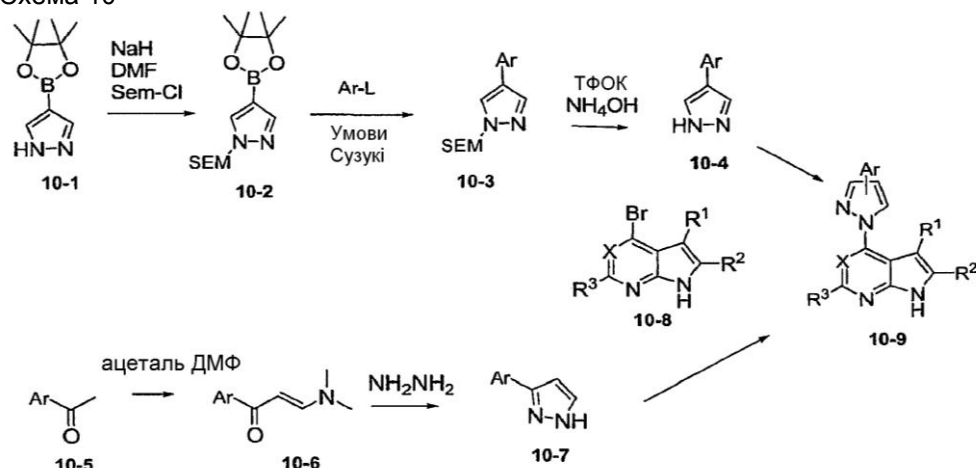
Схема 9



Як показано на схемі 10, 3- і 4-арилпіразолосполуки 10-9 можуть бути одержані шляхом взаємодії відповідної 3-арилпіразолосполуки 10-4 або 4-арилпіразолосполуки 10-7 з придатним чином заміщеною бромідною сполукою 10-8, як описано раніше. 3-Арилпіразольна сполука 10-4 може бути одержана шляхом взаємодії заміщеної придатним чином арильної групи, що містить галоген, такий як бром, або трифлат, з N-захищеною бороновою кислотою або складним ефіром боронової кислоти сполуки піразолу 10-2 в умовах типу умов Сузукі, відомих у літературі. N-захисна група в 10-3 може бути видалена в умовах, описаних раніше й відомих у літературі, для видалення групи, такої як SEM.

4-Арилпіразольні сполуки 10-7 можуть бути одержані шляхом взаємодії придатним чином заміщеної сполуки ацетофенону 10-5 з ацеталем ДМФ при підвищеній температурі, з одержанням диметиламіносполуки 10-6. 4-Арилпіразолосполуки 10-7 можуть бути одержані шляхом обробки диметиламіносполуки 10-6 з гіdraзином у розчиннику, такому як етанол.

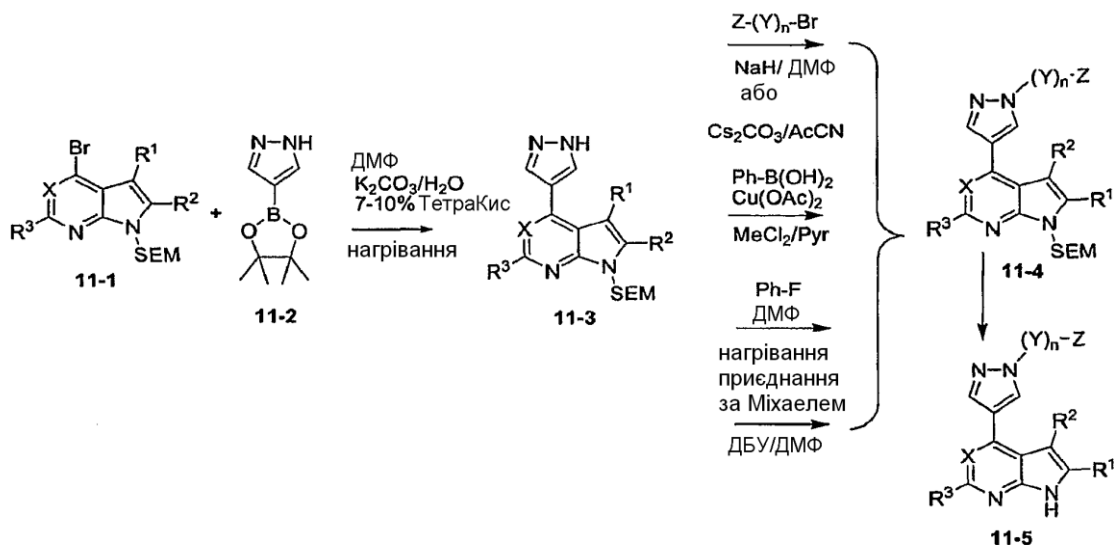
Схема 10



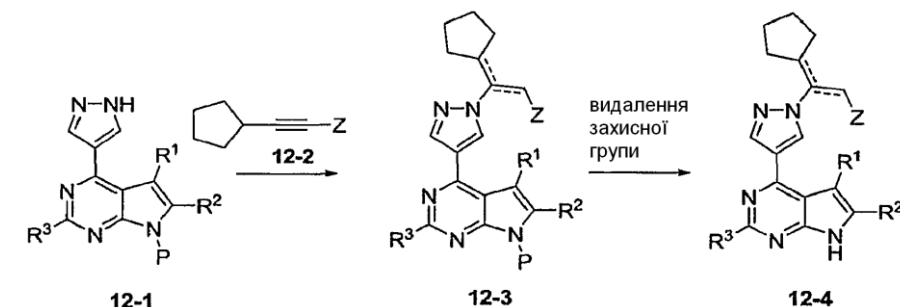
Як показано на схемі 11, заміщена сполука піразолу 11-5 може бути одержана множиною способів, таких як видалення захисної групи, наприклад, SEM, у сполуці 11-4 у раніше описаних умовах. Наприклад, заміщена N-захисна сполука піразолу 11-4 може бути одержана шляхом взаємодії проміжної N-захисної сполуки піразолу 11-3 з придатним чином заміщеним алкілгалогенідом, бензилгалогенідом, алкілсульфонатами, наприклад, мезилатом або тозилатом, або при інших придатних відхідних групах L, у придатному розчиннику, такому як MeCN, ДМФ або тетрагідрофуран (ТГФ), у присутності основи, такої як гідрид натрію або

карбонат цезію. N-арилпіразол 11-4 (де Y є ароматичною групою) може бути одержаний шляхом взаємодії проміжного піразолу 11-3 з придатним чином заміщеною арилбороновою кислотою в розчиннику, такому як дихлорметан (ДХМ), у присутності ацетату міді й піридину. Альтернативно, N-арилпіразол 11-4 (де Y є ароматичною групою) може бути одержаний шляхом взаємодії проміжного піразолу 11-3 з придатним чином заміщеним арилфторидом у розчиннику, такому як ДМФ, при підвищеній температурі. Або заміщені сполуки піразолу 11-4 (де Z являє собою групу, таку як нітрильна або складноефірна, і Y має принаймні два вуглеці) можуть бути одержані шляхом взаємодії проміжного піразолу 11-3 з придатним чином заміщеним акрилатом, акрилонітрилом або іншими акцепторами типу Міхаеля в розчиннику, такому як ДМФ, у присутності основи, такої як 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен (ДБУ) або триетиламін (ТЕА), і при температурі нижче температури кипіння розчинника. Якщо деякі функціональні групи присутні в групах Y і/або Z, можуть бути проведені подальші модифікації. Наприклад, група CN може бути гідролізована з одержанням амідної групи, карбонова кислота може бути перетворена в складний ефір, який, у свою чергу, може бути відновлений до спирту. Фахівцями в даній галузі будуть зрозумілі придатні подальші модифікації, де це є придатним.

Схема 11



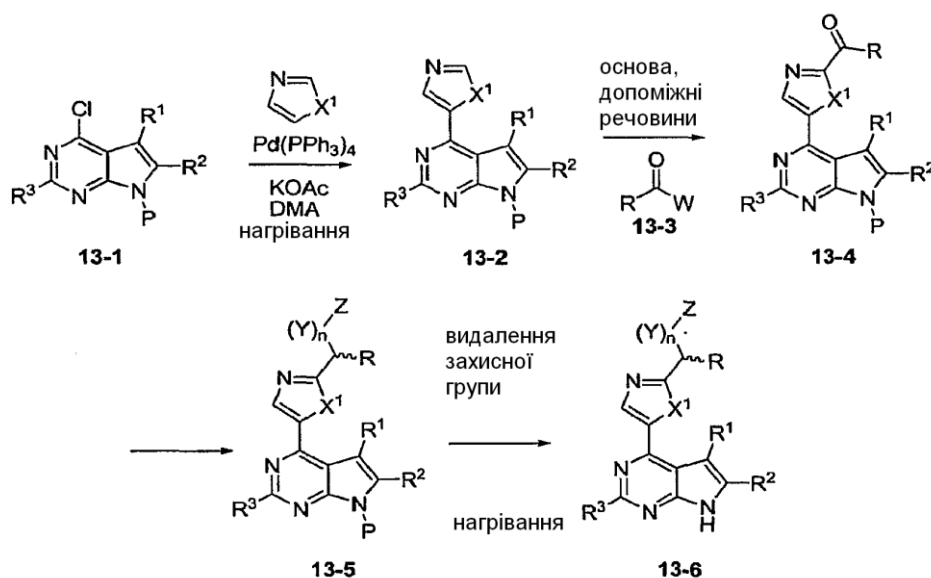
Як показано на схемі 12, піразол 12-1, де Р являє собою придатну захисну групу аміну, таку як SEM, може бути підданий взаємодії з алкінвмісним сполученим акцептором, таким як 12-2, де Z являє собою електроноакцепторну групу (наприклад, -CN), необов'язково в присутності основи (ДБУ або  $K_2CO_3$  і тому подібні) у розчиннику, такому як ДМФ або MeCN, при різній тривалості часу для одержання олефінвмісних аддуктів 12-3. У сполуках, представлених формулою 12-3, може бути видалена захисна група з використанням придатних способів відповідно до природи використаної захисної групи, з одержанням сполук за винаходом 12-4.



Як показано на схемі 13, оксазол- або тіазолвмісні сполуки 13-6 можуть бути одержані, виходячи з N-захисного 4-хлорпіроло[2,3-b]піримідину 13-1, де Р являє собою придатну захисну групу аміну, таку як SEM. Оксазол- або тіазолвмісні продукти формули 13-2 можуть бути одержані каталізованою паладієм конденсацією 13-1 з оксазолом або тіазолом. Сполука 13-2 може бути піддана взаємодії з алкілом металу, таким як н-бутиллітій, для генерування ароматичного аніона *in situ*, до якого можуть бути приєднані при низьких температурах (переважно між  $-78^\circ C$  і  $0^\circ C$ ) похідні карбонових кислот 13-3 (де  $W = N(Me)(OMe)$ , коли  $X=S$ ; і

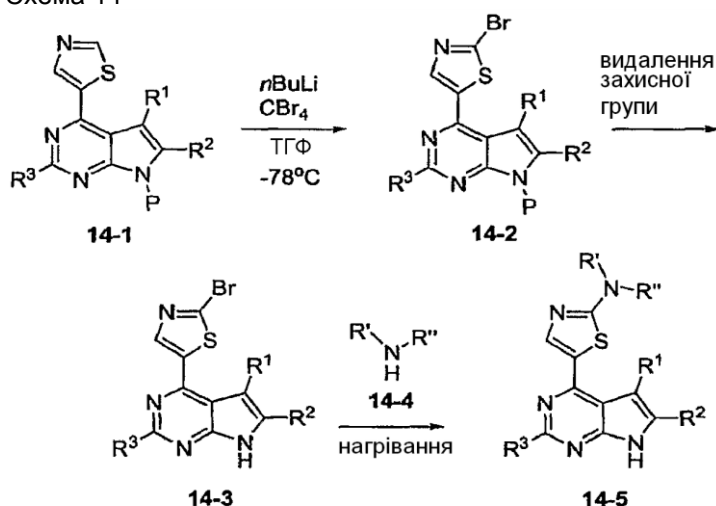
W=Cl, коли X'=O), у присутності інших допоміжних добавок, таких як хлорид цинку або йодид міді(I), коли X'=O, у придатному розчиннику, такому як ТГФ, для утворення множини кетонів 13-4. Кетони 13-4 можуть бути піддані взаємодії з множиною реагентів, таких як діетил(ціанометил)фосфонат або триетилфосфоацетат, у присутності основи, такої як трет-бутоксид калію, з подальшим відновленням (включаючи гідрування або мідь-гібрид каталізоване відновлення), або з реагентами, такими як тозилметилізоціанід, для одержання продуктів формули 13-5, де Z являє собою електроноакцепторну групу, таку як складноефірна або -CN. Якщо деякі функціональні групи присутні в групі R або вони охоплюються Z, можуть бути проведені подальші модифікації, і такі придатні подальші модифікації будуть очевидні для фахівця в даній галузі. У сполуках 13-5, може бути видалена захисна група з використанням придатних способів відповідно до природи використаної захисної групи, з одержанням відповідних незахищених еквівалентів 13-6.

Схема 13



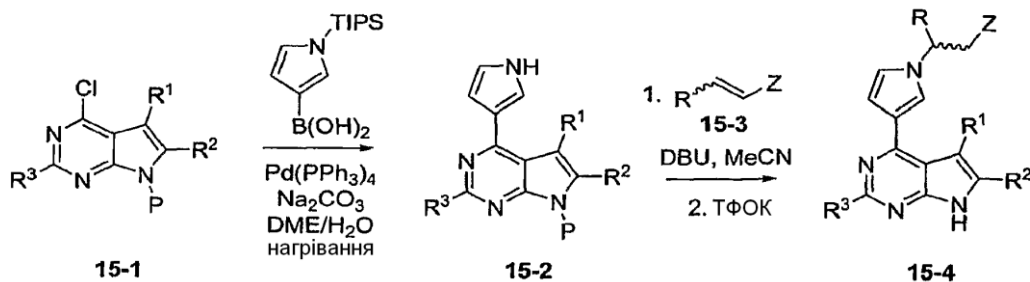
Як показано на схемі 14, амініотіазолвмісні центральні фрагменти 14-5 можуть бути синтезовані, виходячи з тіазолвмісного центрального фрагмента 14-1, де Р являє собою придатну захисну групу аміну, таку як SEM. Сполука 14-1 може бути оброблена алкілом металу, таким як н-бутиллітій, для генерування ароматичного аніона *in situ*, до якого може бути додане придатне джерело електрофільного галогену, таке як чотирибромистий вуглець, з одержанням галогенованого похідного 14-2. Захисна група Р у 14-2 може бути видалена з використанням придатного способу відповідно до природи використаної захисної групи, з одержанням продукту 14-3. Сполука 14-3 може бути піддана взаємодії з амінами 14-4 при підвищеній температурі в придатному розчиннику, такому як ДМФ, з одержанням сполуки за винаходом 14-5.

Схема 14



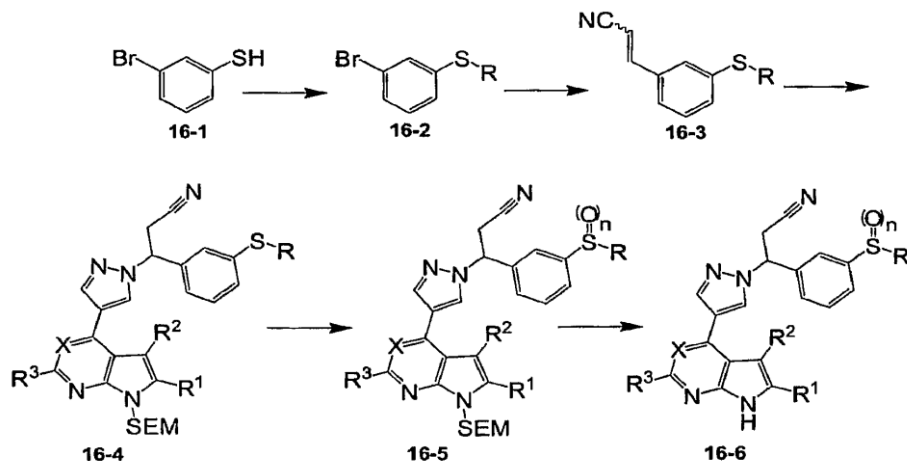
Як показано на схемі 15, пірольмісні центральні фрагменти 15-4 можуть бути синтезовані, виходячи з N-захисненого 4-хлорпіроло[2,3-*b*]піримідину 15-1, де Р являє собою придатну захисну групу аміну, таку як DEM (діетоксиметил). Сполука 15-1 може бути піддана взаємодії з 1-(триізопропілсиліл)пірол-3-бороною кислотою в умовах крос-сполучення за Сузукі, з одержанням одночасно пірольного центрального фрагмента з видаленою захисною групою 15-2. Пірольмісні сполуки 15-2 можуть бути піддані взаємодії з алкенами 15-3, які містять електроноакцепторну групу Z (таку як -CN), у присутності придатної основи (такої як ДБУ) при різних температурах (наприклад, між кімнатною температурою й 40°C), з подальшою *in situ* або окремою стадією видалення захисної групи, яка є придатною для вибраної захисної групи, з одержанням сполук за винаходом 15-4.

Схема 15



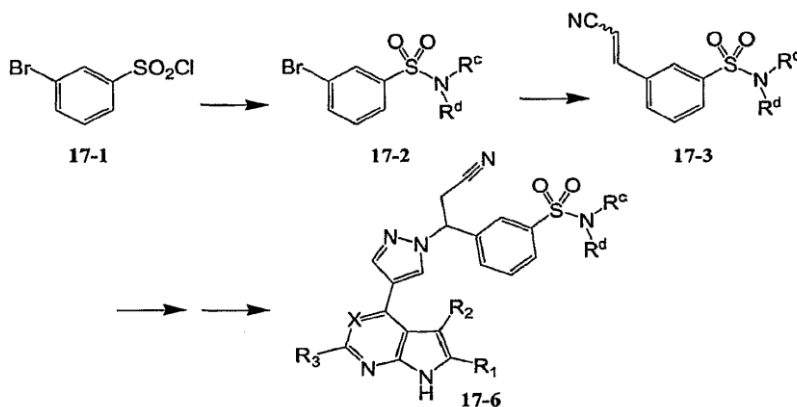
Як показано на схемі 16, заміщена сполука піразолу, яка містить сульфонову або сульфоксидну функціональну групу, як в 16-6, може бути одержана множиною способів, наприклад, виходячи з придатним чином заміщеного бромтіофенільного простого ефіру 16-2. Простий тіоефір 16-2 легко може бути одержаний алкілюванням тіофенолу 16-1 алкілгалогенідом, мезилатом або тому подібним з використанням основи, такої як ДБУ, карбонату калію або гідриду натрію. Цинамілнітрил 16-3 може бути одержаний реакцією Хека або подібним способом, з використанням ацетату паладію й трифенілфосфіну в ДМФ при придатній температурі з використанням акрилонітрилу. SEM-захиснена проміжна сполука 16-4 може бути одержана способами, описаними раніше для здійснення приєднання за Міхаелем піразольного центрального фрагмента до придатним чином заміщеного  $\alpha$ - $\beta$  ненасиченого нітрилу, такого як 16-3. Сульфоксид 16-5, де  $n=1$ , і сульфон 16-5, де  $n=2$ , можуть бути одержані способами, добре відомими в літературі для окислювання простого тіоефіру 16-4, як, наприклад, з використанням *m*-хлорпербензойної кислоти (MCPBA) у ДХМ. Кінцеві сполуки 16-6, де  $n=0, 1$  або  $2$ , можуть бути одержані способами, описаними раніше для видалення захисної групи SEM. Альтернативно, окислювання сірки може бути проведене для сполук 16-2 або 16-3 залежно від сумісності заміщення на схемі синтезу.

Схема 16



Також, як показано на схемі 17, заміщені сполуки піразолу, які містять сульфонамідну функціональну групу, такі як 17-6, можуть бути одержані множиною способів. Наприклад, можна виходити з придатним чином заміщеного бромфенілсульфонілу 17-2, де  $R^c$  і  $R^d$  є придатними замісниками. Сполука 17-2 легко може бути одержана реакцією бромфенілсульфонілу 17-1 і придатним чином заміщеного аміну, такого як анілін або первинний або вторинний амін, у придатному розчиннику, такому як ДХМ, ТГФ або піридин. Цинамілнітрил 17-3 може бути одержаний реакцією Хека або подібним способом, з використанням ацетату паладію й трифенілфосфіну в ДМФ при придатній температурі з використанням акрилонітрилу. Кінцеві сполуки 17-6, у яких  $R^c$  і  $R^d$  є частиною сульфонамідної функціональної групи, можуть бути одержані способами, аналогічними описаним для схеми 16, виходячи із цинамілнітрилу 17-3.

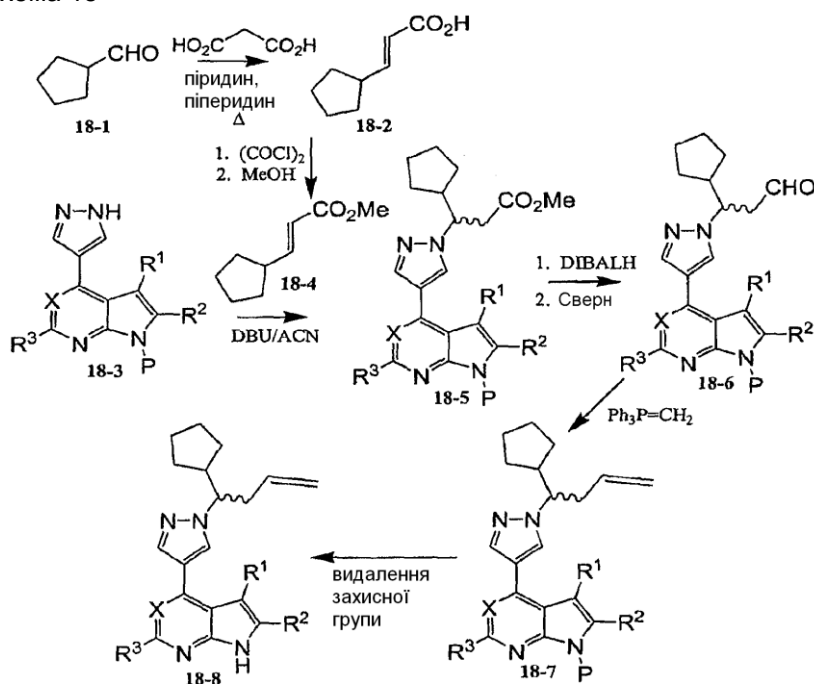
Схема 17



Також, як показано на схемі 18, заміщені сполуки піразолу, які містять альфа-алільну цикlopентилметиленову функціональну групу, такі як 18-8, можуть бути одержані, наприклад, шляхом взаємодії піразолу 18-3, де Р являє собою придатну захисну групу аміну, таку як SEM, і Х являє собою N або С, із цикlopентилакрилатним складним ефіром 18-4 з утворенням складного ефіру 18-5. Складний ефір 18-5 потім може бути відновлений у відповідний альдегід, 18-6, наприклад, за допомогою двостадійного способу, який включає відновлення до спирту й селективне окислювання проміжного спирту в альдегід, наприклад, шляхом окислювання за Сверном. Альдегід 18-6 може бути перетворений у відповідний олефін, 18-7, наприклад, реакцією з реагентом Віттіга. В олефіні 18-7 потім може бути видалена захисна група, як описано раніше, з одержанням сполуки формули 18-7. Проміжна сполука 18-4 може бути одержана, наприклад, як показано на схемі 18, виходячи із цикlopентилальдегіду.

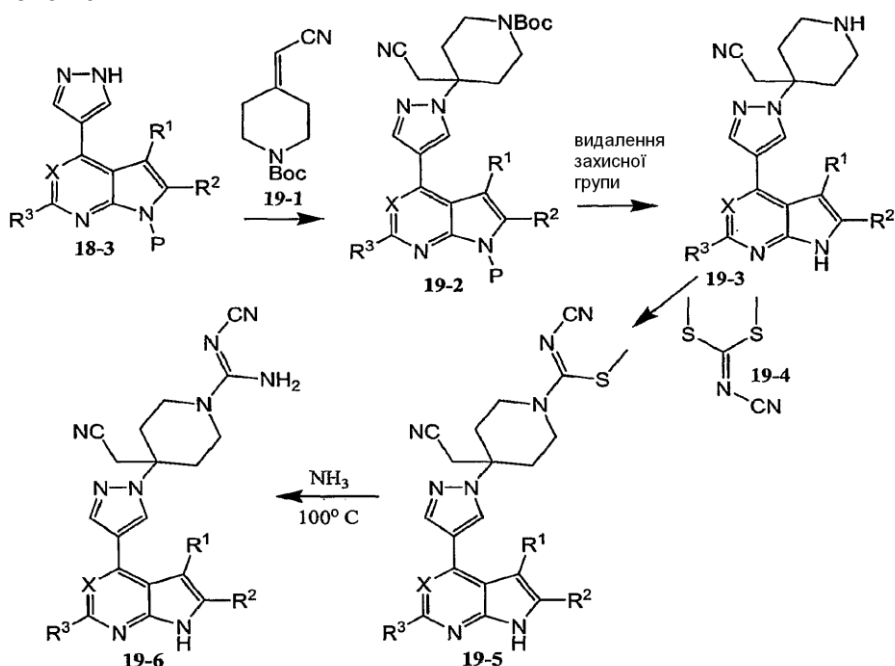


Схема 18



Також, як показано на схемі 19, ціаногуанідинове похідне 19-6 може бути одержане, виходячи із заміщених сполук піразолу, таких як піразол 18-3, де Р являє собою придатну захисну групу, і X являє собою N або С. Сполука 18-3 може, наприклад, бути піддана взаємодії з олефіном 19-1, одержаним реакцією Хорнера-Вудсворта-Еммонса, відповідного Вос- захищеного піперидону в присутності придатного основного каталізатора в придатному розчиннику, утворюючи 19-2. У проміжній сполуці 19-2 видаляють захисну групу з використанням придатної реакції для видалення захисної групи, одержуючи сполуку аміну 19-3, яка потім реагує селективно із ціаноімідокарбонатним реагентом, таким як 19-4, у полярному розчиннику при придатній температурі, наприклад, приблизно  $20^\circ\text{C}$ , даючи ціаноімідокарбамат, такий як 19-5, який потім може бути підданий взаємодії з кожним з множини амінів при підвищеній температурі з одержанням продукту 19-6.

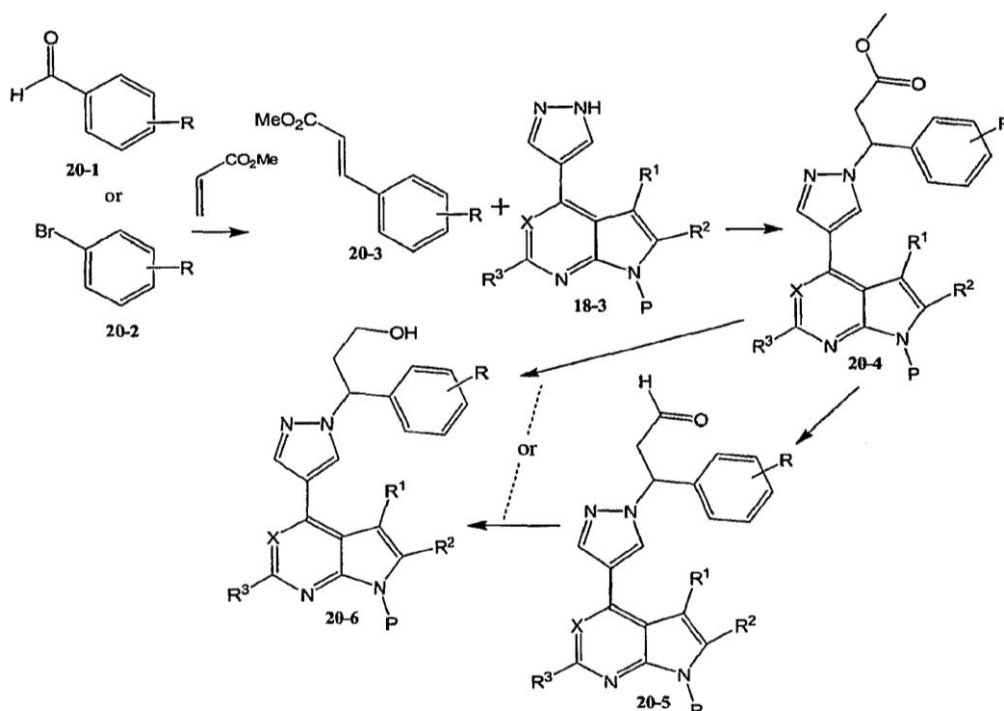
Схема 19



Проміжні сполуки 20-5 і 20-6 можуть бути одержані з використанням множини способів,

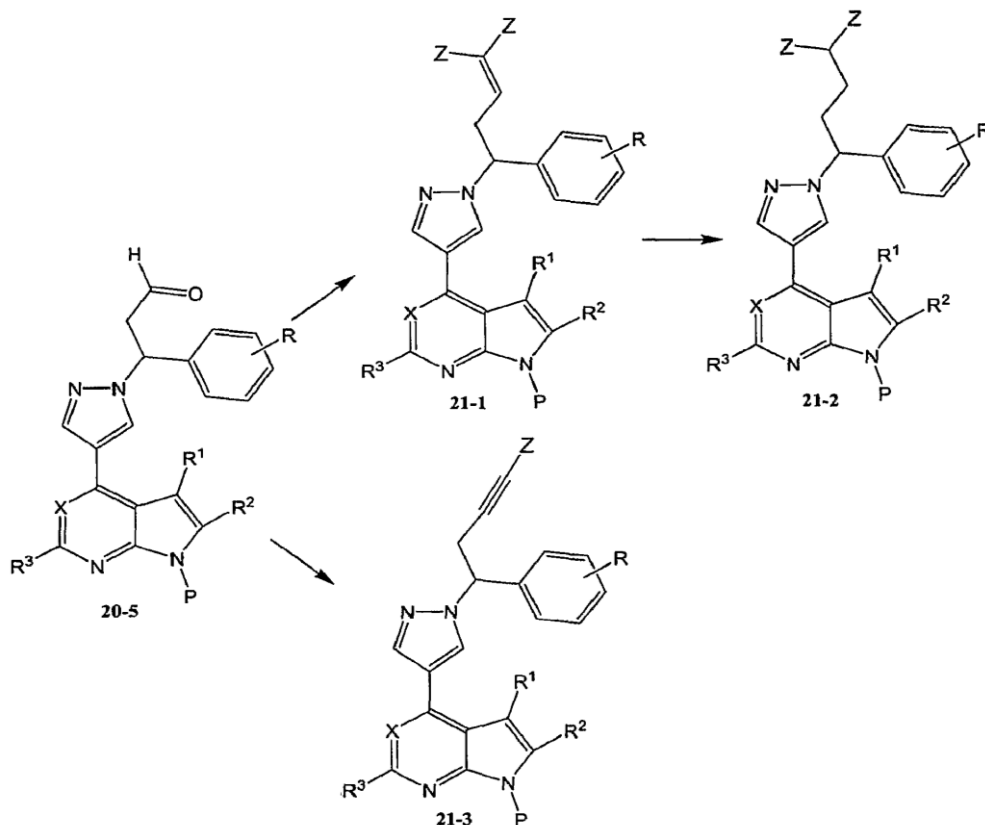
відомих у літературі, наприклад, способами, представленими в загальному вигляді на схемі 20. Проміжна сполука 20-3 може бути одержана реакцією сполуки альдегіду 20-1 з придатним чином заміщеним реагентом Віттіга або реагентами Хорнера-Еммонса з утворенням  $\alpha$ - $\beta$ -незаміщеного складного ефіру 20-3. Альтернативно, 20-3 може бути одержаний реакцією типу реакції Хека придатним чином заміщеного арилброміду 20-2 і акрилового складного ефіру в присутності паладієвого реагенту при підвищеній температурі. Сполука 20-4 може бути одержана способами, описаними раніше для приєднання типу приєднання Міхаеля придатним чином заміщеного піролу 18-3 до  $\alpha$ - $\beta$ -ненасиченого складного ефіру 20-3. Альдегідна сполука 20-5 може бути одержана відновленням складноефірної сполуки 20-4 з використанням реагентів, таких як діізобутилалюмінійгідрид, при низькій температурі, такий як приблизно  $-78^{\circ}\text{C}$ , у придатному розчиннику. Альдегідна сполука 20-5 може бути надалі відновлена у відповідну сполуку спирту 20-6 з використанням реагентів, таких як боргідрид натрію в метанолі. Альтернативно, сполука спирту 20-6 може бути одержана безпосередньо відновленням складного ефіру 20-4 з використанням реагентів, таких як літійалюмінійгідрид, у придатному розчиннику й при придатній температурі.

Схема 20



Сполуки 21-1 і 21-3 можуть бути одержані з використанням множини способів, відомих у літературі, наприклад, способами, представленими в загальному вигляді на схемі 21. Олефінова сполука 21-1 може бути одержана взаємодією альдегіду 20-5 з придатним чином заміщеним реагентом Віттіга або реагентами Хорнера-Еммонса з використанням основи, такої як гідрид натрію або трет-бутоксид калію, у придатному розчиннику, при проведенні при підвищеній температурі. Олефінова сполука 21-1 може бути відновлена до насиченої сполуки 21-2, наприклад, з використанням умов гідрування, добре відомих у літературі, наприклад, гідрування в присутності паладію на вугіллі, в такому розчиннику як метанол. Ацетиленова сполука 21-3 може бути одержана способами, описаними раніше, або реакцією альдегіду 20-5 з реагентом Бестманна-Охіра (E. Quesada et al., Tetrahedron, 62 (2006) 6673-6680), як описано в літературі. Альтернативно, сполука спирту 20-6 на схемі 20 може бути окислена в альдегід 20-5 з використанням способів, добре відомих у літературі, наприклад, в умовах окислювання Сверна, з наступною реакцією з реагентом Бестманна-Охіра, де дана послідовність реакцій може бути проведена у вигляді "one-pot" двостадійної реакційної послідовності або у вигляді двох окремих стадій реакції.

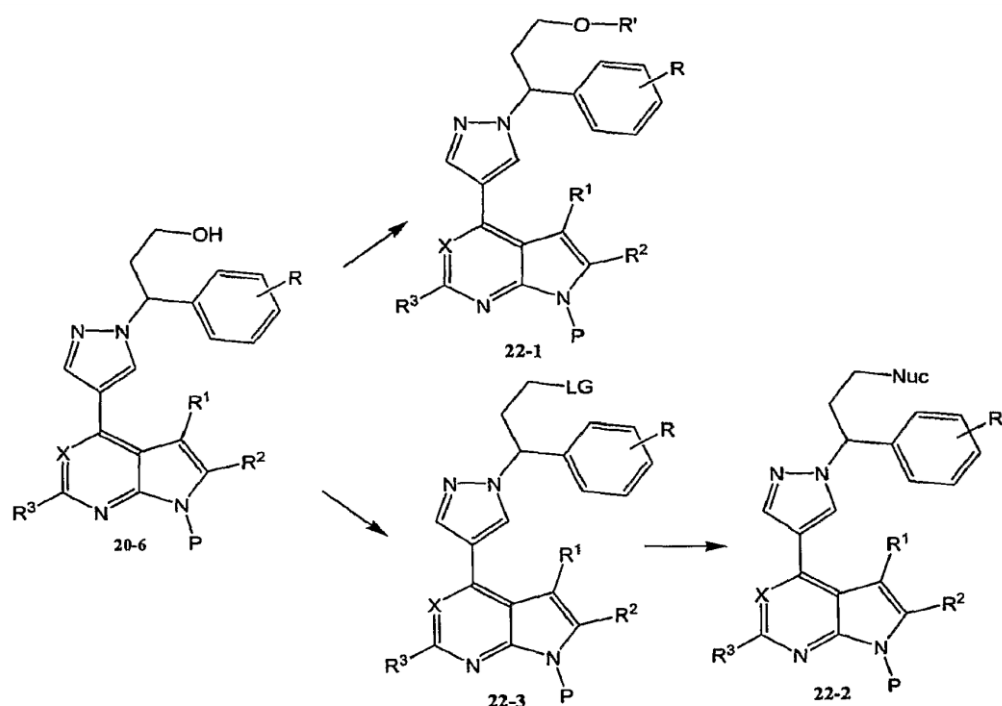
Схема 21



Сполуки 22-1 і 22-3 можуть бути одержані з використанням множини способів, відомих у літературі, наприклад, способами, представленими в загальному вигляді на схемі 22.

- 5 Кисеньзаміщена сполука 22-1 може бути одержана, наприклад, взаємодією з придатним чином заміщеним спиртом 20-6 (на схемі 20), де Х являє собою N або С, і Р являє собою захисну групу, з основою, такою як гідрид натрію, і придатним агентом, таким як алкілйодид, карбонат або ізоціанат, проведеною у придатному розчиннику й при придатній температурі. Альтернативно, спиртова група в сполуці 20-6 може бути перетворена у відхідну групу LG, як у
- 10 сполуці 22-2, де відхідна група може являти собою бромід або мезилат. Сполука 22-2 служить субстратом для подальшої реакції з нуклеофілом, таким як, наприклад, етоксид натрію (Nuc = етокси).

Схема 22



Слід зазначити, що на всіх описаних схемах, якщо функціональні групи присутні в одній із груп замісників, такий як Y, Z, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> і т. д., можуть бути проведені подальші модифікації, якщо це є придатним і бажаним. Наприклад, група CN може бути гідролізована з одержанням амідної групи, карбонова кислота може бути перетворена в складний ефір, який у свою чергу може бути відновлений до спирту. В іншому прикладі ОН-група може бути перетворена в кращу відхідну групу, таку як мезилат, яка, у свою чергу, є придатною для нуклеофільного заміщення, наприклад, групою CN. Такі подальші модифікації будуть очевидні для фахівця в даній галузі.

#### Методи

Сполуки за винаходом можуть модулювати активність однієї або декількох Янус-кіназ (JAK). Мається на увазі, що термін "модулювати" означає здатність збільшувати або зменшувати активність одного або декількох членів JAK сімейства кіназ. Відповідно, сполуки за винаходом можна використовувати в способах модулювання JAK за допомогою контактування JAK з однією або декількома описаними тут сполуками або композиціями. У деяких варіантах здійснення, сполуки за винаходом можуть діяти як інгібітори однієї або декількох JAK. У деяких варіантах здійснення, сполуки за винаходом можуть діяти, стимулюючи активність однієї або декількох JAK. У наступних варіантах здійснення, сполуки за винаходом можна використовувати для модулювання активності JAK у індивідуума, який потребує модулювання рецептора, шляхом введення модулюючої кількості сполуки формули Ia, Ib або Ic.

Кінази JAK, з якими зв'язуються й/або які модулюють дані сполуки, включають будь-який член сімейства JAK. У деяких варіантах здійснення, JAK являє собою JAK1, JAK2, JAK3 або TYK2. У деяких варіантах здійснення, JAK являє собою JAK1 або JAK2. У деяких варіантах здійснення, JAK являє собою JAK2. У деяких варіантах здійснення, JAK являє собою JAK3.

Сполуки за винаходом можуть бути селективними. Під терміном "селективний" мається на увазі, що сполука зв'язується або інгібує JAK з більшою афінністю або ефективністю, відповідно, у порівнянні із принаймні однією іншою JAK. У деяких варіантах здійснення, сполуки за винаходом є селективними інгібіторами JAK1 або JAK2 у порівнянні з JAK3 і/або TYK2. У деяких варіантах здійснення, сполуки за винаходом є селективними інгібіторами JAK2 (наприклад, відносно JAK1, JAK3 і TYK2). Без зв'язку з якою-небудь теорією, оскільки інгібітори JAK3 можуть приводити до імунопригнічувальної дії, сполука, яка є селективною відносно JAK2 у порівнянні з JAK3 і яка використовується для лікування раку (такого як, наприклад, множинна мієлома), може давати додаткову перевагу як така, що має меншу імунопригнічувальну побічну дію. Селективність може бути принаймні приблизно 5-кратною, 10-кратною, принаймні приблизно 20-кратною, принаймні приблизно 50-кратною, принаймні приблизно 100-кратною, принаймні приблизно 200-кратною, принаймні приблизно 500-кратною або принаймні приблизно 1000-кратною. Селективність може бути виміряна способами, які є рутинними для даної галузі.

У деяких варіантах здійснення, селективність може бути протестована для K<sub>m</sub> кожного ферменту. У деяких варіантах здійснення, селективність сполук за винаходом відносно JAK2 у порівнянні з JAK3 може бути визначена за допомогою клітинної концентрації АТФ.

Інший аспект даного винаходу охоплює способи лікування JAK-пов'язаного захворювання або порушення у індивідуума (наприклад, пацієнта) шляхом введення індивідууму, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості або дози сполуки за даним винаходом або її фармацевтичної композиції. JAK-пов'язане захворювання може включати будь-яке захворювання, порушення або стан, що безпосередньо або побічно пов'язані з експресією або активністю JAK, включаючи надекспресію й/або аномальні рівні активності. JAK-пов'язане захворювання також може включати будь-яке захворювання, порушення або стан, що можуть бути відвернені, зменшені або виліковані шляхом модулювання активності JAK.

Приклади JAK-пов'язаних захворювань включають захворювання імунної системи, включаючи, наприклад, відторгнення органа-трансплантата (наприклад, відторгнення алотрансплантата або хвороба трансплантат-проти-хазяїна).

Наступні приклади JAK-пов'язаних захворювань включають аутоімунні захворювання, такі як розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, ювенільний артрит, діабет типу I, вовчак, псоріаз, запальне захворювання кишечника, виразковий коліт, хвороба Крона, бульбоспінальний параліч, імуноглобулінові невропатії, аутоімунні порушення щитовидної залози й тому подібні. У деяких варіантах здійснення, аутоімунне захворювання являє собою аутоімунне бульозне шкірне захворювання, таке як звичайна пухирчатка (ЗП) або бульозний пемфігоїд (БП).

Наступні приклади JAK-пов'язаних захворювань включають алергійні стани, такі як астма, харчові алергії, atopічний дерматит і риніт. Інші приклади JAK-пов'язаних захворювань включають вірусні захворювання, такі як вірус Епштейна-Барр (EBV), гепатит В, гепатит С, HIV, HTLV 1, вірус Варицелла-Зостера (VZV) і вірус папіломи людини (HPV).

Додаткові приклади JAK-пов'язаних захворювань або станів включають шкірні захворювання, такі як псоріаз (наприклад, псоріаз звичайний), atopічний дерматит, шкірна висипка, подразнення шкіри, підвищена алергійна реакція шкіри (наприклад, контактний дерматит або алергійний контактний дерматит). Наприклад, деякі речовини, включаючи деякі фармацевтичні препарати, при зовнішньому нанесенні можуть викликати шкірну реакцію. У деяких варіантах здійснення, спільне введення або послідовне введення принаймні одного інгібітору JAK за винаходом разом з агентом, який викликає небажану алергійну реакцію, може бути корисним при лікуванні таких небажаних алергійних реакцій або дерматитів. У деяких варіантах здійснення, шкірне порушення піддають лікуванню шляхом зовнішнього застосування принаймні одного інгібітору JAK за винаходом.

У наступних варіантах здійснення JAK-пов'язане захворювання являє собою рак, включаючи характеризований твердими пухлинами (наприклад, рак передміхурової залози, рак нирки, рак печінки, рак підшлункової залози, рак шлунка, рак молочної залози, рак легень, рак голови й шиї, рак щитовидної залози, гліобластома, саркома Капоши, хвороба Кастельмана, меланома й т. д.), гематологічні види раку (наприклад, лімфома, лейкемія, така як гостра лімфобластозна лейкемія або множинна мієлома) і рак шкіри, такий як шкірна Т-клітинна лімфома (CTCL) і шкірна В-клітинна лімфома. Приклади шкірних Т-клітинних лімфом включають синдром Сезарія й грибоподібний мікоз.

JAK-пов'язані захворювання можуть додатково включати ті, які характеризуються експресією мутантної JAK2, що мають принаймні одну мутацію в псевдокіназному домені (наприклад, AK2V617F).

JAK-пов'язані захворювання можуть додатково включати мієлопроліферативні порушення (MPDs), такі як хвороба Вакеса-Ослера (PV), ідіопатична тромбоцитопенія (ET), мієлоїдна метаплазія з мієлофіброзом (MMM), хронічна мієлогенна лейкемія (CML), хронічна мієломоноцитна лейкемія (CMML), гіпереозинофільний синдром (HES) або системне захворювання тучних клітин (SMCD) і тому подібні.

Інші JAK-пов'язані захворювання включають запалення й запальні захворювання. Приклади запальних захворювань включають захворювання очей (наприклад, запалення райдужної оболонки ока, увеїт, склерит, кон'юнктивіт або родинне захворювання), запальні захворювання дихальних шляхів (наприклад, верхніх дихальних шляхів, включаючи ніс і носові пазухи, такі як риніт або синусит, або нижніх дихальних шляхів, включаючи бронхіт, хронічне обструктивне захворювання легень і тому подібні), запальну міопатію, таку як міокардит, і інші запальні захворювання.

Описані тут інгібітори JAK крім того можна використовувати для лікування ішемічних реперфузійних ушкоджень або захворювання або стану, що належить до запального ішемічного випадку, такого як інсульт або зупинка серця. Описані тут інгібітори JAK крім того можна

використовувати для лікування анорексії, кахексії або стомлюваності, такої як виникаюча при раку або пов'язана з ним. Описані тут інгібітори JAK крім того можна використовувати для лікування рестенозу, склеродермії або фіброзу. Описані тут інгібітори JAK крім того можна використовувати для лікування станів, пов'язаних з гіпоксією або астрогліомою, таких як

5 діабетична ретинопатія, рак або нейродегенерація. Див., 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.

Для використання в даному описі, термін "контактування" належить до спільної появи зазначених фрагментів у системі *in vitro* або в системі *in vivo*. Наприклад, "контактування" JAK із сполукою за винаходом включає введення сполуки за даним винаходом індивідууму або

10 пацієнту, такому як людина, що має JAK, а також, наприклад, введення сполуки за винаходом в зразок, що містить клітинний або очищений препарат, який містить JAK.

Для використання в даному описі, термін "індивідуум" або "пацієнт", використовувани взаємозамінно, належать до будь-якої тварини, включаючи ссавців, переважно, до мишей, щурів, інших гризунів, кроликів, собак, кішок, свиней, великої рогатої худоби, вівця, коней або приматів, і, найбільше переважно, до людини.

15

Для використання в даному описі, вираз "терапевтично ефективна кількість" належить до кількості активної сполуки або фармацевтичного агента, яка викликає біологічну або медичну відповідну реакцію тканини, системи, тварини, індивідуума або людини, що розглядається дослідником ветеринаром, лікуючим доктором або іншим клініцистом, що включає одне або декілька з наступного:

20

(1) профілактику захворювання, наприклад, попередження захворювання, стану або порушення у індивідуума, який може бути схильний до захворювання, стану або порушення, але який ще не зазнав або в якого ще не проявляється патологія або симптоматика захворювання;

25

(2) пригнічення захворювання, наприклад, пригнічення захворювання, стану або порушення у індивідуума, який зазнав або в якого проявляється патологія або симптоматика захворювання, стану або порушення (тобто зупинення подальшого розвитку патології й/або симптоматики); і

(3) полегшення перебігу захворювання; наприклад, полегшення перебігу захворювання, стану або порушення у індивідуума, який зазнав або в якого проявляється патологія або симптоматика захворювання, стану або порушення (тобто зворотний напрям патології й і/або симптоматики).

30

Комбінована терапія

Один або кілька додаткових фармацевтичних агентів, таких як, наприклад, хіміотерапевтичні препарати, протизапальні агенти, стероїди, імуносупресанти, а також інгібітори Bcr-Ab1, Flt-3, RAF і FAK кіназ, такі як описані в WO 2006/056399, або інші агенти можуть використовуватися в сполученні із сполуками за даним винаходом для лікування JAK-пов'язаних захворювань, порушень або станів. Один або кілька додаткових фармацевтичних агентів можна вводити пацієнту одночасно або послідовно.

35

Приклади хіміотерапевтичних агентів включають протеосомні інгібітори (наприклад, бортезомід), талідомід, ревлімід, і Днк-пошкоджуючі агенти, такі як мелфалан, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрисдин, етопозид, кармустин і тому подібні.

40

Приклади стероїдів включають кортикостероїди, такі як дексаметазон або преднізон.

Приклади інгібіторів Bcr-Ab1 включають сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі загального виду й різновидів, описані в патенті США 5521184, WO 04/005281, EP 2005/009967, EP 2005/010408 і патенті США сір. № 60/578491.

45

Приклади придатних інгібіторів Flt-3 включають сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі, такі як описані в WO 03/037347, WO 03/099771 і WO 04/046120.

Приклади придатних інгібіторів RAF включають сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі, такі як описані в WO 00/09495 і WO 05/028444.

50

Приклади придатних інгібіторів FAK включають сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі, такі як описані в WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 і WO 01/014402.

У деяких варіантах здійснення, інгібітори JAK за винаходом можна використовувати в сполученні з хіміотерапією при лікуванні раку, такого як множинна мієлома, і вони можуть поліпшити реакцію у відповідь на лікування в порівнянні з реакцією у відповідь на сам по собі хіміотерапевтичний агент, без ексцеребрації його токсичної дії. Приклади додаткових фармацевтичних агентів, використовуваних при лікуванні множинної мієломи, наприклад, можуть включати, без обмеження, мелфалан, мелфалан плюс преднізон [MP], доксорубіцин, дексаметазон і Велкад (бортезоміб). Інші додаткові агенти, використовувани для лікування множинної мієломи, включають інгібітори Bcr-Abl, Flt-3, RAF і FAK кінази. Адитивна або

55

60

синергічна дія є бажаним результатом комбінування інгібітору JAK за даним винаходом з додатковим агентом. Крім того, резистентність клітин множинної мієломи до агентів, таких як дексаметазон, може бути оборотною при лікуванні з використанням інгібітору JAK за даним винаходом. Дані агенти можна комбінувати разом з даними сполуками у вигляді єдиної або постійної препаративної форми або агенти можна вводити одночасно або послідовно у вигляді окремих препаративних лікарських форм.

У деяких варіантах здійснення, кортикостероїд, такий як дексаметазон, вводять пацієнту в сполученні принаймні з одним інгібітором JAK, де дексаметазон вводять періодично на пролежність постійному введенню.

У деяких наступних варіантах здійснення, комбінації одного або декількох інгібіторів JAK за винаходом з іншими терапевтичними агентами можна вводити пацієнту до, під час і/або після трансплантації кісткового мозку або стовбурових клітин.

Фармацевтичні препарати й дозовані лікарські форми

При використанні як лікарські засоби сполуки за винаходом можна застосовувати у вигляді фармацевтичних композицій. Дані композиції можуть бути одержані способом, добре відомим в галузі фармацевтики, і їх можна вводити за допомогою множини шляхів введення залежно від того, потрібне місцеве або системне лікування, й від області, яка піддається лікуванню. Введення може бути зовнішнім (включаючи черезшкірне, епідермічне, офтальмологічне й через слизову оболонку, включаючи внутрішньоназальну, піхвову й ректальну доставку лікарського засобу), легеневим (наприклад, шляхом інгаляції або інсуфляції порошків або аерозолів, включаючи використання небулайзера; внутрішньотрахеальне або внутрішньоназальне), пероральним або парентеральним. Парентеральне введення включає внутрішньовенну, внутрішньоартеріальну, підшкірну, внутрішньочеревинну, внутрішньом'язову ін'єкцію або вливання; або внутрішньочерепне, наприклад, інтратекальне або інтравентрикулярне, введення. Парентеральне введення може бути у вигляді єдиної болюсної дози, або може неперервно подаватися перфузійним насосом. Фармацевтичні композиції й препарати для зовнішнього застосування можуть включати черезшкірні пластири, мазі, лосьйони, креми, гелі, супозиторії, спреї, рідини й порошки. Звичайні фармацевтичні носії, водні, порошкоподібні або масляні основи, загусники і подібне можуть виявитися необхідними або бажаними. Також можна використовувати покриті шаром презервативи, рукавички тощо.

Даний винахід також включає фармацевтичні композиції, які містять як активний інгредієнт одну або декілька сполук за винаходом в сполученні з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями (ексципієнтами). При одержанні композицій за винаходом активний інгредієнт звичайно змішують із ексципієнтом, розбавляють за допомогою ексципієнта або поміщують у такий носій у вигляді, наприклад, капсули, саше, паперу або іншого контейнера. Коли ексципієнт виступає як розріджувач, він може бути твердою, напіврідкою або рідкою речовиною, що служить як транспортний засіб, носій або середовище для активного інгредієнта. Таким чином, композиції можуть бути у вигляді таблеток, пігулок, порошків, пастилок, саше, облаток, еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (у твердому вигляді або в рідкому середовищі), мазей, що містять, наприклад, до 10% по вазі активної сполуки, м'яких або твердих желатинових капсул, супозиторіїв, стерильних розчинів для ін'єкцій і стерильних упакованих порошків.

При одержанні препарату, активна сполука може бути подрібнена для одержання частинок придатного розміру перед об'єднанням з іншими інгредієнтами. Якщо активна сполука є по суті нерозчинною, вона може бути подрібнена до розміру частинок менше 200 меш. Якщо активна сполука є по суті водорозчинною, розмір частинок може бути відрегульований шляхом подрібнення, для одержання по суті рівномірного розподілу в препараті, наприклад, приблизно до 40 меш.

Деякі приклади придатних ексципієнтів включають лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбіт, маніт, крохмалі, арабійську камедь, фосфат кальцію, альгінати, трагакантову камедь, желатин, силікат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, целюлозу, воду, сироп і метилцелюлозу. Препарати можуть додатково включати: лубриканти, такі як тальк, стеарат магнію й мінеральне масло; змочувальні агенти; емульгуючі й суспендуєчі агенти; консерванти, такі як метил- і пропілгідроксибензоати; підсолоджувачі й ароматизатори. Композиції за винаходом можуть бути складені таким чином, щоб забезпечувати швидке, тривале або уповільнене вивільнення активного інгредієнта після введення пацієнту, за допомогою способів, відомих у даній галузі.

Композиції можуть бути одержані у вигляді одиничних дозованих лікарських форм, де кожна доза буде містити від приблизно 5 до приблизно 1000 мг (1 г), більш прийнятно приблизно від 100 до приблизно 500 мг активного інгредієнта. Термін "одинична дозована лікарська форма"

належить до фізично дискретних одиниць, придатних як одиничні дози для людей і інших ссавців, при цьому кожна одиниця містить попередньо визначену кількість активної речовини, розрахованої для надання бажаної терапевтичної дії, у сполученні з придатним фармацевтичним ексципієнтом.

5 Активна сполука може бути ефективною у широкому діапазоні дозування, і звичайно її вводять у фармацевтично ефективній кількості. Варто розуміти, що кількість сполуки, що вводиться, фактично буде визначатися лікарем згідно зі значимими обставинами, включаючи стан, що піддається лікуванню, вибраний шлях введення, сполуку, що реально вводиться, вік, вагу й реакцію у відповідь індивідуального пацієнта, тяжкість симптомів у пацієнта тощо.

10 Для одержання твердих композицій, таких як таблетки, головний активний інгредієнт змішують із фармацевтичним ексципієнтом з одержанням твердої передрецептурної композиції, що містить гомогенну суміш сполуки за даним винаходом. Коли дані передрецептурні композиції згадуються як гомогенні, активний інгредієнт звичайно рівномірно диспергують у композиції таким чином, щоб композиція могла бути розділена на однаково ефективні одиничні дозовані лікарські форми, такі як таблетки, пігулки й капсули. Дану передрецептурну композицію потім розділяють на одиничні дозовані лікарські форми вищевказаного типу, що містять від, наприклад, приблизно 0,1 до приблизно 1000 мг активного інгредієнта за даним винаходом.

Таблетки або пігулки за даним винаходом можуть бути покриті оболонкою або складені іншим чином для одержання дозованої лікарської форми, яка дає перевагу тривалої дії. 20 Наприклад, таблетка або пігулка може включати компонент внутрішньої дози й компонент зовнішньої дози, де останній має вигляд конверта для першого. Два компоненти можуть бути розділені розчинним в кишечнику шаром, який служить для протидії руйнуванню в шлунку й дає можливість внутрішньому компоненту проходити у дванадцятипалу кишку або сповільнювати своє вивільнення. Для таких розчинних у кишечнику шарів можна використовувати множини матеріалів, включаючи ряд полімерних кислот і сумішей полімерних кислот з такими матеріалами як шелак, цетиловий спирт і ацетат целюлози. 25

Рідкі форми, у які сполуки й композиції за даним винаходом можуть бути введені для перорального введення або введення шляхом ін'єкції, включають водні розчини, придатним чином ароматизовані сиропи, водні або масляні суспензії й ароматизовані емульсії з харчовими оліями, такими як бавовняна олія, кунжутна олія, кокосова олія або арахісова олія, а також еліксири й аналогічні фармацевтичні носії. 30

Композиції для інгаляції або інсуфляції включають розчини й суспензії у фармацевтично прийнятних водних або органічних розчинниках або їхніх сумішах і порошки. Рідкі або тверді композиції можуть містити фармацевтично прийнятні ексципієнти, як описано вище. У деяких варіантах здійснення, композиції вводять через рот або носовий дихальний шлях для місцевої або системної дії. Композиції в металевому контейнері можна розпилювати за допомогою інертних газів. Розпилювані розчини можна вдихати безпосередньо із розпилювального пристрою або розпилювальний пристрій може бути приєднаний до маски для обличчя або дихальної машини зі змінним позитивним тиском. Розчини, суспензії або порошкоподібні композиції можна вводити перорально або назально із пристроїв, які доставляють препарат придатним чином. 40

Кількість сполуки або композиції, що вводиться пацієнту, буде змінюватися залежно від того, що вводиться, мети введення, такої як профілактика або терапія, стану пацієнта, способу введення й тому подібного. У терапевтичних застосуваннях композиції можна вводити пацієнту, який вже страждає на захворювання, у кількості, достатній для лікування або принаймні часткового припинення симптомів захворювання і його ускладнень. Ефективні дози будуть залежати від хворобливого стану, що піддається лікуванню, а також від точки зору лікаря залежно від факторів, таких як тяжкість захворювання, вік, вага й загальний стан пацієнта й тому подібного. 45

Композиції, що вводяться пацієнту, можуть бути описаними вище композиціями. Дані композиції можуть бути стерилізовані звичайними методами стерилізації або вони можуть бути стерилізовані фільтруванням. Водні розчини можуть бути упаковані для застосування в тому вигляді, у якому вони знаходяться, або ліофілізовані, і ліофілізовані препарати об'єднують зі стерильним водним носієм перед застосуванням. рН препаратів сполук звичайно буде становити між 3 і 11, більш переважно від 5 до 9 і найбільше переважно від 7 до 8. Варто розуміти, що застосування деяких з вищезгаданих ексципієнтів, носіїв або стабілізаторів буде приводити до утворення фармацевтичних солей. 50

Терапевтичне дозування сполук за даним винаходом може змінюватися згідно, наприклад, з конкретним застосуванням, для якого проводиться лікування, способом введення сполуки, здоров'ям і загальним станом пацієнта й точкою зору лікаря. Частка або концентрація сполуки 60



за винаходом у фармацевтичній композиції може змінюватися залежно від ряду факторів, включаючи дозування, хімічні характеристики (наприклад, гідрофобність) і шлях введення. Наприклад, сполуки за винаходом можуть бути забезпечені у водному фізіологічному буферному розчині, що містить приблизно від 0,1 до приблизно 10% ваг./об. сполуки для парентерального введення. Деякі типові інтервали дозування становлять від приблизно 1 мкг/кг до приблизно 1 г/кг ваги тіла на добу. У деяких варіантах здійснення, діапазон дозування становить від приблизно 0,011 мг/кг до приблизно 100 мг/кг ваги тіла на добу. Дозування ймовірно буде залежати від таких змінних як тип і ступінь прогресування захворювання або порушення, загальний стан здоров'я конкретного пацієнта й від відносної біологічної ефективності вибраної сполуки, рецептури, ексципієнта й шляху введення. Ефективні дози можуть бути екстрапольовані із кривих доза-відповідь у тест-системах *in vitro* або на тваринних моделях.

Композиції за винаходом можуть додатково включати один або декілька додаткових фармацевтичних агентів, таких як хіміотерапевтичний агент, стероїд, протизапальна сполука або імуносупресор, приклади яких перераховані вище в даному описі.

Мічені сполуки й методи аналізу

Інший аспект даного винаходу належить до мічених сполук за винаходом (радіоактивно мічених, флуоресцентно мічених і т. д.), які могли б бути корисними не тільки в способах візуалізації, але також і в аналізах, як *in vitro*, так і *in vivo*, для локалізації й кількісної оцінки JAK у зразках тканин, включаючи тканини людини, і для ідентифікації лігандів JAK шляхом інгібування зв'язування міченої сполуки. Відповідно, даний винахід включає аналізи JAK, які містять такі мічені сполуки.

Даний винахід додатково включає ізотопномічені сполуки за винаходом. "Ізотопно" або "радіоактивно" міченою сполукою є сполука за винаходом, у якій один або декілька атомів замінені або заміщені на атом, що має атомну масу або масове число, відмінне від атомної маси або масового числа, що звичайно виявляються в природі (тобто природно існуючі). Придатні радіонукліди, які можуть бути введені в сполуки за даним винаходом, включають, але не обмежуються зазначеним  $^2\text{H}$  (також пишеться як D для дейтерію),  $^3\text{H}$  (також пишеться як T 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  $^{131}\text{I}$ .

Характер радіонукліда, який вводять у дані радіоактивно мічені сполуки, буде залежати від конкретного застосування такої радіоактивно міченої сполуки. Наприклад, для введення мітки в металопротеази *in vitro* і конкурентних аналізів найбільш корисними будуть сполуки, у які введені  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$ . Для застосувань в сфері радіоактивної візуалізації найбільш корисними будуть  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  або  $^{77}\text{Br}$ .

Варто розуміти, що "радіоактивно мічена" або "мічена сполука" являє собою сполуку, у яку введений принаймні один радіонуклід. У деяких варіантах здійснення, радіонуклід вибирають із групи, що складається з  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  і  $^{82}\text{Br}$ .

Даний винахід може додатково включати синтетичні способи для введення радіоізотопів у сполуки за винаходом. Синтетичні способи для введення радіоізотопів в органічні сполуки добре відомі в даній галузі й звичайному фахівцю будуть очевидні способи, застосовні для сполук за винаходом.

Мічену сполуку за винаходом можна використовувати в скринінгових аналізах для ідентифікації/оцінки сполук. Наприклад, може бути проведена оцінка здатності зв'язувати JAK знову синтезованих або ідентифікованих сполук (тобто тестованих сполук), які є міченими, шляхом моніторингу зміни їхньої концентрації при контактуванні з JAK за допомогою відстеження мітки. Наприклад, може бути проведена оцінка здатності тестованої сполуки (мічена) зменшувати зв'язування іншої сполуки, для якої відомо, що вона зв'язується з JAK (тобто стандартна сполука). Відповідно здатність тестованої сполуки конкурувати зі стандартною сполукою за зв'язування з JAK безпосередньо корелює з її афінністю зв'язування. Навпаки, у деяких інших скринінгових аналізах стандартна сполука є міченою, а тестована сполука не є міченою. Відповідно контролюють концентрацію міченої стандартної сполуки для оцінки конкуренції між стандартною сполукою і тестованою сполукою й у такий спосіб визначають відносну афінність зв'язування тестованої сполуки.

Набори

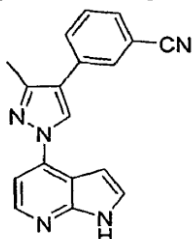
Даний винахід також включає фармацевтичні набори, які можуть використовуватися, наприклад, для лікування або профілактики JAK-пов'язаних захворювань або порушень, таких як рак, які включають один або кілька контейнерів, що містять фармацевтичну композицію, яка включає терапевтично ефективну кількість сполуки за винаходом. Такі набори можуть додатково включати, при бажанні, один або декілька різних звичайних компонентів фармацевтичних наборів, таких як, наприклад, контейнери з одним або декількома

фармацевтично прийнятними носіями, додаткові контейнери й т. тд., що буде очевидно для фахівця в даній галузі. Інструкції, у вигляді або вкладишів, або етикеток, що вказують кількості компонентів для введення, вказівки для введення й/або вказівки для змішування компонентів, також можуть бути включені в набір.

- 5 Винахід буде більш докладно описаний за допомогою конкретних прикладів. Наступні приклади наведені в ілюстративних цілях і не призначені для обмеження винаходу яким-небудь чином. Фахівцям у даній галузі буде легко зрозуміла множина некритичних параметрів, які можуть бути змінені або модифіковані з одержанням по суті таких же результатів. Відповідно до
- 10 принаймні одного з описаних тут аналізів було встановлено, що сполуки за винаходом є інгібіторами JAK.

#### ПРИКЛАДИ

Приклад 1: 3-[3-метил-1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]бензонітрил



Стадія 1: 1H-піроло[2,3-b]піридин 7-оксид

- 15 До розчину 1H-піроло[2,3-b]піридину (4,90 г, 0,0415 моль) в етилацетаті (41 мл, 0,42 моль) додавали розчин мета-хлорбензойної кислоти (MCPBA; 9,3 г, 0,054 моль) в етилацетаті (27 мл, 0,28 моль) при 0°C. Реакційна суміш тверділа, коли додавали ~20 мл розчину MCPBA. Додатково додавали ~10 мл етилацетат до цієї суміші, так щоб утворювався розчин. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури (к.т.) і перемішували протягом ночі, потім охолоджували до 0°C, фільтрували й промивали етилацетатом три рази, одержуючи 10,94 г
- 20 вологої твердої речовини. Вологу тверду речовину (8,45 г) потім суспендували у воді (35 мл), і до суспензії додавали по краплях 13 мл насиченого розчину Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш потім охолоджували до 0°C, фільтрували й промивали водою (×4), одержуючи 3,55 г блідо-пурпурні тверді речовини, яку сушили при 40°C протягом ночі, одержуючи цільовий продукт (2,47 г, 44,4% вихід).

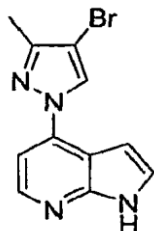
25 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,2 (1H, д); 7,95 (1H, д); 7,5 (1H, д); 7,2 (1H, м); 6,65 (1H, д). Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 136.

Стадія 2: 4-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин

- 30 До рожевого розчину 1H-піроло[2,3-b]піридин 7-оксиду (2,47 г, 0,0184 моль) у диметилформаміді (ДМФ) (13,3 мл, 0,172 моль) додавали метансульфонілхлорид (4,0 мл, 0,052 моль) при 50°C, і рожеве фарбування змінювалося на оранжеве. Реакційну суміш нагрівали при 73°C протягом 2 годин, потім охолоджували до 40°C. Додавали воду (35 мл), і одержану суспензію охолоджували при 0°C. NaOH додавали для доведення рН суміші до приблизно 7. Суміш фільтрували й промивали водою (×3), одержуючи 3,8 г вологої блідо-оранжевої твердої
- 35 речовини, яку сушили при 40°C протягом ночі, одержуючи продукт (2,35 г, 82,2% вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,8 (1H, ушир.); 8,21 (1H, д); 7,41 (1H, д); 7,18 (1H, д); 6,61 (1H, д). Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 153.

Стадія 3: 4-(4-бром-3-метил-1H-піразол-1-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин



- 40 Суміш 4-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридину (0,050 г, 0,00033 моль) і 4-бром-3-метил-1H-піразолу (0,10 г, 0,00066 моль) нагрівали при 130°C протягом ночі. Реакційну суміш потім піддавали колонковий хроматографії (елювання 5% MeOH/ДХМ, 0,5% NH<sub>4</sub>OH, на силікагелі), одержуючи 80 мг блідо-жовтої твердої речовини, яку розтирали з MeOH (1,5 мл), одержуючи продукт у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (44 мг, 44% вихід).

- 45 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,32 (1H, с); 8,25 (1H, д); 7,6 (1H, с); 7,45 (1H, д); 7,37 (1H, д); 6,96 (1H, д); 2,4 (3H, с). Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 276.

Стадія 4: 3-[3-метил-1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]бензонітрил

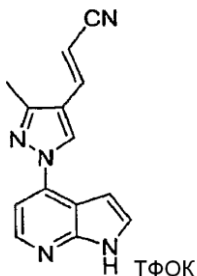
Суміш 4-(4-бром-3-метил-1H-піразол-1-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридину (0,032 г, 0,00012 моль), (3-ціанофеніл)боронової кислоти (0,027 г, 0,00018 моль), карбонату натрію (0,032 г, 0,00030 моль) і тетракис(трифенілфосфін)паладію(0) (7,0 мг, 0,0000060 моль) в 1,2-диметоксіетані (0,3

мл, 0,003 моль) і воді (0,3 мл, 0,02 моль) нагрівали при 130°C (утворюється рідина, але яка має два шари) протягом 4 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури (к.т.), фільтрували й промивали водою (×2) і диметилловим ефіром (DME) (×2), одержуючи продукт у вигляді блідо-оранжевої твердої речовини (15 мг, 44% вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,57 (1H, с); 8,31 (1H, д); 7,8 (2H, м); 7,75 (2H, м); 7,55 (1H, с);

7,45 (2H, м); 7,01 (1H, д); 2,6 (3H, с). Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 299.

Приклад 2: трифторацетатна сіль (2E)-3-[3-метил-1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]акрилонітрилу



Стадія 1: 4-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин

До розчину 1H-піроло[2,3-b]піридин 7-оксиду (8,0 г, 0,060 моль), одержаного способом, описаним у прикладі 1, стадія 1, у ДМФ (100 мл, 1 моль) додавали метансульфоновий ангідрид (20,8 г, 0,119 моль, у вигляді чотирьох порцій) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C додатково протягом 20 хвилин з наступним додаванням тетраметиламонійброміду (23,0 г, 0,149 моль). Одержану суміш перемішували протягом ночі. Додавали воду (0,1 л), і спостерігали легку екзотермічну реакцію. Додавали розчин гідроксиду натрію у воді (12,5 М, 12 мл) для доведення рН суміші до приблизно 8, з наступним додаванням ~0,25 л води. Одержану суміш перемішували додатково протягом 2 годин, потім фільтрували. Одержану тверду речовину промивали водою ×3, одержуючи 6,72 г червонової твердої речовини, яку сушили при 50°C протягом вихідних днів, одержуючи продукт (5,75 г, 49% вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,8 (1H, ушир.); 8,2 (1H, д); 7,41 (1H, д); 7,19 (1H, д); 6,61 (1H, д). Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 196.

Стадія 2: 4-бром-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин

До розчину 4-бром-1H-піроло[2,3-b]піридину (6,2 г, 0,031 моль) і [β-(триметилсиліл)етокси]метилхлориду (6,7 мл, 0,038 моль) у ДМФ (62 мл, 0,80 моль) додавали гідрид натрію (1,5 г, 0,038 моль) при 0°C, і одержаний розчин ставав мутним. Суміш перемішували додатково протягом 4 годин, потім розбавляли метил-трет-бутиловим ефіром (MTBE). Органічний шар відокремлювали й послідовно промивали водою (×2) і насиченим водним розчином солі. Органічну фазу сушили й концентрували у вакуумі, одержуючи 14,1 г продукту у вигляді блідо-оранжевого масла. Масло очищали колонковою хроматографією, елюючи сумішшю 5-20% етилацетат/гексани, одержуючи очищений продукт у вигляді безбарвного масла (9,66 г, 94% вихід).

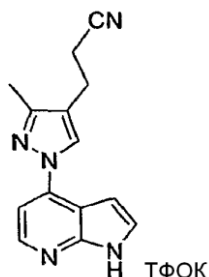
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,2 (1H, д); 7,49 (1H, д); 7,19 (1H, д); 6,62 (1H, д); 5,78 (2H, с); 3,6 (2H, т); 0,98 (2H, т); 0,0 (9H, с). Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 326.

Стадія 3: (2E)-3-[3-метил-1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]акрилонітрил

Розчин 2-пропеннітрилу (0,043 мл, 0,00065 моль), біс(трифенілфосфін)паладію(II) хлориду (0,0091 г, 0,000013 моль), 4-(4-бром-3-метил-1H-піразол-1-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридину (0,036 г, 0,00013 моль) і тетраетиламіну (TEA) (0,15 мл, 0,0011 моль) у ДМФ (0,15 мл, 0,0019 моль) піддавали мікрохвильовому опроміненню при 120°C протягом 2 годин. Розчин потім розбавляли етилацетатом і промивали послідовно водою (×2) і насиченим розчином солі. Органічну фазу сушили й концентрували у вакуумі, одержуючи 62 мг продукту у вигляді оранжевої твердої речовини. Оранжеву тверду речовину очищали за допомогою препаративної РХ/мас-спектрометрії, одержуючи 12 мг не зовсім білої твердої речовини у вигляді солі із трифтороцтовою кислотою (ТФОК), яку розтирали з MTBE (1 мл), одержуючи очищений продукт у вигляді блідо-зеленої твердої речовини (сушили при 60°C протягом 4 годин, 9 мг, 28% вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 2:1 співвідношення транс-:цис-ізомерів. Для транс-ізомеру: δ 8,95 (NH, 1H, с); 7,75 (олефін, 1H, д); 6,1 (олефін, 1H, д); 2,45 (Me, 3H, с). Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 249.

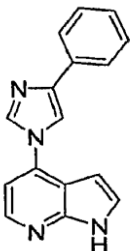
Приклад 3: 3-[3-метил-1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]пропаннітрил, трифторацетатна сіль



Суміш (2E)-3-[3-метил-1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]акрилонітрилу, сіль  
 5 ТФОК (0,0050 г, 0,000020 моль, одержаний відповідно до прикладу 2), і паладію (5,8 мг, 0,0000054 моль) у метанолі (1 мл, 0,02 моль) і 1,2-дихлоретані (1 мл, 0,01 моль) дегазували й потім перемішували в атмосфері водню протягом 3 годин. Реакційну суміш потім фільтрували й фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи 8 мг продукту у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Неочищену речовину очищали за допомогою препаративної РХ/мас-спектрометрії,  
 10 одержуючи 5,1 мг білої твердої речовини у вигляді солі ТФОК, яку розтирали з МТВ (1 мл), одержуючи продукт у вигляді білої твердої речовини (1,7 мг, 34% вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,52 (1H, с); 8,35 (1H, д); 7,72 (1H, д); 7,6 (1H, с); 7,38 (1H, д); 6,96 (1H, д); 2,7-2,9 (4H, м); 2,4 (3H, с). Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 251.

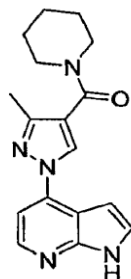
Приклад 13: 4-(4-феніл-1H-імідазол-1-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин



15 Розплав 4-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридину (0,050 г, 0,00033 моль) у 4-феніл-1H-імідазолі (0,24 г, 0,0016 моль) нагрівали при 200°C протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, розділяли й органічну фазу промивали насиченим водним розчином солі. Органічний шар потім сушили й упарювали, одержуючи 250  
 20 мг оранжевого масла. Масло хроматографували з використанням 7% MeOH/ДХМ, 0,7% NH<sub>4</sub>OH, зразок у системі розчинників. Збирали 74 мг продукту у вигляді оранжевої склоподібної речовини. Склоподібну речовину розтирали з гарячим DCE (1,5 мл), одержуючи 51 мг коричневої твердої речовини, яку сушили при 60°C протягом 4 годин, одержуючи цільовий продукт (50 мг, 59% вихід).

25 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид (ДМСО)): δ 12,5 (1H, с); 8,5 (1H, с); 8,4 (1H, с); 8,38 (1H, д); 7,8 (2H, м); 7,62 (1H, д); 7,4 (3H, м); 7,3 (1H, м); 6,81 (1H, д). Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 260.

Приклад 14: [3-метил-1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]піперидин-1-ілметанон



30 Стадія 1: 3-метил-1-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбонова кислота

При -70°C до розчину 4-(4-бром-3-метил-1H-піразол-1-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридину (0,107 г, 0,000263 моль) у ТГФ (1 мл, 0,01 моль) і н-бутиллітію в гексані (0,23 мл, 1,6 М) додавали 0,5 г твердого CO<sub>2</sub>. Через 15 хвилин реакційну суміш гасили NH<sub>4</sub>Cl. Додавали етилацетат і воду. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином солі й упарювали, одержуючи 84 мг не зовсім білої склоподібної/твердої речовини. Тверду речовину хроматографували з використанням суміші 50% етилацетат/гексани, 0,5% AcOH, зразок на  
 35

силікагелі, одержуючи 40 мг очищеного продукту у вигляді білої твердої речовини (37% вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,5 (1H, д); 7,45 (1H, д); 7,25 (1H, д); 7,02 (1H, с); 6,6 (1H, д); 5,75 (2H, с); 3,6 (2H, т); 2,48 (3H, с); 0,98 (3H, т); 0,0 (9H, с). Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 372.

Стадія 2: 4-[3-метил-4-(піперидин-1-ілкарбоніл)-1H-піразол-1-іл]-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин

Розчин 3-метил-1-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти (0,040 г, 0,00011 моль) (1:1 в AcOH) і N,N-карбонілдіімідазолу (0,035 г, 0,00021 моль) у ТГФ (1 мл, 0,01 моль) перемішували протягом 1,2 години, після чого додавали піперидин (32 мкл, 0,00032 моль). Ще через 2 години додавали іншу порцію піперидину (15 мкл) і одержану суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш потім розподіляли між етилацетатом і водою, і промивали послідовно насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і насиченим розчином солі. Органічну фазу сушили й упарювали, одержуючи 49 мг неочищеного продукту у вигляді оранжевого масла/склоподібної речовини. Неочищений продукт хроматографували з використанням суміші 75-100% етилацетат/гексани, зразок у ДХМ. Збирали 25 мг очищеного продукту у вигляді безбарвної склоподібної речовини/масла (50% вихід).

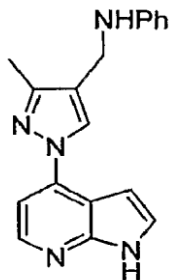
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,45 (1H, д); 8,23 (1H, с); 7,5 (1H, д); 7,4 (1H, д); 7,05 (1H, д); 5,8 (2H, с); 3,7 (4H, ушир.); 3,6 (2H, т); 2,55 (3H, с); 1,7 (6H, ушир.); 1,0 (3H, 1); 0,0 (9H, с). Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 439.

Стадія 3: 3-метил-1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]піперидин-1-ілметанон

Розчин 4-[3-метил-4-(піперидин-1-ілкарбоніл)-1H-піразол-1-іл]-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридину (0,025 г, 0,000057 моль) у ТФОК (1 мл, 0,01 моль) перемішували протягом 1,5 години. Реакційну суміш потім концентрували й розподіляли між ДХМ, насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> × 2 і насиченим розчином солі. Органічний шар потім сушили й концентрували, одержуючи 28 мг продукту у вигляді білої піни. Піну розчиняли в метанолі (1 мл, 0,02 моль) і обробляли гідроксидом амонію у воді (8,0M, 1 мл) протягом 1,5 години. Реакційну суміш концентрували з використанням роторного випарника, одержуючи 24 мг блідо-жовтої склоподібної речовини. Склоподібну речовину розтирали з метил-трет-бутиловим ефіром (MTBE), одержуючи 13 мг білої твердої речовини, яку сушили при кімнатній температурі протягом вихідних днів. Усього одержували 8 мг продукту після сушіння (45% вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,7 (1H, с); 8,4 (1H, д); 8,2 (1H, с); 7,42 (1H, д); 7,4 (1H, д); 6,99 (1H, д); 3,4-3,8 (4H, ушир.); 2,47 (3H, с); 1,5-1,8 (6H, ушир.). Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 309.

Приклад 15: [3-метил-1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-ілметил]феніламін



Стадія 1: 3-метил-1-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразоло-4-карбальдегід

При -70°C до розчину 4-(4-бром-3-метил-1H-піразол-1-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридину (0,25 г, 0,00061 моль) у ТГФ (2 мл, 0,03 моль), додавали 1,6 M розчин н-бутиллітію в гексані (0,54 мл). Через 10 хвилин додавали ДМФ (120 мкл, 0,0015 моль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури й перемішували протягом ночі. Реакційну суміш потім гасили NH<sub>4</sub>Cl. Додавали суміш етилацетат/вода. Органічну фазу відокремлювали й промивали насиченим водним розчином солі, потім сушили й концентрували, одержуючи 180 мг оранжевого масла. Неочищений продукт хроматографували з використанням суміші 25% етилацетат/гексани, зразок у ДХМ. Збирали 40 мг блідо-жовтого масла (18% вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,15 (1H, с); 8,7 (1H, с); 8,47 (1H, д); 7,58 (1H, д); 7,5 (1H, д); 7,05 (1H, д); 5,8 (2H, с); 3,63 (2H, т); 2,7 (3H, с); 0,98 (3H, т); 0,0 (9H, с). Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 356.

Стадія 2: N-[3-метил-1-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]метиланілін

Розчин 3-метил-1-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбальдегіду (0,025 г, 0,000070 моль) і аніліну (1 M у ДХМ, 0,070 мл) у ДХМ (1 мл, 0,02 моль) перемішували протягом 1 хвилини. Додавали оцтову кислоту (20 мкл, 0,0004 моль),

анілін (1 М у ДХМ, 140 мкл) і триацетоксиборгідрид натрію (0,022 г, 0,00010 моль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі й розподіляли між ДХМ і насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , промивали насиченим водним розчином солі. Органічну фазу сушили й упарювали, одержуючи 21 мг продукту у вигляді блідо-оранжевої склоподібної речовини (70% вихід).

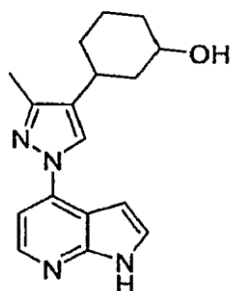
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,4 (1H, д); 8,15 (1H, с); 7,65 (1H, д); 7,35 (3H, м); 7,09 (1H, д); 6,82 (1H, м); 6,89 (2H, м); 5,8 (2H, с); 4,35 (2H, с); 3,6 (2H, т); 2,5 (3H, с); 0,99 (3H, т); 0,0 (9H, с). Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 433.

Стадія 3: [3-метил-1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-ілметил]феніламін

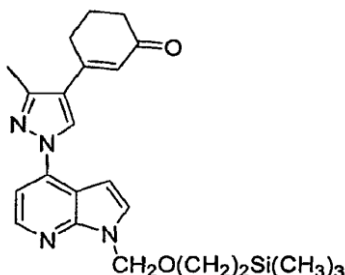
Видалення захисної групи в N-[3-метил-1-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]метиланіліні проводили згідно з методикою прикладу 14, Стадія 3, одержуючи цільовий продукт (58% вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,9 (1H, с); 8,38 (1H, д); 8,1 (1H, с); 7,4 (1H, д); 7,35 (1H, д); 7,3 (2H, м); 7,0 (1H, д); 6,79 (1H, м); 6,77 (2H, м); 4,25 (2H, с); 3,81 (1H, с); 2,41 (3H, с). Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 303.

Приклад 25: 3-[3-метил-1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]циклогексанол



Стадія 1: 3-етокси-1-[3-метил-1-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]циклогекс-2-ен-1-ол



При -75°C до розчину 4-(4-бром-3-метил-1H-піразол-1-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридину (0,11 г, 0,00027 моль) у ТГФ (1,5 мл, 0,018 моль) додавали 1,6 М розчин н-бутиллітію в гексані (0,22 мл). Реакційна суміш ставала темно-оранжевою. Приблизно через 10 хвилин додавали 1,0 М розчин диброміду магнію в діетиловому ефірі (0,35 мл). Ще через 50 хвилин додавали розчин 3-етокси-2-циклогексен-1-ону (41,5 мкл, 0,000308 моль) у ТГФ (-0,3 мл). Одержану суміш нагрівали до -40°C протягом приблизно 1 години й гасили  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Потім додавали суміш етилацетат/вода. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином солі і концентрували, одержуючи 145 мг оранжевого масла. Неочищений продукт хроматографували з використанням градієнта 0-50% етилацетат/гексан, зразок у ДХМ. Збирали 35 мг продукту у вигляді масла (30% вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,49 (1H, д); 8,38 (1H, с); 7,55 (1H, д); 7,4 (1H, д); 7,1 (1H, д); 6,0 (2H, с); 3,6 (2H, т); 2,81 (2H, м); 2,62 (3H, с); 2,58 (2H, м); 2,27 (2H, м); 1,0 (3H, т); 0,0 (9H, с). Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 422.

Стадія 2: 3-[3-метил-1-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]циклогексанол

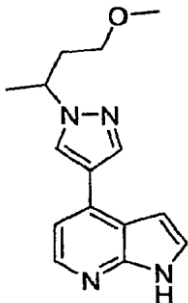
Суміш 3-[3-метил-1-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]циклогекс-2-ен-1-ону (0,019 г, 0,000045 моль) і паладію на вугіллі (Pd/C) (0,018 г, 0,000017 моль) у метанолі (2 мл, 0,05 моль) дегазували й перемішували в атмосфері водню протягом ночі. Додатково додавали 48 мг 10% Pd/C і перемішували в атмосфері водню протягом 8 годин. Паладій відфільтровували й фільтрат перемішували з тетрагідроборатом натрію (0,032 г, 0,00084 моль) протягом 5 годин. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи 5 мг цільового продукту. Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 426.

Стадія 3: 3-[3-метил-1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]циклогексанол

Видалення захисної групи в 3-[3-метил-1-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]циклогексанолі проводили згідно з методикою прикладу 14, Стадія 3, одержуючи цільовий продукт (40% вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,72 (1H, с); 8,35 (1H, д); 7,95 (1H, с); 7,41 (1H, д); 7,35 (1H, д); 7,02 (1H, д); 3,78 (1H, м); 2,6 (1H, м); 2,4 (3H, с); 1,2-2,4 (8H, м). Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 296.

Приклад 40: 4-[1-(3-метокси-1-метилпропіл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин



Стадія 1. 4-[1-(3-метокси-1-метилпропіл)-1H-піразол-4-іл]-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин

До охолодженого до 0°C розчину 3-[4-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутан-1-олу (спирт одержаний відновленням складного ефіру в прикладі 58 з використанням DIBAL) (0,056 г, 0,00014 моль) у ДМФ (1 мл, 0,01 моль) додавали гідрид натрію (0,0107 г, 0,000268 моль). Через 5 хвилин додавали йодистий метил (18 мкл, 0,00029 моль) і одержану суміш перемішували протягом вихідних днів. Суміш потім розподіляли між етилацетатом і водою, розділяли й органічну фазу промивали насиченим водним розчином солі. Органічну фазу концентрували, одержуючи блідо-оранжеве масло.

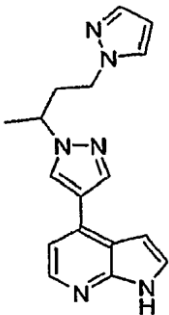
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,4 (1H, д); 8,3 (1H, с); 8,0 (1H, с); 7,65 (1H, д); 7,27 (1H, д); 6,8 (1H, д); 5,8 (2H, с); 4,7 (1H, м); 3,63 (2H, т); 3,2-3,4 (2H, м); 3,38 (3H, с); 2,1-2,3 (2H, м); 1,7 (3H, д); 1,0 (2H, т); 0,0 (9H, с). Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 400.

Стадія 2: 4-[1-(3-метокси-1-метилпропіл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин

Видалення захисної групи в 4-[1-(3-метокси-1-метилпропіл)-1H-піразол-4-іл]-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридині проводили згідно з методиками прикладу 14, Стадія 3, одержуючи цільовий продукт (25% вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,0 (1H, с); 8,35 (1H, д); 8,18 (1H, с); 7,95 (1H, с); 7,41 (1H, д); 7,21 (1H, д); 6,75 (1H, д); 4,63 (1H, м); 3,15-3,4 (2H, м); 3,35 (3H, с); 2,21-2,05 (2H, м); 1,6 (3H, д). Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 270.

Приклад 42: 4-[1-(1-метил-3-піразол-1-ілпропіл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин



Стадія 1: 4-[1-(1-метил-3-(1H-піразол-1-іл)пропіл)-1H-піразол-4-іл]-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин

До охолодженого до 0°C розчину 3-[4-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутилметансульфонату (одержаний мезилуванням спирту, як у прикладі 59, стадія 1) (0,055 г, 0,00012 моль) і 1H-піразолу (0,025 г, 0,00036 моль) у ДМФ (1 мл, 0,01 моль) додавали гідрид натрію (0,014 г, 0,00036 моль). Одержаний розчин перемішували протягом ночі й потім розподіляли між етилацетатом і 0,1N HCl, водою, органічну фазу відокремлювали й промивали насиченим водним розчином солі. Органічний шар потім концентрували, одержуючи 49 мг блідо-оранжевої склоподібної речовини (87% вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,4 (1H, д); 8,18 (1H, с); 7,99 (1H, с); 7,6 (1H, т); 7,5 (1H, д); 7,4 (1H, т); 7,27 (1H, д); 6,8 (1H, д); 6,3 (1H, м); 5,8 (2H, с); 4,2 (1H, м); 4,0-4,2 (2H, м); 3,61 (2H, т); 2,58 (2H, м); 1,65 (3H, д); 1,0 (2H, т); 0,0 (9H, с). Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 436.

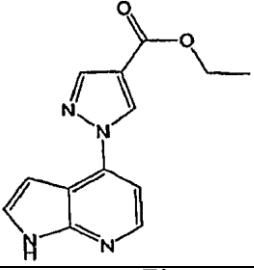
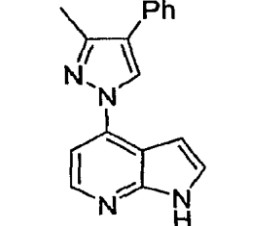
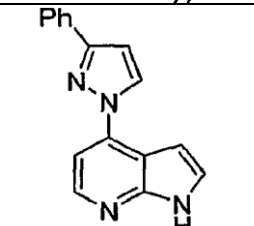
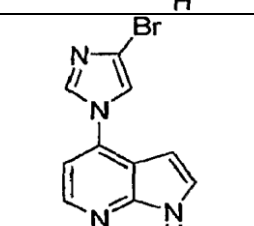
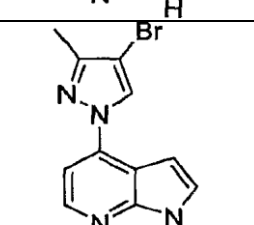
Стадія 2: 4-[1-(1-метил-3-піразол-1-ілпропіл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин

Видалення захисної групи в 4-1-[1-метил-3-(1H-піразол-1-іл)пропіл]-1H-піразол-4-іл-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридині проводили згідно з методикою прикладу 14, Стадія 3, одержуючи цільовий продукт (38% вихід).

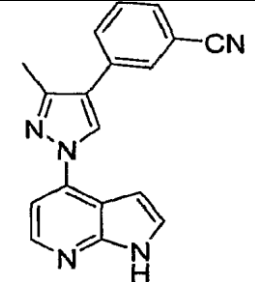
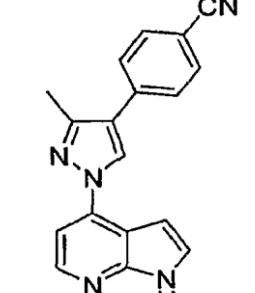
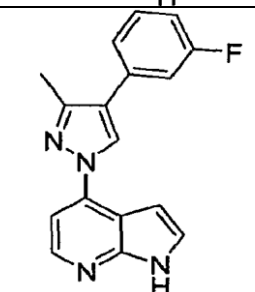
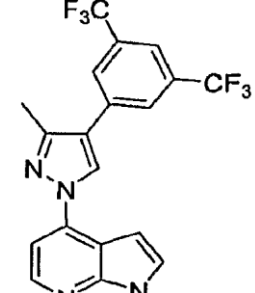
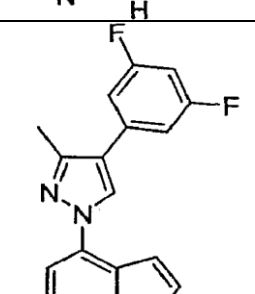
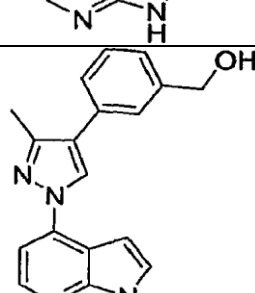
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,7 (1H, с); 8,38 (1H, д); 8,1 (1H, с); 7,7 (1H, с); 7,59 (1H, т); 7,4 (1H, д); 7,35 (1H, т); 7,21 (1H, д); 6,75 (1H, д); 6,25 (1H, м); 4,4 (1H, м); 3,9-4,15 (2H, м); 2,55 (2H, м); 1,63 (3H, д). Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 306.

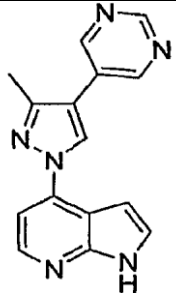
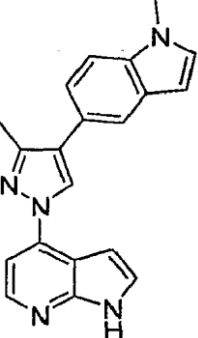
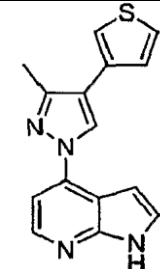
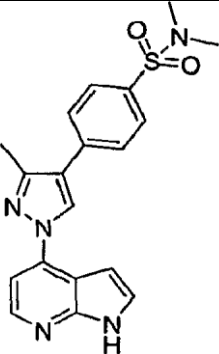
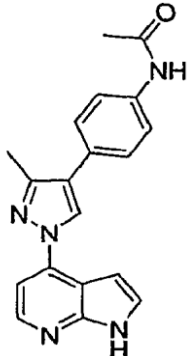
Наступні сполуки в таблиці 1 одержані способами, аналогічними описаним вище, як зазначено. "Очищення А" указує, що продукт після зняття захисної групи очищали за допомогою препаративної ВЕРХ у наступних умовах: колонка С18, елювання градієнтом суміші MeCN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH.

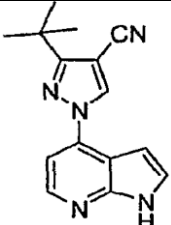
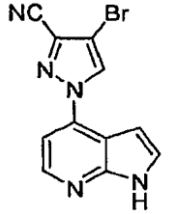
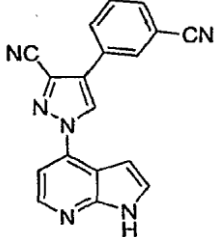
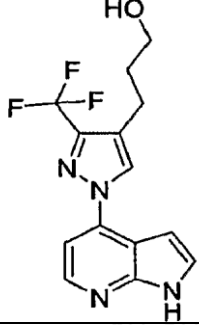
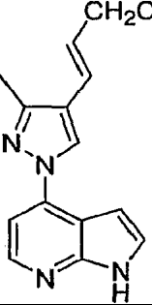
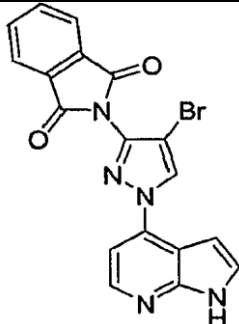
Таблиця 1

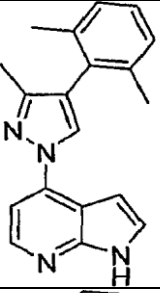
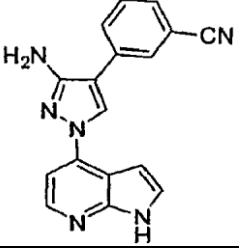
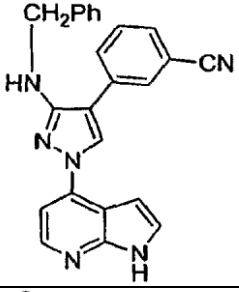
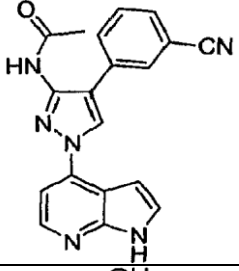
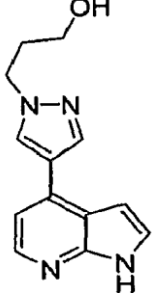
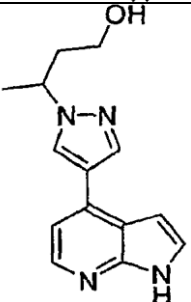
Приклад №	Структура	Назва	Мас-спектр (M+H)	Одержання за прикладом №
4		1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбонової кислоти етиловий ефір	256	1
5		4-(3-метил-4-фенілпіразол-1-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин	274	1
6		4-(3-фенілпіразол-1-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин	260	1
7		4-(4-бромімідазол-1-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин	262	13
8		4-(4-бром-3-метилпіразол-1-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин	262	1

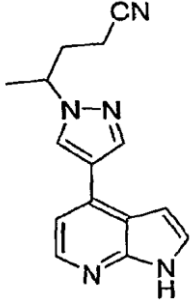
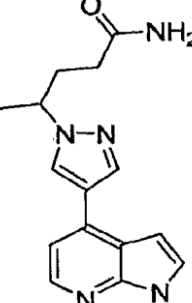
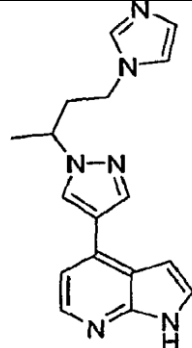
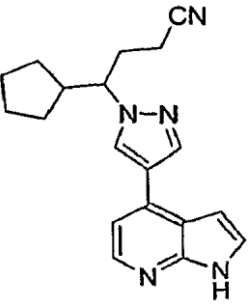
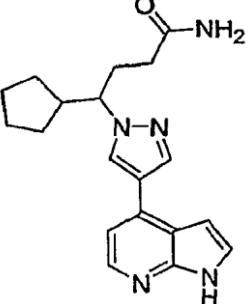


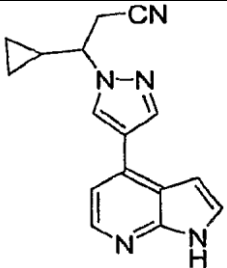
9		3-[3-метил-1-(1H-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]бензонітрил	299	1
10		4-[3-метил-1-(1H-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]бензонітрил	299	1
16		4-[4-(3-фторфеніл)-3-метилпіразол-1-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин	292	1
17		4-[4-(3,5-біс-трифторметилфеніл)-3-метилпіразол-1-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин	410	1
18		4-[4-(3,5-дифторфеніл)-3-метилпіразол-1-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин	310	1
19		{3-[3-метил-1-(1H-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]феніл}метанол	304	1

20		4-(3-метил-4-піримідин-5-ілпіразол-1-іл)-1H-піроло[2,3-б]піридин	276	1
21		4-[3-метил-4-(1-метил-1H-індол-5-іл)-піразол-1-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин	327	1
22		4-(3-метил-4-тіофен-3-ілпіразол-1-іл)-1H-піроло[2,3-б]піридин	280	1
23		N,N-диметил-4-[3-метил-1-(1H-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]амід бензолсульфонової кислоти	381	1
24		N-{4-[3-метил-1-(1H-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]феніл}ацетамід	331	1

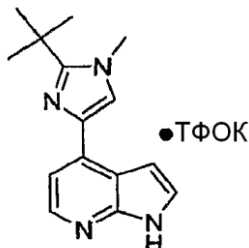
26		3-трет-бутил-1-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-карбонітрил	265	1
27		4-бром-1-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-3-карбонітрил	287	1
28		4-(3-ціанофеніл)-1-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-3-карбонітрил	310	1
29		3-[1-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-трифторметил-1H-піразол-4-іл]пропан-1-ол	254	1
30		3-[3-метил-1-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]проп-2-ен-1-ол	310	1
31		2-[4-бром-1-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-3-іл]ізоіндол-1,3-діон	408	1

32		4-[4-(2,6-диметилфеніл)-3-метилпіразол-1-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин	302	1
33		3-[3-аміно-1-(1H-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]бензонітрил	300	1
34		3-[3-бензиламіно-1-(1H-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]бензонітрил	390	1, 15
35		N-[4-(3-ціанофеніл)-1-(1H-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1H-піразол-3-іл]ацетамід	342	1, 14
36		3-[4-(1H-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)піразол-1-іл]пропан-1-ол	242	58 Очищення А
37		3-[4-(1H-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)піразол-1-іл]бутан-1-ол	256	58 Очищення А

38		4-[4-(1H-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)піразол-1-іл]пентаннітрил	265	59 Очищення А
39		амід 4-[4-(1H-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)піразол-1-іл]пентанової кислоти	283	60 Очищення А
41		4-[1-(3-імідазол-1-іл-1-метилпропіл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин	306	42
43		4-циклопентил-4-[4-(1H-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)піразол-1-іл]бутиронітрил	319	59 Очищення А
44		4-циклопентил-4-[4-(1H-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)піразол-1-іл]бутирамід	337	60 Очищення А

45		4-циклопропіл-3-[4-(7H-піроло[2,3-b]піримідин-4-іл)піразол-1-іл]пропіонітрил	279	61 Очищення А
----	---	--	-----	---------------

Приклад 46: трифторацетатна сіль 4-(2-трет-бутил-1-метил-1H-імідазол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридину



5 Стадія 1: 4-(2-трет-бутил-1H-імідазол-5-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин

До розчину триметилполцтової кислоти (0,169 мл, 0,00147 моль) в етанолі (6 мл, 0,1 моль) додавали карбонат цезію (0,24 г, 0,00073 моль), і одержану суміш перемішували протягом 2 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи півалат цезію.

10 До розчину 2-хлор-1-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)етанону (одержаний, наприклад, як у прикладі 50, стадія 1) (0,054 г, 0,00017 моль) у ДМФ (1,8 мл, 0,023 моль) додавали півалат цезію (0,0389 г, 0,000166 моль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали ацетат амонію (0,45 г, 0,0058 моль), і реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 170°C протягом 5 хвилин. Додавали воду й продукт екстрагували МТВЕ. Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію, потім фільтрували й концентрували. Неочищений залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (2,5% MeOH/ДХМ), одержуючи 4-(2-трет-бутил-1H-імідазол-5-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин (32 мг, 52%).

20 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,31 (д, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,37 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 5,69 (с, 2H), 3,52 (дд, 2H), 1,46 (с, 9H), 0,90 (дд, 2H), -0,08 (с, 9H). Мас-спектр (електроспрей, ES): 371 (M+1).

Стадія 2: 4-(2-трет-бутил-1-метил-1H-імідазол-4-іл)-1-[2-(триметилсиліл)-етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин

25 До суміші 4-(2-трет-бутил-1H-імідазол-5-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]-метил-1H-піроло[2,3-b]піридину (0,019 г, 0,000051 моль) і карбонату калію (0,15 г, 0,0011 моль) у ДМФ (3 мл, 0,04 моль) додавали метилйодид (0,01 мл, 0,00015 моль) у вигляді двох порцій протягом 48 годин. Потім додавали воду й продукт екстрагували МТВЕ. Об'єднані екстракти сушили сульфатом натрію, фільтрували й концентрували у вакуумі, потім очищали хроматографією на силікагелі (20% етилацетат/гексани), одержуючи 4-(2-трет-бутил-1-метил-1H-імідазол-4-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин (10 мг, 51%).

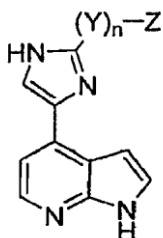
30 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,37 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,44-7,22 (м, 2H), 7,19 (д, 1H), 5,78 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,60 (дд, 2H), 1,61 (с, 9H), 0,98 (дд, 2H), 0,00 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 385 (M+1).

Стадія 3:

35 Розчин 4-(2-трет-бутил-1-метил-1H-імідазол-4-іл)-1-[2-(триметилсиліл)-етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридину (0,010 г, 0,000026 моль) у ТФОК (3 мл, 0,04 моль) перемішували протягом 2 годин. Потім надлишок ТФОК упарювали й залишок перемішували в метанолі (3 мл, 0,07 моль) і NH<sub>4</sub>OH (1 мл) протягом 16 годин. Розчинники видаляли й продукт очищали препаративною ВЕРХ (колонка C18, елювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,1% ТФОК), одержуючи 4-(2-трет-бутил-1-метил-1H-імідазол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин, трифторацетатна сіль (9 мг, 90%).

40 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 12,24 (с, 1H), 8,38 (ушир.с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,70-7,63 (м, 2H), 7,08 (ушир.с, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,51 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 255 (M+1).

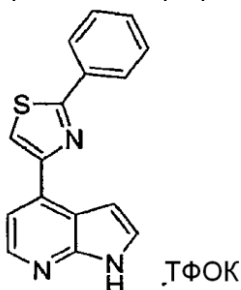
- Додаткові аналоги були одержані, як показано в таблиці 2, з використанням способів, аналогічних описаним у приклад 46, і різних вихідних сполук, як наприклад, альтернативних карбонових кислот на стадії 1. Коли аналоги одержують у вигляді вільної основи, продукт виділяють за допомогою препаративної ВЕРХ (колонка C18, елювання градієнтом суміші
- 5 ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH). Результати підсумовані в таблиці згідно з наступною структурою.



Таблиця 2

Приклад №	Назва	-(Y) <sub>n</sub> -Z	Мас-спектр (M+H)
47	4-(2-феніл-1H-імідазол-5-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин		261
48	трифторацетатна сіль 4-(2-бензил-1H-імідазол-5-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридину		275
49	трифторацетатна сіль 4-[2-(1-фенілетил)-1H-імідазол-5-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину	(рацемічний) 	289

- 10 Приклад 50: трифторацетатна сіль 4-(2-феніл-1,3-тіазол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридину



Стадія 1: 2-хлор-1-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)етанол

- До розчину 4-бром-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридину (2,05 г, 0,00626 моль) у ТГФ (10 мл, 0,123 моль) при 0°C додавали по краплях розчин ізопропілмагнійхлориду в простому ефірі (2,0 М, 9,4 мл). Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури й перемішували протягом 4 годин. Цю суміш переносили з використанням канюлі до розчину 2-хлор-N-метокси-N-метилацетаміду (2,84 г, 0,0207 моль) у ТГФ (10 мл). Через 30 хвилин протікання реакції реакційну суміш гасили шляхом додавання насиченого водного розчину хлориду амонію. Продукт екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином солі, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували. Неочищений залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (0-20% етилацетат/гексани), одержуючи 2-хлор-1-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)етанол (711 мг, 35%).

- 15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,56 (д, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,23 (д, 1H), 5,80 (с, 2H), 4,91 (с, 2H), 3,60 (дд, 2H), 0,98 (дд, 2H), 0,01 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 325 (M+1).

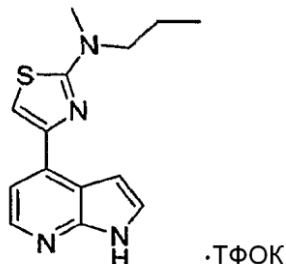
Стадія 2: трифторацетатна сіль 4-(2-феніл-1,3-тіазол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридину

- 25 Розчин 2-хлор-1-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)етанолу (0,050 г, 0,00015 моль) і бензолкарботіоаміду (0,031 г, 0,00022 моль) в етанолі (2 мл, 0,03 моль) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 1 години. Розчинник видаляли у

вакуумі. Додавали етилацетат, і одержану тверду речовину виділяли фільтруванням. Неочищену тверду речовину перемішували з ТФОК протягом 1 години, потім надлишок ТФОК видаляли у вакуумі. Неочищений залишок потім перемішували з водн.  $\text{NH}_4\text{OH}$  і  $\text{MeOH}$  протягом 16 годин. Розчинник видаляли й продукт очищали препаративною ВЕРХ (колонка C18, елювання градієнтом суміші  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ , що містить 0,1% ТФОК), одержуючи 4-(2-феніл-1,3-тіазол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин у вигляді трифторацетатної солі (11 мг, 18%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{d}_6$ -ДМСО):  $\delta$  12,01 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,39 (ушир.с, 1H), 8,13-8,07 (м, 2H), 7,81 (д, 1H), 7,67-7,64 (м, 1H), 7,62-7,52 (м, 3H), 7,22 (д, 1H). Мас-спектр (ES): 278 (M+1).

Приклад 51: N-метил-N-пропіл-4-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1,3-тіазол-2-амін, трифторацетатна сіль



#### Стадія 1: N-метил-N-пропілтіосечовина

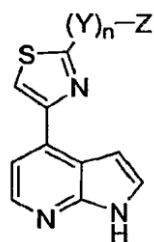
N-метил-N-пропіламін (0,501 мл, 0,00488 моль) додавали до розчину 1,1'-тіокарбонілдіімідазолу (0,957 г, 0,00537 моль) у ТГФ (9 мл, 0,1 моль), і одержаний розчин перемішували протягом 16 годин. Проміжну сполуку з реакційної суміші виділяли за допомогою хроматографії на силікагелі (5%  $\text{MeOH}$  у ДХМ), і цю проміжну сполуку перемішували з аміаком (7 М розчин в  $\text{MeOH}$ ) (6 мл) протягом 48 годин. Розчинник видаляли у вакуумі. N-метил-N-пропілтіосечовину одержували після колонкової флеш-хроматографії (4%  $\text{MeOH}$  у ДХМ).

#### Стадія 2:

Розчин 2-хлор-1-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)етанону (0,050 г, 0,00015 моль) і N-метил-N-пропілтіосечовини (0,030 г, 0,00022 моль) в етанолі (2 мл, 0,03 моль) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Потім, етанол видаляли у вакуумі й залишок розчиняли в 2 мл ТФОК і перемішували протягом 40 хвилин. Надлишок ТФОК видаляли у вакуумі й залишок розчиняли в 3 мл  $\text{MeOH}$ . До нього додавали 0,5 мл  $\text{NH}_4\text{OH}$  і 100 мкл етилендіаміну, і одержаний розчин перемішували протягом 16 годин. Розчинник видаляли, потім додавали воду, одержуючи білий осад, який очищали препаративною ВЕРХ (колонка C18, елювання градієнтом суміші  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ , що містить 0,1% ТФОК), одержуючи N-метил-N-пропіл-4-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1,3-тіазол-2-амін у вигляді трифторацетатної солі (39 мг, 67%).

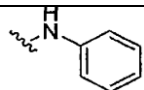
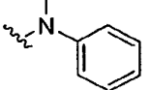
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,46-8,12 (ушир.с, 1H), 7,92 (ушир.с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,45 (ушир.с, 1H), 3,56 (т, 2H), 3,20 (с, 3H), 1,78 (дкв., 2H), 1,00 (т, 3H). Мас-спектр (ES): 273 (M+1).

Додаткові аналоги амінотіазолу одержували способами, описаними в прикладі 51, з використанням різних вихідних речовин, таких як альтернативні тіосечовини на стадії 2. У прикладах 52 і 53, білий осад, одержаний способом, описаним у прикладі 51, виділяли фільтруванням, промивали водою й сушили у високому вакуумі, одержуючи аналоги у вигляді вільного аміну. Результати підсумовані в таблиці 3 згідно з наступною структурою:

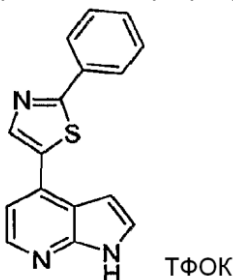




Таблиця 3

Приклад №	Назва	R	Мас-спектр (M+H)
52	N-феніл-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1,3-тіазол-2-амін		293
53	N-метил-N-феніл-4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1,3-тіазол-2-амін		307

Приклад 54: трифторацетатна сіль 4-(2-феніл-1,3-тіазол-5-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридину



5 Стадія 1: (2-феніл-1,3-тіазол-5-іл)боронова кислота

До розчину н-бутиллітію в гексані (1,6 М, 2,1 мл) у простому ефірі (20 мл) при -78°C додавали по краплях розчин 2-феніл-1,3-тіазолу (449 мг, 0,00278 моль) у простому ефірі (5 мл). Суміш перемішували протягом однієї години при -78°C із наступним додаванням триметилового ефіру борної кислоти (0,949 мл, 0,00835 моль). Суміш перемішували при -78°C протягом 15 хвилин, потім залишали нагріватися до кімнатної температури й перемішували додатково протягом 40 хвилин. Додавали насичений водний розчин NH<sub>4</sub>Cl, а потім 1,0N водну HCl. Підкислену суміш перемішували протягом 15 хвилин, і цільовий продукт екстрагували чотирма порціями ДХМ, що містить 15% ізопропанолу. Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію й концентрували, одержуючи 566 мг білої твердої речовини, що містить цільову (2-феніл-1,3-тіазол-5-іл)боронову кислоту у вигляді суміші з 2-феніл-1,3-тіазолом. Цю суміш використовували на стадії 2 без додаткового очищення. Мас-спектр (ES): 206 (M+1).

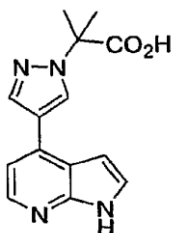
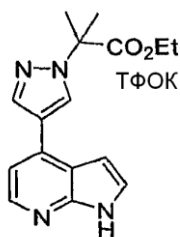
Стадія 2:

До суміші (2-феніл-1,3-тіазол-5-іл)боронової кислоти (75,0 мг, 0,000366 моль) і 4-бром-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридину (80 мг, 0,000244 моль) у ДМФ (4 мл, 0,0516 моль) додавали розчин карбонату калію (101 мг, 0,000732 моль) у воді (1 мл, 0,0555 моль). Суміш продували постійним струменем азоту протягом 15 хвилин. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (20 мг, 0,000018 моль) і одержану суміш нагрівали при 125°C протягом 30 хвилин. Продукт очищали препаративною ВЕРХ (колонка C18, елювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,1% ТФОК), одержуючи 12 мг жовтої твердої речовини, що містить цільовий продукт як основний компонент. Суміш перемішували в ТФОК (1 мл) протягом 1 години. Потім надлишок ТФОК видаляли у вакуумі, і одержаний залишок перемішували з 2 мл MeOH, 0,5 мл NH<sub>4</sub>OH і 100 мкл етилендіаміну протягом 16 годин. Продукт виділяли за допомогою препаративної ВЕРХ (колонка C18, елювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,1% ТФОК), одержуючи трифторацетатну сіль 4-(2-феніл-1,3-тіазол-5-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридину (5 мг, 5%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,64 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 8,10-8,04 (м, 2H), 7,73 (д, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,56-7,51 (м, 3H), 7,14 (д, 1H). Мас-спектр (ES): 278 (M+1).

Приклад 55: трифторацетатна сіль етил 2-метил-2-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаноату (55a) і

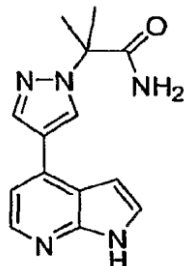
2-метил-2-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропанова кислота (55b)



4-(1H-піразол-4-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-*b*]піридин (60 мг, 0,00019 моль) розчиняли в ДМФ (1,5 мл), і розчин охолоджували до 0°C за допомогою охолоджувальної бані. Додавали гідрид натрію (15 мг, 0,00038 моль). Після перемішування протягом 10 хвилин додавали етиловий ефір 2-бром-2-метилпропанової кислоти (42 мкл, 0,00028 моль). Охолоджувальну баню потім видаляли й реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури протягом 1 години. Реакційну суміш гасили насиченим розчином хлориду амонію. Додавали додатково воду, і продукт екстрагували МТВЕ. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Залишок розчиняли в 2 мл ТФОК і перемішували протягом 1 години. Потім надлишок ТФОК видаляли у вакуумі, і одержаний залишок перемішували в 2 мл EtOH, що містить 0,6 мл розчин NH<sub>4</sub>OH, протягом 16 годин. Леткі компоненти видаляли, і очищення суміші проводили за допомогою препаративної ВЕРХ (колонка C18, елювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,1% ТФОК), одержуючи трифторацетатну сіль етил 2-метил-2-[4-(1H-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаноату (13 мг, 17%): <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО): δ 12,03 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,31-8,19 (м, 2H), 7,59 (т, 1H), 7,48 (д, 1H), 6,98 (ушир.с, 1H), 4,10 (кв., 2H), 1,84 (с, 6H), 1,12 (т, 3H). Мас-спектр (ES): 299 (M+1), і

2-метил-2-[4-(1H-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропанову кислоту (27 мг, 53%): <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО): 12,04 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,26 (с, 2H), 7,59 (ушир.с, 1H), 7,48 (д, 1H), 6,99 (ушир.с, 1H), 1,83 (с, 6H). Мас-спектр (ES): 271 (M+1).

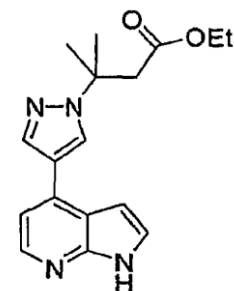
Приклад 56: 2-метил-2-[4-(1H-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропанамід



Суміш 2-метил-2-[4-(1H-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропанової кислоти (23 мг, 0,000085 моль) і N,N-карбонілдіімідазолу (CDI) (21 мг, 0,00013 моль) в 2 мл ДМФ перемішували протягом 3 годин. Додавали до суміші надлишок твердого NH<sub>4</sub>Cl і TEA і перемішували її протягом 3 годин. Більшу частину розчинника видаляли у вакуумі, і неочищений залишок очищали препаративною ВЕРХ (колонка C18, елювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,1% ТФОК) з наступним повторним очищенням за допомогою препаративної ВЕРХ (колонка C18, елювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH), одержуючи 2-метил-2-[4-(1H-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропанамід (6 мг, 26%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО): δ 11,63 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,47 (т, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,80 (дд, 1H), 1,77 (с, 6H). Мас-спектр (ES): 270 (M+1).

Приклад 57: трифторацетатна сіль етил 3-метил-3-[4-(1H-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутаноату



·ТФОК

Стадія 1: етил 3-метил-3-[4-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-

## 1H-піразол-1-іл]бутаноат

4-(1H-піразол-4-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин (220 мг, 0,0006996 моль) і етиловий ефір 3-метил-2-бутенової кислоти (292 мкл, 0,00210 моль) розчиняли в ДМФ (10 мл). Додавали карбонат цезію (912 мг, 0,00280 моль) і одержану суміш

5 перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли водою, і продукт кілька разів екстрагували МТВЕ. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію й концентрували. Неочищений залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (0-60% EtOAc/гексани), одержуючи етил 3-метил-3-[4-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-

10 б]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутаноат (244 мг, 79%).  
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,37 (д, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,24 (д, 1H), 6,79 (д, 1H), 5,77 (с, 2H), 4,10 (кв., 2H), 3,62 (дд, 2H), 3,04 (с, 2H), 1,88 (с, 6H), 1,20 (т, 3H), 0,98 (дд, 2H), 0,00 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 443 (M+1).

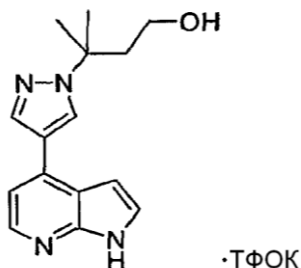
## Стадія 2:

етил 3-метил-3-[4-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутаноат (20 мг, 0,0000452 моль) перемішували в 1 мл ТФОК протягом 1 години. Потім надлишок ТФОК видаляли у вакуумі. Залишок перемішували протягом 16 годин в 2 мл

15 MeOH, що містить 0,5 мл NH<sub>4</sub>OH. Здійснювали упарювання летких компонентів з наступним очищенням за допомогою препаративної ВЕРХ (колонка C18, елювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,1% ТФОК), одержуючи етил 3-метил-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-

20 1H-піразол-1-іл]бутаноат, трифторацетатну сіль (5 мг, 26%).  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 12,19 (с, 1H), 8,61 (ушир.с, 1H), 8,34-8,22 (ушир.м, 2H), 7,62 (ушир.с, 1H), 7,51 (уш. д, 1H), 7,02 (ушир.с, 1H), 3,91 (кв., 2H), 2,96 (с, 2H), 1,70 (с, 6H), 1,02 (т, 3H). Мас-спектр (ES): 313 (M+1).

Приклад 58: трифторацетатна сіль 3-метил-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутан-1-олу



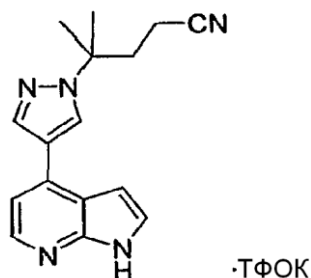
До розчину етил 3-метил-3-[4-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутаноату (213 мг, 0,000481 моль) у ТГФ (5 мл, 0,0616 моль) при -78°C

30 додавали по краплях діізобутилалюмінійгідрид у ДХМ (1,00 М, 1,1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин, у той же час реакційну суміш повільно нагрівали до -10°C. До суміші при -10°C обережно додавали тетрагідрат тартрату K/Na у воді. Суміш перемішували протягом 2 годин, потім екстрагували трьома порціями етилацетату. Об'єднані органічні екстракти промивали двома порціями води й одною порцією насиченого розчину солі, потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували, одержуючи 3-метил-3-[4-(1-[2-

35 (триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутан-1-ол (185 мг, 96%), який використовували без додаткового очищення. Порцію одержаного в такий спосіб спирту (15 мг, 0,000037 моль) перемішували в ТФОК (1 мл) протягом 2 годин. ТФОК видаляли у вакуумі й залишок перемішували з 2 мл MeOH, що містить 0,5 мл NH<sub>4</sub>OH, протягом 16 годин. Леткі компоненти видаляли, і продукт очищали в допомогою препаративної ВЕРХ (колонка C18, елювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,1% ТФОК), одержуючи 3-метил-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутан-1-ол у вигляді трифторацетатної солі (8,0 мг, 57%).

45 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 12,17 (с, 1H), 8,58 (ушир.с, 1H), 8,32-8,22 (ушир.м, 2H), 7,62 (ушир.с, 1H), 7,53 (ушир.д, 1H), 7,03 (ушир.с, 1H), 3,25 (т, 2H), 2,07 (т, 2H), 1,62 (с, 6H). Мас-спектр (ES): 271 (M+1).

Приклад 59: трифторацетатна сіль 4-метил-4-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентаннітрилу



Стадія 1: 4-метил-4-[4-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентаннітрил

ТЕА (38,0 мкл, 0,000273 моль) і метансульфонілхлорид (21,1 мкл, 0,000273 моль) додавали послідовно до розчину 3-метил-3-[4-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бутан-1-олу (одержаний, як у прикладі 58) (81 мг, 0,00020 моль) у ДХМ (4 мл, 0,05 моль) при 0°C. Реакційну суміш витримували при даній температурі протягом 1,5 години, потім гасили додаванням води. Реакційну суміш екстрагували ДХМ чотири рази. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували, одержуючи неочищений 3-метил-3-[4-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бутилметансульфонат (87 мг). Мас-спектр (ES): 479(M+1).

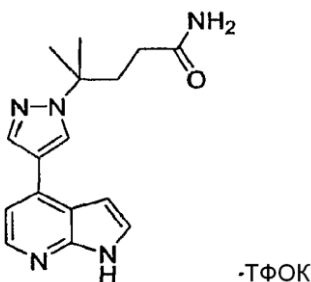
Суміш 3-метил-3-[4-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бутилметансульфонату (42 мг, 0,000088 моль) і ціаніду калію (46 мг, 0,000702 моль) у ДМФ (1 мл) нагрівали в мікрохвильовому реакторі протягом 30 хвилин при 125°C, після чого додатково протягом 30 хвилин при 135°C. Суміш потім розбавляли водою, і продукт екстрагували трьома порціями МТВЕ. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували, одержуючи 61 мг неочищеного 4-метил-4-[4-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентаннітрилу, який використовували без додаткового очищення. Мас-спектр (ES): 410 (M+1).

Стадія 2:

4-метил-4-[4-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентаннітрил (57 мг, 0,00014 моль) перемішували в ДХМ (4 мл) і ТФОК (1 мл) протягом 2 годин. Розчинники видаляли у вакуумі, і залишок перемішували в 2 мл MeOH, що містить 0,2 мл етилєндіаміну, протягом 16 годин. Леткі компоненти упарювали й продукт виділяли з реакційної суміші за допомогою препаративної ВЕРХ (колонка C18, елювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,1% ТФОК), одержуючи 4-метил-4-[4-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентаннітрил у вигляді трифторацетатної солі (10 мг, 18%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО): δ 12,09 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,60 (т, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,00 (ушир.с, 1H), 2,33-2,21 (м, 4H), 1,61 (с, 6H). Мас-спектр (ES): 280 (M+1).

Приклад 60: трифторацетатна сіль 4-метил-4-[4-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентанаміду



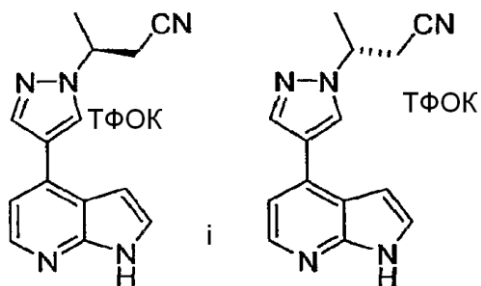
Неочищений 4-метил-4-[4-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентаннітрил (36 мг, 0,000088 моль, див. одержання в прикладі 59), перемішували в ТФОК (2 мл) протягом 1 години. Суміш концентрували для видалення надлишку ТФОК, і одержаний залишок перемішували в 2 мл метанолу, що містить 0,5 мл NH<sub>4</sub>OH, протягом 16 годин. Продукт очищали препаративною ВЕРХ (колонка C18, елювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,1% ТФОК), одержуючи 4-метил-4-[4-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентанамід у вигляді трифторацетатної солі (21 мг, 58%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО): δ 12,18 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,33-8,21 (м, 2H), 7,62 (ушир.с, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,22 (ушир.с, 1H), 7,04 (ушир.с, 1H), 6,71 (ушир.с, 1H), 2,14-2,07 (м, 2H), 1,86-1,79 (м, 2H), 1,58 (с, 6H). Мас-спектр (ES): 298 (M+1).

Приклад 61: трифторацетатна сіль (3S)-3-[4-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-

іл)бутаннітрилу й

трифторацетатна сіль (3R)-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутаннітрилу



До розчину 4-(1H-піразол-4-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридину (0,050 г, 0,00016 моль) в ACN додавали 2-бутеннітрил (0,014 мл, 0,00017 моль) і ДБУ (0,029 мл, 0,00020 моль). Одержану суміш перемішували протягом 16 годин. Потім леткі компоненти упарювали й залишок розчиняли в етилацетаті. Одержаний розчин промивали послідовно 1,0N HCl, водою й насиченим розчином солі, потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Для одержання по суті чистих енантіомерів використовували спосіб А (див. нижче).

Неочищений залишок розчиняли в ТФОК (7 мл, 0,09 моль) і розчин перемішували протягом 1 години. Потім надлишок ТФОК упарювали й залишок потім перемішували з етилендіаміном (0,1 мл, 0,001 моль) у метанолі (4 мл, 0,09 моль) протягом 16 годин. Суміш концентрували, і продукт очищали препаративною ВЕРХ (колонка C18, елювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,1% ТФОК), одержуючи трифторацетатну сіль 3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутаннітрилу (35 мг, 61%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 12,16 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,65-7,61 (м, 1H), 7,48 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 4,86 (кв., 1H), 3,17 (д, 2H), 1,57 (д, 3H). Мас-спектр (ES): 252 (M+1).

Додаткові аналоги одержували способами, аналогічними описаним у прикладі 61, з використанням різних вихідних речовин для алкілювання піразольного кільця. Наприклад, α,β-ненасичені нітрили були одержані способами, аналогічними нижченаведеному, проілюстрованому для (2E)- і (2Z)-гексеннітрилу: До розчину 1,00 M трет-бутоксиду калію в ТГФ при 0°C (24,2 мл) додавали по краплях розчин діетилціанометилфосфонату (4,10 мл, 0,025 моль) у ТГФ (30 мл). Баню забирали, і розчин залишали нагріватися до кімнатної температури. Після досягнення кімнатної температури, розчин повторно охолоджували до 0°C і додавали по краплях розчин бутаналю (2,00 мл, 0,023 моль) у ТГФ (7 мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури й перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли етилацетатом і водою. Шари розділяли, і водний шар екстрагували трьома порціями етилацетату. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. У такий спосіб одержували 1,6 г неочищеної суміші, яка містить як (2E)-, так і (2Z)-гексеннітрил, який використовували без додаткового очищення на наступній стадії алкілювання.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,72 (дт, 1H транс-олефін), 6,48 (дт, 1H цис-олефін), 5,34 (дт, 1H транс-олефін), 5,31-5,30 (м, 1H цис-олефін).

При бажанні одержати по суті чисті енантіомери проводили хіральне розділення за допомогою одного з наступних способів:

А) розділення проводили для SEM-захищеної проміжної сполуки після хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексани) за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ (OD-H колонка, елювання 15% етанол у гексанах);

В) розділення проводили для незахищеної вільної основи за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ (OD-H колонка, елювання 15% етанол у гексанах);

С) розділення проводили для SEM-захищеної проміжної сполуки після хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексани) за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ (AD-H колонка, елювання 10% етанол у гексанах);

Д) розділення проводили для SEM-захищеної проміжної сполуки після хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексани) за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ (AD-H колонка, елювання 15% етанол у гексанах);

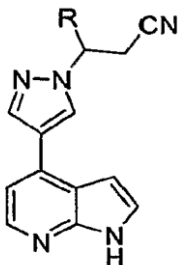
Е) розділення проводили для SEM-захищеної проміжної сполуки після хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексани) за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ (OD-H колонка,

елювання 20% етанол у гексанах; або

Ф) розділення проводили для SEM-захисної проміжної сполуки після хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексани) за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ (OD-H колонка, елювання 30% етанол у гексанах.

- 5 Під колонкою OD-H мають на увазі Chiralcel OD-H від Chiral Technologies, Inc 3×25 см 5 мкм. Під колонкою AD-H мають на увазі ChiralPak AD-H від Chiral Technologies, Inc. 2×25 см, 5 мкм.

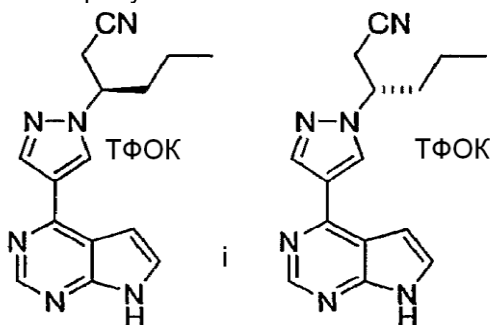
Результати для сполук підсумовані в таблиці 4 нижче.



Таблиця 4

Приклад №	Назва	R	Мас-спектр (M+H)	Спосіб одержання й хірального розділення
62	трифторацетатна сіль 3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	H	238	Приклад 61
63	трифторацетатна сіль (3S)-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]гексаннітрилу і трифторацетатна сіль (3R)-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]гексаннітрилу	Pr	280	Приклад 61, спосіб B
64	трифторацетатна сіль (3S)-3-циклопентил-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу і трифторацетатна сіль (3R)-3-циклопентил-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу		306	Приклад 61, спосіб C
64a	(3S)-3-циклогексил-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил і (3R)-3-циклогексил-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил		320	Приклад 61, спосіб D

- 10 Приклад 65: трифторацетатна сіль (3R)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]гексаннітрилу й трифторацетатна сіль (3S)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]гексаннітрилу



- 15 Стадія 1: 4-хлор-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин  
До розчину 4-хлорпіроло[2,3-d]піримідину (0,86 г, 0,0056 моль) у ДМФ (20 мл, 0,2 моль) при 0°C додавали гідрід натрію (0,27 г, 0,0067 моль) у вигляді декількох порцій. Реакційну суміш

перемішували додатково протягом 45 хвилин з наступним додаванням по краплях [β-(триметилсиліл)етокси]метилхлориду (1,2 мл, 0,0067 моль). Одержану реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 45 хвилин, потім гасили водою й екстрагували етилацетатом. Органічний екстракт промивали водою, насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували, одержуючи масло. Неочищений залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (0-15% етилацетат/гексани), одержуючи 4-хлор-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин (1,40 г, 88%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,71 (с, 1H), 7,46 (д, 1H), 6,72 (д, 1H), 5,71 (с, 2H), 3,59 (дд, 2H), 0,97 (дд, 2H), 0,00 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 284 (M+1).

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

До суміші 4-хлор-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (1,4 г, 0,0049 моль) і 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу (1,4 г, 0,0074 моль) у ДМФ (40 мл, 0,5 моль) додавали карбонат калію (2,0 г, 0,015 моль) в 15 мл води. Суміш продували постійним струменем азоту протягом 15 хвилин. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,41 г, 0,00036 моль) і реакційну суміш нагрівали при 125°C протягом 30 хвилин. Суміш залишали охолоджуватися, потім розбавляли етилацетатом. Розведену реакційну суміш промивали водою, насиченим розчином солі, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували, одержуючи розчин у невеликому об'ємі ДМФ (приблизно 2-3 мл). Додавали воду, що приводило до утворення смолистої речовини на стінках колби. Потім воду декантували, і тверді речовини розчиняли в етилацетаті. Розчин сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі, одержуючи жовту тверду речовину. Продукт розтирали з діетиловим ефіром, одержуючи 4-(1Н-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин у вигляді білого порошку, який сушили у вакуумі (1 г, 60%).

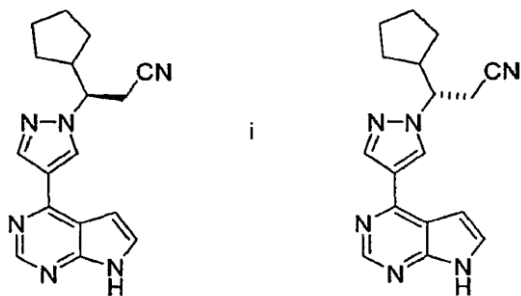
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,80 (ушир.с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,46 (с, 2H), 7,46 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 5,73 (с, 2H), 3,61 (дд, 2H), 0,98 (дд, 2H), 0,00 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 316 (M+1).

Стадія 3:

До розчину 4-(1Н-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (0,050 г, 0,00016 моль) в ACN (1 мл, 0,02 моль) додавали гекс-2-еннітрил (0,100 г, 0,00105 моль) (у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів), з наступним додаванням ДБУ (60 мкл, 0,0004 моль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. ACN видаляли у вакуумі. Неочищений залишок розчиняли в етилацетаті, і промивали 1,0N HCl, насиченим розчином солі, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Неочищений залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (0-70% EtOAc/гексан), одержуючи 56 мг продукту, який перемішували із сумішшю 1:1 ТФОК/ДХМ протягом 1 години й розчинники упарювали. Одержаний продукт перемішували з метанолом (4 мл, 0,1 моль), що містить етилендіамін (0,1 мл, 0,001 моль), протягом ночі. Розчинник упарювали й продукт очищали препаративною ВЕРХ (колонка C18, елювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,1% ТФОК), одержуючи 3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]гексаннітрил у вигляді трифторацетатної солі. При бажанні були виділені енантіомери по суті в чистому вигляді за допомогою описаного вище для прикладу 61 способу А.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,93 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,28 (д, 1H), 4,87-4,77 (м, 1H), 3,26-3,05 (м, 2H), 2,20-2,05 (м, 1H), 2,00-1,86 (м, 1H), 1,40-1,10 (м, 2H), 0,95 (т, 3H). Мас-спектр (ES): 281 (M+1).

Приклад 67: (3R)- і (3S)-3-циклопентил-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил



Стадія 1: (2E)- і (2Z)-3-циклопентилакрилонітрил

До 1,0 М розчину трет-бутоксиду калію в ТГФ (235 мл) при 0°C додавали по краплях розчин діетилціанометилфосфонату (39,9 мл, 0,246 моль) у ТГФ (300 мл). Охолоджувальну баню забирали й реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури з наступним охолодженням до 0°C, при цьому в цей момент додавали по краплях розчин циклопентанкарбальдегіду (22,0 г,

0,224 моль) у ТГФ (60 мл). Баню забирали й реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища й перемішували протягом 64 годин. Суміш розподіляли між діетиловим ефіром і водою, водний шар екстрагували трьома порціями ефіру, а потім двома порціями етилацетату. Об'єднані екстракти промивали насиченим водним розчином солі, потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи суміш, що містить 24,4 г ізомерних олефінів, яку використовували без додаткового очищення (89%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,69 (дд, 1H, транс-олефін), 6,37 (т, 1H, цис-олефін), 5,29 (дд, 1H, транс-олефін), 5,20 (д, 1H, цис-олефін), 3,07-2,95 (м, 1H, цис-продукт), 2,64-2,52 (м, 1H, транс-продукт), 1,98-1,26 (м, 16H).

Стадія 2: (3R)- і (3S)-3-циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил

До розчину 4-(1H-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (15,0 г, 0,0476 моль) в ACN (300 мл) додавали 3-циклопентилакрилонітрил (15 г, 0,12 моль) (у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів), з наступним додаванням ДБУ (15 мл, 0,10 моль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. ACN упарювали. Суміш розбавляли етилацетатом, і розчин промивали 1,0N HCl. Водний шар знову екстрагували трьома порціями етилацетату. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (градієнт етилацетату в гексанах), одержуючи в'язкий прозорий сироп, який розчиняли в етанолі й упарювали кілька разів для видалення етилацетату, одержуючи 19,4 г рацемічного аддукту (93%). Енантіомери розділяли препаративною ВЕРХ, (OD-H, 15% етанол/гексани) і використовували окремо на наступній стадії для утворення відповідного їм кінцевого продукту. Було встановлено, що кінцеві продукти (див. стадія 3), що походять з кожного з розділених енантіомерів, є активними інгібіторами JAK, однак кінцевий продукт, одержаний із другого піка на препаративній ВЕРХ, був більш активний, ніж його енантіомер.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,85 (с, 1H), 8,32 (с, 2H), 7,39 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,26 (дт, 1H), 3,54 (т, 2H), 3,14 (дд, 1H), 2,95 (дд, 1H), 2,67-2,50 (м, 1H), 2,03-1,88 (м, 1H), 1,80-1,15 (м, 7H), 0,92 (т, 2H), -0,06 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 437 (M+1).

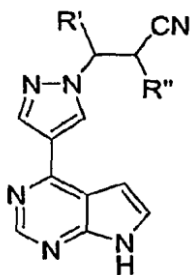
Стадія 3:

До розчину 3-циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу (6,5 г, 0,015 моль, R- або S-енантіомер, виділений, як зазначено вище) у ДХМ (40 мл) додавали ТФОК (16 мл) і цю суміш перемішували протягом 6 годин. Розчинник і ТФОК видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в ДХМ і концентрували з використанням роторного випарника ще два рази для видалення максимально можливої кількості ТФОК. Після цього залишок перемішували з етилендіаміном (4 мл, 0,06 моль) у метанолі (30 мл) протягом ночі. Розчинник видаляли у вакуумі, додавали воду й продукт екстрагували трьома порціями етилацетату. Об'єднані екстракти промивали насиченим водним розчином солі, сушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували, одержуючи неочищений продукт, який очищали колонковою флеш-хроматографією (елювання градієнтом метанол/ДХМ). Одержану суміш додатково очищали за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії (колонка C18, елювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH), одержуючи продукт (2,68 г, 58%).

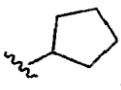
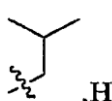
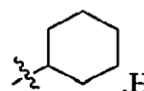
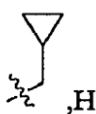
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 12,11 (ушир.с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 4,53 (дт, 1H), 3,27 (дд, 1H), 3,19 (дд, 1H), 2,48-2,36 (м, 1H), 1,86-1,76 (м, 1H), 1,68-1,13 (м, 7H). Мас-спектр (ES): 307 (M+1).

Додаткові аналоги, наведені в наступних таблицях, були одержані способами, аналогічними описаним, наприклад, в прикладах 61 і 65, з використанням різних вихідних речовин, таких як різні α,β-ненасичені нітрили на стадії 3. Виділення по суті чистих енантіомерів здійснювали за допомогою хіральних способів розділення (A-F), описаних вище перед таблицею 4. Коли продукт виділяли у вигляді вільного аміну, продукт після видалення захисної групи очищали препаративною ВЕРХ (колонка C18, елювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH) замість препаративної ВЕРХ (колонка C18, елювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,1% ТФОК). Це згадано як "модифікація G". Результати підсумовані в таблиці 5, згідно з наступною структурою:

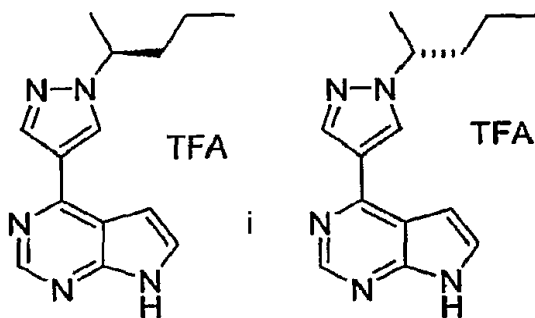




Таблиця 5

Приклад №	Назва	R', R''	Мас-спектр (M+H)	Спосіб одержання й хірального розділення
66	трифторацетатна сіль (3R)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутаннітрилу й трифторацетатна сіль (3S)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутаннітрилу	Me, H	253	Приклад 65 Спосіб А
67	(3R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил (3S)-3-циклопентил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил	 , H	307	Приклад 67
68	трифторацетатна сіль 2-метил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	H, Me	253	Приклад 65, не розділяли
68a	(3R)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентаннітрил і (3S)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентаннітрил	Et, H	267	Приклад 65, модифікація G спосіб E
68b	(3R)-5-метил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]гексаннітрил і (3S)-5-метил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]гексаннітрил	 , H	295	Приклад 65, модифікація G спосіб А
68c	(3R)-3-циклогексил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил (3S)-3-циклогексил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил	 , H	321	Приклад 65, модифікація G спосіб А
68d	(3R)-4-циклопропіл-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутаннітрил і (3S)-4-циклопропіл-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутаннітрил	 , H	279	Приклад 65, модифікація G спосіб F

5      Приклад 69: трифторацетатна сіль 4-{1-[(1S)-1-метилбутил]-1H-піразол-4-іл}-7H-піроло[2,3-d]піримідину й  
трифторацетатна сіль 4-{1-[(1R)-1-метилбутил]-1H-піразол-4-іл}-7H-піроло[2,3-d]піримідину

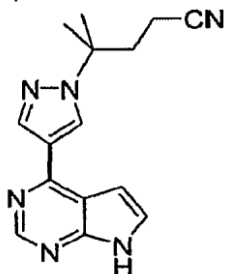


Розчин 4-(1H-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (0,050 г, 0,00016 моль) у ДМФ (2 мл, 0,02 моль) охолоджували на льодяній бані й до нього додавали гідрид натрію (0,013 г, 0,00032 моль). Одержану суміш перемішували протягом 10 хвилин з наступним додаванням 2-бромпентану (0,030 мл, 0,00024 моль). Охолоджувальну баню потім видаляли й реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, і в цей час додавали наступну порцію 2-бромпентану (0,015 мл, 0,00012 моль). Через 45 хвилин додавали воду й реакційну суміш екстрагували трьома порціями етилацетату. Об'єднані екстракти промивали насиченим водним розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Залишок перемішували із ТФОК (3 мл, 0,04 моль) і ДХМ (3 мл, 0,05 моль) протягом 3,5 години, потім розчинник видаляли у вакуумі. Залишок потім перемішували з  $\text{NH}_4\text{OH}$  (1,5 мл) в MeOH (4 мл) протягом 16 годин. Розчинник упарювали й продукт очищали препаративною ВЕРХ (колонка C18, елювання градієнтом суміші ACN/ $\text{H}_2\text{O}$ , що містить 0,1% ТФОК), одержуючи 4-[1-(1-метилбутил)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідин у вигляді трифторацетатної солі (25 мг, 44%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,83 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,24 (д, 1H), 4,63-4,50 (м, 1H), 2,07-1,91 (м, 1H), 1,88-1,74 (м, 1H), 1,58 (д, 3H), 1,38-1,09 (м, 2H), 0,93 (т, 3H). Мас-спектр (ES): 256 ( $\text{M}+1$ ).

Виділення по суті чистих енантіомерів проводили шляхом розділення рацемічної вільної основи (виділена колонковою флеш-хроматографією після видалення захисної групи, елювання градієнтом MeOH/ДХМ) з використанням ВЕРХ (OD-H, елювання 5% ізопропанол/гексани).

Приклад 69a: 4-метил-4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентаннітрил



Стадія 1: етил 3-метил-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутаноат

Розчин 4-(1H-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (12,1 г, 0,0384 моль), етиловий ефір 3-метил-2-бутенової кислоти, (16,0 мл, 0,115 моль) і ДБУ (14,3 мл, 0,0959 моль) в ACN (100 мл) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 3,5 години. Розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розбавляли водою, екстрагували етилацетатом, і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду амонію, сушили над сульфатом натрію й концентрували. Неочищений залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (етилацетат/гексани), одержуючи цільовий продукт (15,5 г, 91%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,83 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,37 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,03 (кв., 2H), 3,54 (дд, 2H), 2,98 (с, 2H), 1,80 (с, 6H), 1,13 (т, 3H), 0,91 (дд, 2H), -0,07 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 444 ( $\text{M}+1$ ).

Стадія 2: 3-метил-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутан-1-ол

До розчину етил 3-метил-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутаноату (15,4 г, 0,0347 моль) у ТГФ (151 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  додавали по краплях 1,00 М діізобутилалюмінійгідрид у ДХМ (84,5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при повільному нагріванні до  $-10^\circ\text{C}$ . Суміш гасили водою, потім обробляли тетрагідратом тартрату калію-натрію й водою. Суміш перемішували протягом 1 години, потім

екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водою й насиченим розчином солі, потім сушили сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали колонковою флеш-хроматографією, одержуючи цільовий продукт (13,8 г, 99%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,83 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,38 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 5,67 (с, 2H), 3,65 (дд, 2H), 3,54 (дд, 2H), 2,21 (т, 2H), 1,72 (с, 6H), 0,91 (дд, 2H), -0,07 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 402 (M+1).

Стадія 3: 3-метил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутан-1-ол

Розчин 3-метил-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутан-1-олу (13,8 г, 0,0344 моль) у ТФОК (20 мл) перемішували протягом 1 години. Суміш потім концентрували у вакуумі, і залишок перемішували протягом 2 годин у суміші метанолу (30 мл), гідроксиду амонію (30 мл) і етилендіаміну (8 мл). Суміш потім концентрували, і залишок розбавляли водою й екстрагували декількома порціями 15% IPA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі, одержуючи 20 г білої твердої речовини. Тверду речовину розтирали із простим ефіром і продукт виділяли фільтруванням, одержуючи продукт у вигляді білої твердої речовини (7,75 г, 83%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,99 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,38 (дд, 1H), 6,80 (дд, 1H), 3,66 (т, 2H), 2,72 (ушир.с, 1H), 2,22 (т, 2H), 1,74 (с, 6H). Мас-спектр (ES): 272 (M+1).

Стадія 4: 3-метил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутилметансульфонат

Розчин 3-метил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутан-1-олу (6,61 г, 0,0244 моль) у ДХМ (300 мл) при 0°C обробляли ТЕА (3,74 мл, 0,0268 моль), а потім метансульфонілхлоридом (2,07 мл, 0,0268 моль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, і потім концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали колонковою флеш-хроматографією, одержуючи цільовий продукт (4,9 г, 57%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 12,45 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 7,79 (дд, 1H), 7,11 (дд, 1H), 4,75 (т, 1H), 3,30 (с, 3H), 2,85 (т, 1H), 1,75 (с, 6H). Мас-спектр (ES): 254 (M-CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H+1).

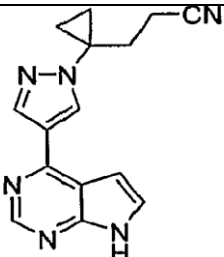
Стадія 5: 4-метил-4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентаннітрил

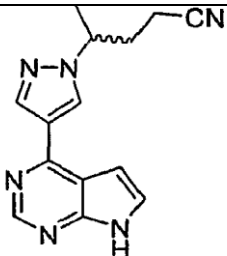
3-Метил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутилметансульфонат (2,97 г, 8,50 ммоль), ДМФ (120 мл) і ціанід натрію (6,21 г, 0,127 моль) розподіляли нарівно в шість посудин для мікрохвильової печі ємністю 20 мл, кожну з яких нагрівали в мікрохвильовому реакторі протягом 4000 секунд при 125°C. Вміст ампул об'єднували й розбавляли 400 мл води й екстрагували п'ятьма порціями по 150 мл етилацетату. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію, і розчинник видаляли у вакуумі. Неочищений залишок очищали колонковою флеш-хроматографією, одержуючи цільовий продукт (1,40 г, 59%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,52 (ушир.с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,39 (дд, 1H), 6,81 (дд, 1H), 2,38 (дд, 2H), 2,16 (дд, 2H), 1,73 (с, 6H). Мас-спектр (ES): 281 (M+1).

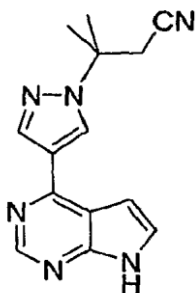
Аналоги в таблиці 5а одержували відповідно до вищевказаного способу, описаного для прикладу 69а. Для прикладу 69b використовували сполучений акцептор і одержували, як описано в публікації Perkin Trans 1, 2000, (77), 2968-2976, і Стадії 4 і 5 проводили до стадії 3.

Таблиця 5а

Приклад №	Структура	Назва	Мас-спектр (M+H)
69b		3-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклопропілпропаннітрил	279

69c		(4S)- і (4R)-4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентаннітрил	267
-----	---	---	-----

Приклад 69d: 3-метил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутаннітрил



Стадія 1: сенеціонітрил

- 5 До 1,0 М розчину трет-бутоксида калію в ТГФ (2,0 мл) при 0°C додавали по краплях розчин діетилціанометилфосфонату (0,33 мл, 2,06 ммоль) у ТГФ (4 мл). Охолоджувальну баню забирали й реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш потім повторно охолоджували до 0°C і додавали по краплях ацетон (0,20 мл, 2,81 ммоль). Охолоджувальну баню потім видаляли й реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної
- 10 температури й перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою, шари розділяли, і водний шар екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали насиченим водним розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Продукт використовували без додаткового очищення (339 мг, 67%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,10 (ушир.с, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,92 (с, 3H).

- 15 Стадія 2: 3-метил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутаннітрил

- До розчину 4-(1H-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (0,216 г, 0,684 ммоль) в ACN (4 мл, 0,08 моль) додавали неочищений сенеціонітрил (0,111 г, 1,37 ммоль), з наступним додаванням ДБУ (200 мкл, 0,002 моль), і одержану суміш нагрівали при 60°C протягом 23 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури й ACN упарювали.
- 20 Суміш розбавляли етилацетатом і промивали розведеною HCl і насиченим розчином солі. Органічний розчин сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат/гексани) давало цільовий продукт.

- <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 8,83 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,39 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 5,66 (с, 2H), 3,54 (дд, 2H), 3,08 (с, 2H), 1,84 (с, 6H), 0,91 (дд, 2H), -0,07 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 397 (M+1).
- 25

- До розчину цього продукту в ДХМ при 0°C додавали кількість ТФОК, достатню для заповнення 20% від загального об'єму. Розчин перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин, потім при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин і 15 хвилин. Розчинники видаляли у вакуумі й залишок перемішували з метанолом (10 мл) і етилендіаміном (0,4 мл, 0,006 моль) протягом ночі. Розчинник упарювали й продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії (колонка C18, елювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH), одержуючи продукт (25 мг, 14%).
- 30

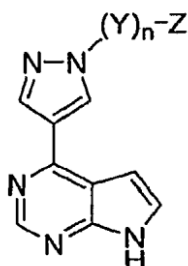
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 12,08 (с, 1H), 8,68 (с, 2H), 8,39 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 3,32 (с, 2H), 1,73 (с, 6H). Мас-спектр (ES): 267 (M+1).

- 35 Приклади 69e і 69f у таблиці 5b були одержані способом, аналогічним описаному вище для прикладу 69d, з використанням ненасичених нітрилів, одержаних або відповідно до опублікованих в літературі способів, або способом, описаним на стадії 1.

Таблиця 5b

Приклад №	Структура	Назва	Мас-спектр (M+H)
69e		3-етил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентаннітрил	295
69f		1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклопропілацетонітрил	265

Додаткові аналоги були одержані способами, аналогічними описаному вище для прикладу 69, з використанням різних вихідних речовин, таких як альтернативні броміди або мезилати для стадії нуклеофільного заміщення. Коли вільний амін одержували як продукт, продукт очищали після видалення захисної групи або за допомогою хроматографії на силікагелі (елювання 5% метанолу в ДХМ), або препаративною ВЕРХ (колонка C18, елювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH). Результати підсумовані для сполук, перерахованих у таблиці 6.

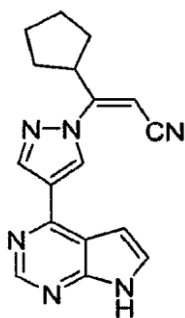


10

Таблиця 6

Приклад №	Назва	-(Y) <sub>n</sub> -Z	Мас-спектр (M+H)
70	4-1-[(2R)-піролідин-2-ілметил]-1H-піразол-4-іл-7H-піроло[2,3-d]піримідин		269
71	4-1-[(2R)-1-(метилсульфаніл)піролідин-2-іл]метил-1H-піразол-4-2-іл-7H-піроло[2,3-d]піримідин		347
73	трифторацетатна сіль етил 2-метил-2-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаноату		300

Приклад 74: (2Z)-3-циклопентил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]акрилонітрил



Стадія 1: 3-циклопентилпроп-2-іннітрил

До розчину циклопентилацетилену (0,50 г, 5,3 ммоль) у ТГФ (5 мл) при -78°C додавали 2,5 М розчин н-бутиллітію в гексані (2,23 мл). Суміш перемішували протягом 15 хвилин з наступним додаванням по краплях феноліанату (0,70 г, 5,8 ммоль) у ТГФ (3 мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. У реакційну суміш виливали 6N NaOH, і суміш перемішували протягом 5 хвилин. Продукт екстрагували діетиловим ефіром. Екстракти промивали 6N NaOH і насиченим розчином солі, потім сушили над сульфатом натрію, декантували й розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи продукт (600 мг, 95%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,81-2,68 (м, 1H), 2,07-1,54 (м, 8H).

Стадія 2: (2Z)-3-циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]акрилонітрил

До суміші 4-(1H-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (0,40 г, 1,2 ммоль) і 3-циклопентилпроп-2-іннітрилу (0,30 г, 2,5 ммоль) у ДМФ (8 мл) додавали карбонат калію (0,09 г, 0,6 ммоль). Суміш перемішували протягом 35 хвилин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і насиченим розчином солі, і водну частину екстрагували трьома об'ємами етилацетату. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином солі, потім сушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (етилацетат/гексани), одержуючи цільовий продукт (290 мг, 53%).

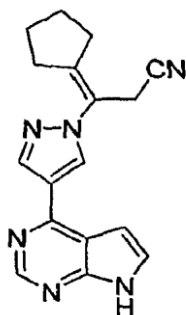
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,98 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,42 (д, 1H), 6,84 (д, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,21 (с, 1H), 3,64-3,55 (м, 1H), 3,53 (т, 2H), 2,13-2,01 (м, 2H), 1,83-1,66 (м, 4H), 1,57-1,46 (м, 2H), 0,91 (т, 2H), -0,07 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 435 (M+1).

Стадія 3: (2Z)-3-циклопентил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]акрилонітрил

Розчин (2Z)-3-циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]акрилонітрилу (0,030 г, 0,069 моль) у ДХМ (3 мл) і ТФОК (2 мл) перемішували протягом 1 години. Розчинники видаляли у вакуумі й продукт перемішували із ТГФ (1,5 мл), гідроксидом натрію, 50% водний розчин (0,75 мл), і водою (0,75 мл) протягом 2 годин. Реакційну суміш нейтралізували, додаючи по краплях конц. HCl. Продукт екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії (колонка C18, елювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH), одержуючи цільовий продукт (16 мг, 76%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 9,08 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 5,82 (д, 1H), 3,62-3,54 (м, 1H), 2,00-1,90 (м, 2H), 1,76-1,48 (м, 6H). Мас-спектр (ES): 305 (M+1).

Приклад 75: 3-циклопентиліден-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил



Стадія 1: 3-циклопентиліден-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил

До суспензії 3-циклопентилпроп-2-іннітрилу (0,4 г, 0,003 моль) в ACN (10 мл) додавали 4-(1H-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин (0,53 г, 1,7 ммоль) і ДБУ (0,33 мл, 2,2 ммоль). Цю суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 50 хвилин. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і розведеною HCl. Водну частину відокремлювали й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали розведеною HCl і насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (етилацетат/гексани), одержуючи цільовий продукт (540 мг, 74%).

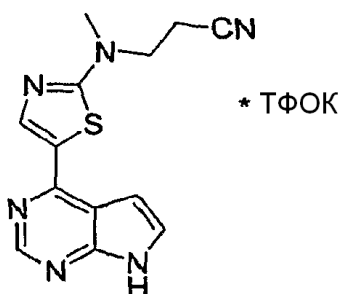
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,85 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 6,78 (д, 1H), 5,67 (с, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,54 (дд, 2H), 2,55 (т, 2H), 2,45 (т, 2H), 1,85 (дддд, 2H), 1,73 (дддд, 2H), 0,91 (дд, 2H), -0,06 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 435 (M+1).

Стадія 2: 3-циклопентиліден-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил

Розчин 3-циклопентиліден-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу (0,030 г, 0,069 ммоль) у ДХМ (3 мл) і ТФОК (2 мл) перемішували протягом 1 години. Розчинники упарювали у вакуумі й продукт перемішували з гідроксидом натрію, 50% водний розчин (0,75 мл), і водою (0,75 мл) і ТГФ (1,5 мл) протягом 2 годин. Реакційну суміш нейтралізували, додаючи по краплях концентровану HCl. Продукт екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії (колонка C18, елювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH), одержуючи цільовий продукт (7 мг, 33%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 12,23-12,01 (ушир.с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,04 (д, 1H), 3,95 (с, 2H), 2,53 (т, 2H), 2,42 (т, 2H), 1,76 (дддд, 2H), 1,65 (дддд, 2H). Мас-спектр (ES): 305 (M+1).

Приклад 76: трифторацетатна сіль 3-метил[5-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]амінопропаннітрилу



Стадія 1: 4-(1,3-тіазол-5-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин 4-Хлор-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин (3,00 г, 0,0106 моль) і 1,3-тіазол (7,50 мл, 0,106 моль) розчиняли в N,N-диметилацетаміді (40,0 мл). Розчин розподіляли на рівні порції в чотири посудини по 20 мл для мікрохвильового опромінення. У кожну реакційну посудину потім додавали ацетат калію (0,777 г, 7,93 ммоль) з подальшим додаванням тетракис(трифенілфосфін)паладію(0) (0,60 г, 2,1 ммоль). Кожну реакційну посудину нагрівали при 200°C у мікрохвильовому реакторі протягом 30 хвилин. Реакційні суміші об'єднували й більшу частину розчинника видаляли у вакуумі. Залишок розбавляли ДХМ, фільтрували й концентрували. Очищення колонковою флеш-хроматографією (етилацетат/гексани) давало цільовий продукт (2,25 г, 64%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,99 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,49 (д, 1H), 6,91 (д, 1H), 5,70 (с, 2H), 3,56 (дд, 2H), 0,93 (дд, 2H), -0,05 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 333 (M+1).

Стадія 2: 4-(2-бром-1,3-тіазол-5-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин

2,5 М розчин n-бутиллітію в гексані (0,860 мл) додавали по краплях до охолодженого до -78°C розчину 4-(1,3-тіазол-5-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (550 мг, 0,0016 моль) у ТГФ (20 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин при -78°C із наступним повільним додаванням чотирибромистого вуглецю (658 мг, 0,00198 моль) у вигляді розчину в ТГФ (10 мл). Через 30 хвилин суміш гасили невеликою кількістю насиченого розчину хлориду амонію, розбавляли простим ефіром і сушили над сульфатом натрію. Залишок, одержаний після фільтрування й концентрування, очищали колонковою флеш-хроматографією (етилацетат/гексани), одержуючи цільовий продукт (387 мг, 57%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,85 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,49 (д, 1H), 6,83 (д, 1H), 5,69 (с, 2H),

3,55 (дд, 2H), 0,92 (дд, 2H), -0,05 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 411, 413 (M+1).

Стадія 3: 4-(2-бром-1,3-тіазол-5-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин

Розчин 4-(2-бром-1,3-тіазол-5-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (370 мг, 0,90 ммоль) у ДХМ (5,0 мл) і ТФОК (1,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 7 годин. Суміш потім концентрували, повторно розчиняли в метанолі (2 мл) і додавали етилендіамін (0,5 мл). Суміш перемішували протягом 6 годин при кімнатній температурі. Суміш розбавляли ДХМ (10 мл), і осад, що випав, виділяли фільтруванням і промивали невеликою кількістю ДХМ, одержуючи цільовий продукт (182 мг, 72%).

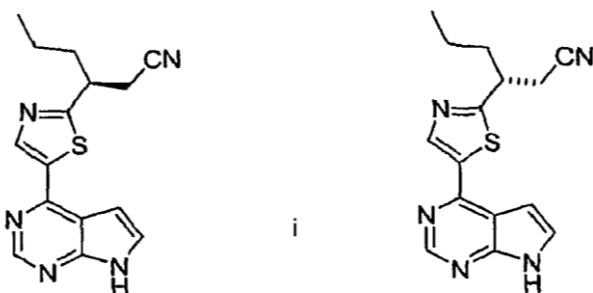
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО): δ 8,74 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,15 (д, 1H). Мас-спектр (ES): 281, 283 (M+1).

Стадія 4: 3-метил[5-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]амінопропаннітрил

Розчин 4-(2-бром-1,3-тіазол-5-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідину (31 мг, 0,11 ммоль) і 3-(метиламіно)пропіонітрилу (103 мкл, 0,00110 моль) у ДМФ (1,0 мл, 0,013 моль) перемішували при 90°C протягом 2 годин. Неочищену реакційну суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії (колонка C18, елювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH) і ще раз за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії (колонка C18, елювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,1% ТФОК), одержуючи цільовий продукт у вигляді трифторацетатної солі (30 мг, 68%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО): δ 12,25 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,60 (дд, 1H), 7,00 (дд, 1H), 3,89 (т, 2H), 3,20 (с, 3H), 2,94 (т, 2H). Мас-спектр (ES): 285 (M+1).

Приклад 77: (3S)- і (3R)-3-[5-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]гексаннітрил



Стадія 1: N-метокси-N-метилбутанамід

До суміші бутанової кислоти (1,01 г, 0,0115 моль) і гідрохлориду N,O-диметилгідроксиаміну (1,12 г, 0,0115 моль) у ДХМ (50 мл) додавали гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (5,6 г, 0,013 моль) і TEA (3,2 мл, 0,023 моль). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин потім промивали водою й насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (простий ефір/гексани). Розчинник видаляли (235 мбар/40°C), одержуючи продукт (1,33 г, 88%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,68 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,40 (т, 2H), 1,74-1,59 (м, 2H), 0,96 (т, 3H).

Стадія 2: 1-[5-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]бутан-1-он

2,5 М розчин н-бутиллітію в гексані (878 мкл) додавали повільно по краплях до охолодженого до -78°C розчину 4-(1,3-тіазол-5-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (501 мг, 1,37 ммоль) у ТГФ (20 мл). Через 45 хвилин додавали N-метокси-N-метилбутанамід (0,360 г, 2,74 ммоль). Реакцію проводили при -78°C протягом 30 хвилин, і потім залишали нагріватися до кімнатної температури. Реакційну суміш гасили насиченим розчином хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водою й насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі. За допомогою колонкової флеш-хроматографії (етилацетат/гексани) одержували продукт (235 мг, 42%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,93 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 7,52 (д, 1H), 6,92 (д, 1H), 5,71 (с, 2H), 3,56 (дд, 2H), 3,19 (т, 2H), 1,92-1,77 (м, 2H), 1,05 (т, 3H), 0,93 (дд, 2H), -0,05 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 403 (M+1).

Стадія 3: (2E)- і (2Z)-3-[5-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]гекс-2-еннітрил

До 1,0 М розчину трет-бутоксиду калію в ТГФ (0,605 мл) у ТГФ (4,0 мл) при 0°C додавали по краплях діетилціанометилфосфонат (0,102 мл, 0,634 ммоль). Охолоджувальну баню забирали й



реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Через 30 хвилин додавали по краплях розчин 1-[5-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]бутан-1-ону (232 мг, 0,576 ммоль) у ТГФ (3,0 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин, і неочищену суміш потім адсорбували силікагелем і очищали колонковою флеш-хроматографією (етилацетат/гексани), одержуючи продукт у вигляді суміші ізомерів олефіну (225 мг, 92%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), основний ізомер: δ 8,89 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,52 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,35 (с, 1H), 5,70 (с, 2H), 3,56 (дд, 2H), 2,96 (т, 2H), 1,88-1,72 (м, 2H), 1,08 (т, 3H), 0,93 (дд, 2H), -0,07 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 426 (M+1).

Стадія 4: (3S)- і (3R)-3-[5-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]гексаннітрил

Моногідрат ацетату міді (0,7 мг, 0,004 ммоль) і (оксид-2,1-фенілен)біс(дифенілфосфін) (2 мг, 0,004 моль) змішували в толуолі (0,24 мл). Додавали PMHS (30 мкл). Суміш перемішували протягом 25 хвилин при кімнатній температурі з наступним додаванням (2E)-3-[5-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]гекс-2-еннітрилу (51 мг, 0,12 моль) у толуолі (0,24 мл) і, нарешті, трет-бутиловий спирт (0,043 мл). Одержану суміш перемішували протягом ночі. Неочищену суміш очищали безпосередньо колонковою флеш-хроматографією (етилацетат/гексани), одержуючи цільовий продукт (39 мг, 76%).

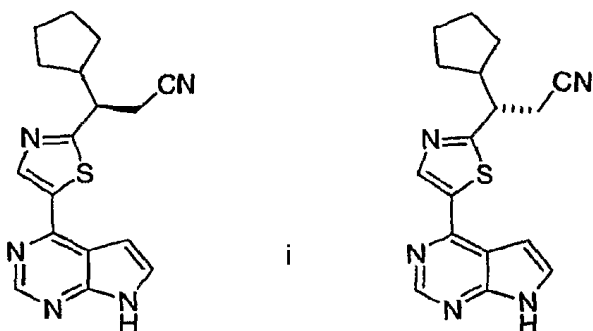
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,87 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 5,69 (с, 2H), 3,60-3,46 (м, 3H), 2,99-2,82 (м, 2H), 2,05-1,89 (м, 2H), 1,50-1,34 (м, 2H), 0,97 (т, 3H), 0,92 (т, 2H), -0,06 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 428 (M+1).

Стадія 5: (3S)- і (3R)-3-[5-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]гексаннітрил

ТФОК (1,0 мл) додавали до розчину 3-[5-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]гексаннітрилу (36 мг, 0,084 ммоль) у ДХМ (4,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш концентрували, і повторно розчиняли в метанолі (3 мл), до якого додавали етилендіамін (0,1 мл). Через 2 години реакційного часу суміш концентрували й безпосередньо очищали за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії (колонка C18, елювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH), одержуючи цільовий продукт (10 мг, 40%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,96 (ушир.с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,51-7,45 (м, 1H), 6,90-6,86 (м, 1H), 3,59-3,44 (м, 1H), 3,01-2,82 (м, 2H), 2,06-1,87 (м, 2H), 1,51-1,34 (м, 2H), 0,98 (т, 3H). Мас-спектр (ES): 298 (M+1).

Приклад 78: (3R)- і (3S)-3-циклопентил-3-[5-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]пропаннітрил

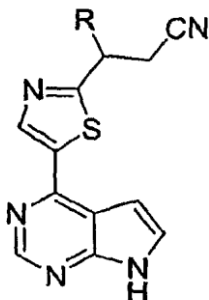


До розчину (2E)- і (2Z)-3-циклопентил-3-[5-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]-метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]акрилонітрилу (199 мг, 0,440 ммоль) (одержаний, наприклад, як у прикладі 77, стадії 1-3) у суміші етанолу (10 мл) і етилацетату (10 мл) додавали каталітичну кількість 10% паладію на вугіллі. Суміш перемішували при кімнатній температурі при одній атмосфері водню протягом ночі. Потім суміш піддавали тиску H<sub>2</sub> в 50 ф/кв.дюйм до завершення реакції. Фільтрування й видалення розчинника давали масло, яке розчиняли в ДХМ (4 мл) і ТФОК (1 мл). Розчин перемішували доти, поки не витрачалася вихідна речовина, і потім суміш концентрували й повторно розчиняли в метанолі (3 мл), до якого додавали етилендіамін (0,4 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години, і концентрували у вакуумі. Неочищену суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії (колонка C18, елювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH), одержуючи цільовий продукт (36 мг, 25%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,44 (ушир.с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,50 (дд, 1H), 6,89 (дд, 1H), 3,34 (дт, 1H), 2,98 (дд, 1H), 2,89 (дд, 1H), 2,44-2,31 (м, 1H), 2,07-1,96 (м, 1H), 1,80-1,52

(м, 5Н), 1,40-1,24 (м, 2Н). Мас-спектр (ES): 324 (М+1).

Наступні сполуки в таблиці 5с були одержані (у вигляді рацемічних сумішей), як описано в прикладах 77, 78 або 86, як зазначено в наступній таблиці, з використанням різних амідів Вейнреба (як одержано в прикладі 77, стадія 1):

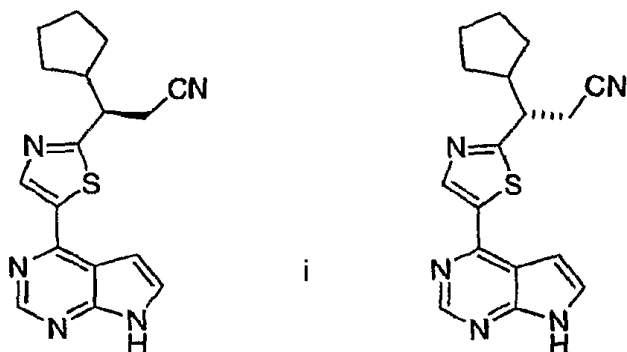


5

Таблиця 5с

Приклад №	Назва	R	Мас-спектр (М+Н)	Спосіб одержання
79	5-метил-3-[5-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]гексаннітрил		312	Приклад 77
80	3-піридин-3-іл-3-[5-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]пропаннітрил		333	Приклад 78
81	3-(5-бромпіридин-3-іл)-3-[5-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]пропаннітрил		411,413	Приклад 77
82	5-2-ціано-1-[5-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]етилнікотинонітрил		358	Приклад 77, до стадії 4, потім приклад 431, за винятком очищення, потім приклад 77, стадія 5
83	3-[5-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]бутаннітрил	Me	270	Приклад 86, стадія 3, піддавали умовам прикладу 77, стадії 4 і 5
83A	3-піридин-4-іл-3-[5-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]пропаннітрил		333	Приклад 78
83B	трифторацетатна сіль 4-2-ціано-1-[5-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]етилпіридин-2-карбонітрилу		358	Приклад 77, до стадії 3, потім приклад 431, за винятком очищення, потім приклад 78, очищена методом препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії з використанням суміші H <sub>2</sub> O/ACN, що містить 0,1% ТФОК
83C	3-піридин-2-іл-3-[5-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]пропаннітрил		333	Приклад 78

Приклад 84: (2S)- і (2R)-2-[5-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]пентаннітрил



Стадія 1: (2S)- і (2R)-2-[5-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]пентаннітрил

До суміші 1-[5-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]бутан-1-ону (одержаний, як у прикладі 77) (101 мг, 0,251 ммоль) і п-толілсульфонілметилізоціаніду (147 мг, 0,753 ммоль) у суміші ДМСО (5,0 мл) і етанолу (61 мкл) додавали 1,0 М розчин трет-бутоксиду калію в ТГФ (753 мкл). Суміш потім нагрівали при 45°C протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш гасили шляхом додавання насиченого розчину хлориду амонію, а потім води. Продукт екстрагували простим ефіром, і екстракти промивали водою й насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували у вакуумі. За допомогою колонкової флеш-хроматографії (етилацетат/гексани) одержували продукт (39 мг, 25%).

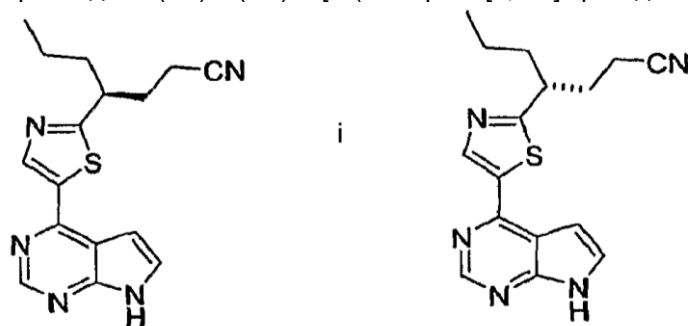
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,88 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,32 (дд, 1H), 3,55 (дд, 2H), 2,20-2,11 (м, 2H), 1,71-1,57 (м, 2H), 1,03 (т, 3H), 0,93 (дд, 2H). Мас-спектр (ES): 414 (M+1).

Стадія 2: (2S)- і (2R)-2-[5-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]пентаннітрил

Розчин 2-[5-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]пентаннітрилу (59 мг, 0,093 ммоль) у ДХМ (3 мл) і ТФОК (0,5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш потім концентрували, і залишок потім розчиняли в метанолі (3 мл), до якого потім додавали етилендіамін (0,3 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 40 хвилин. Розчинник видаляли у вакуумі, і неочищену суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії (колонка C18, елювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH), одержуючи цільовий продукт (20 мг, 76%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,66 (ушир.с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,49 (дд, 1H), 6,88 (дд, 1H), 4,33 (дд, 1H), 2,23-2,12 (м, 2H), 1,75-1,60 (м, 2H), 1,04 (т, 3H). Мас-спектр (ES): 284 (M+1).

Приклад 85: (4S)- і (4R)-4-[5-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]гептаннітрил



До розчину триетилфосфонацетату (188 мг, 0,838 ммоль) у ТГФ (6,0 мл) при 0°C додавали 1,0 М трет-бутоксид калію в ТГФ (840 мкл). Суміш потім залишали нагріватися до кімнатної температури з наступним охолодженням до 0°C, і в цей момент додавали 1-[5-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]бутан-1-он (одержаний, як у прикладі 77) (225 мг, 0,559 ммоль) у ТГФ (4,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години, у цей момент гасили водою й екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали водою й насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі. За допомогою колонкової флеш-хроматографії одержували продукт у вигляді суміші ізомерів олефіну (222 мг, 84%). Мас-спектр (ES): 473 (M+1).

Етил 3-[5-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]гекс-2-еноат у вигляді суміші (2E)- і (2Z)-ізомерів (222 мг, 0,470 ммоль) розчиняли в етанолі (10 мл), і додавали каталітичну кількість 10% Pd-C. Суміш перемішували в атмосфері водню, забезпечуваній з балона, протягом 16 годин. Фільтрування й концентрування у вакуумі давали

5 цільовий продукт (201 мг, 90%). Мас-спектр (ES): 475 (M+1).

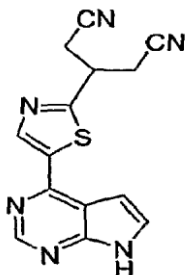
До розчину етил 3-[5-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]гексаноату (201 мг, 0,423 ммоль) у ТГФ (5,0 мл) при -78°C додавали 1,00 М розчин діізобутилалюмінійгідриду в ДХМ (1,06 мл). Суміш залишали нагріватися до -10°C повільно протягом 1,5 години, з наступним додаванням тетрагідрату тартрату калію-натрію, води й простого ефіру. Суміш перемішували протягом 1 години, потім шари розділяли, і водний шар екстрагували додатково етилацетатом. Органічні екстракти промивали водою й насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі, одержуючи цільовий продукт (176 мг, 96%). Мас-спектр(ES): 433 (M+1).

Розчин 3-[5-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]гексан-1-олу (88 мг, 0,20 ммоль) у ТФОК (2 мл) перемішували протягом 30 хвилин. ТФОК потім упарювали й залишок перемішували в метанолі (2 мл), що містить етилендіамін (0,2 мл) і краплю води, протягом 30 хвилин. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії (колонка C18, елюювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH) давало цільовий продукт (36 мг, 58%). Мас-спектр (ES): 303 (M+1).

До суміші 3-[5-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]гексан-1-олу (36 мг, 0,12 ммоль) і TEA (19,9 мкл, 0,143 ммоль) у ДХМ (5 мл) при 0°C додавали метансульфонілхлорид (11,0 мкл, 0,143 ммоль). Після перемішування протягом 10 хвилин, розчин концентрували й розчиняли в ДМСО (1,6 мл) і додавали ціанід натрію (23 мг, 0,48 ммоль). Суміш потім нагрівали при 125°C у мікрохвильовій печі протягом 30 хвилин. Суміш потім очищали безпосередньо за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії (колонка C18, елюювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH), одержуючи цільовий продукт (10 мг, 27%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,37 (ушир.с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,46 (дд, 1H), 6,88 (дд, 1H), 3,34-3,25 (м, 1H), 2,47-2,30 (м, 2H), 2,22-2,12 (м, 2H), 1,95-1,71 (м, 2H), 1,44-1,31 (м, 2H), 0,94 (т, 3H). Мас-спектр (ES): 312 (M+1).

Приклад 86: 3-[5-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]пентандинітрил



Стадія 1: N-метокси-2-[(4-метоксибензил)окси]-N-метилацетамід

До суміші [(4-метоксибензил)окси]оцтової кислоти (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2001, pp. 2837-2841) (6,86 г, 0,0350 моль) і гідрохлориду N,O-диметилгідроксиаміну (3,41 г, 0,0350 моль) у ДХМ (100 мл) додавали гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (17 г, 0,038 моль) з наступним додаванням TEA (9,7 мл, 0,070 моль). Одержану суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин потім промивали водою, 0,5 М HCl, насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і насиченим розчином солі, потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували у вакуумі. За допомогою колонкової флеш-хроматографії (простий ефір/гексани) одержували цільовий продукт (5,75 г, 69%).

Стадія 2: 2-[(4-метоксибензил)окси]-1-[5-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]етанон

До розчину 4-(1,3-тіазол-5-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (2,12 г, 6,38 ммоль) у ТГФ (70 мл) при -78°C повільно по краплях додавали 2,5 М розчин н-бутиллітію в гексані (3,06 мл). Після перемішування протягом 30 хвилин додавали N-метокси-2-[(4-метоксибензил)окси]-N-метилацетамід (2,29 г, 9,56 ммоль). Реакцію продовжували протягом 30 хвилин з наступним додаванням при -78°C, потім охолоджувальну баню забирали й реакційну суміш гасили насиченим розчином хлориду амонію й екстрагували простим ефіром. Екстракти сушили сульфатом натрію й концентрували у вакуумі. Неочищену суміш очищали колонковою флеш-хроматографією (етилацетат/гексани), одержуючи цільовий продукт (2,16 г, 66%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,93 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,37 (д, 2H), 6,91 (д, 2H), 6,89 (д, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,00 (с, 2H), 4,70 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,56 (дд, 2H), 0,93 (дд, 2H), -0,05 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 511 (M+1).

5 Стадія 3: (2E)- і (2Z)-4-[(4-метоксибензил)окси]-3-[5-(7-[2-(триметилсиліл)-етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]бут-2-еннітрил

До розчину 1 М трет-бутоксиду калію в ТГФ (4,44 мл) у ТГФ (30 мл) при 0°C додавали по краплях діетилціанометилфосфонат (820 мг, 0,0046 моль). Баню забирали й реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Через 30 хвилин додавали по краплях розчин 2-[(4-метоксибензил)окси]-1-[5-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]етанону (2,16 г, 0,00423 моль) у ТГФ (20 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, і потім гасили невеликою кількістю насиченого розчину хлориду амонію, розбавляли простим ефіром, сушили над сульфатом натрію й концентрували у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії, елюювання градієнтом від 0 до 35% етилацетату в гексанах, давало цільовий продукт у вигляді суміші ізомерів олефіну приблизно в

15 рівній кількості (1,76 г, 78%).  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,90 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,50 (д, 2H), 7,35 (дд, 2H), 7,31 (дд, 2H), 6,92 (дд, 2H), 6,90 (дд, 2H), 6,86 (д, 2H), 6,62 (с, 1H), 6,10 (т, 1H), 5,70 (с, 4H), 4,75 (с, 2H), 4,72 (д, 2H), 4,64 (с, 4H), 3,82 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,56 (дд, 2H), 3,55 (дд, 2H), 0,96-0,90 (м, 4H), -0,05 (с, 9H), -0,054 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 534 (M+1).

20 Стадія 4: 4-[(4-метоксибензил)окси]-3-[5-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]бутаннітрил

(2E)- і (2Z)-4-[(4-метоксибензил)окси]-3-[5-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]бут-2-еннітрил (880 мг, 1,6 ммоль) розчиняли в суміші етанолу (20 мл) і етилацетату (20 мл). Додавали каталітичну кількість 10% Pd-C. Суміш струшували при тиску водню 50 PSI (фт/кв.дюйм). Суміш фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи цільовий продукт (0,85 г, 99%). Мас-спектр (ES): 536 (M+1).

Стадія 5: 3-[5-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]пентандинітрил

4-[(4-метоксибензил)окси]-3-[5-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]бутаннітрил (251 мг, 0,468 ммоль) у ДХМ (10 мл) обробляли дихлордиціанохіноном (DDQ) (434 мг, 1,87 ммоль), потім водою (376 мкл). Через 1,5 години додавали насичений розчин бікарбонату натрію й воду, і реакційну суміш екстрагували три рази етилацетатом. Екстракти промивали водою, насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений продукт, який використовували без додаткового очищення.

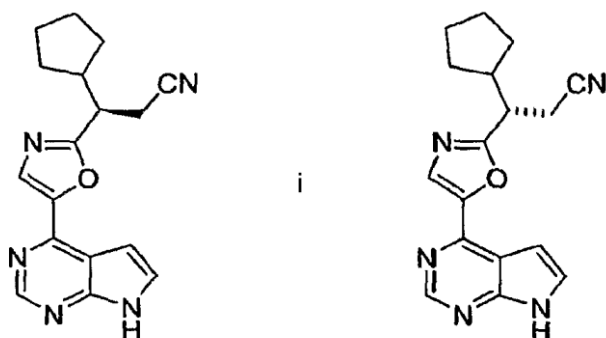
35 Розчин одержаного вище 4-гідрокси-3-[5-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]бутаннітрилу в ДХМ (12 мл) при 0°C обробляли послідовно ТЕА (130 мкл, 0,94 ммоль) і метансульфонілхлоридом (73 мкл, 0,94 ммоль). Через 1 годину реакційного часу суміш розбавляли водою й екстрагували три рази етилацетатом. Екстракти промивали водою й насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували у вакуумі. Залишок потім розчиняли в ДМСО (5 мл) і додавали ціанід натрію (110 мг, 2,3 ммоль). Через 30 хвилин, суміш розбавляли водою, екстрагували простим ефіром, промивали водою, насиченим розчином солі й сушили над сульфатом натрію. Концентрування й очищення колонковою флеш-хроматографією (етилацетат/гексани) давали цільовий продукт (14 мг, 7%). Мас-спектр (ES): 425 (M+1).

45 Розчин 3-[5-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-тіазол-2-іл]пентандинітрилу (14 мг, 0,033 ммоль) у ДХМ (3 мл), що містить ТФОК (0,6 мл), перемішували протягом 4 годин. Суміш потім концентрували й залишок розчиняли в метанолі (2 мл), до якого потім додавали етилендіамін (0,4 мл). Через 1 годину протікання реакції продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії (колонка C18, елюювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH), одержуючи цільовий продукт (6 мг, 62%).

50 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО): δ 12,27 (ушир.с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 4,14 (м, 1H), 3,17 (д, 4H). Мас-спектр (ES): 295 (M+1).

Приклад 87: (3R)-3-циклопентил-3-[5-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-оксазол-2-іл]пропаннітрил і

55 (3S)-3-циклопентил-3-[5-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-оксазол-2-іл]пропаннітрил



Стадія 1: 4-(1,3-оксазол-5-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин

Суміш 4-хлор-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідину (0,440 г, 1,55 ммоль), 1,3-оксазолу (0,306 мл, 4,65 ммоль), ацетату калію (0,456 г, 4,65 ммоль) і  
 5 тетракис(трифенілфосфін)паладію(0) (0,179 г, 0,155 ммоль) в *N,N*-диметилацетаміді (8,0 мл) нагрівали при 200°C у мікрохвильовому реакторі протягом 30 хвилин. Більшу частину розчинника видаляли у вакуумі. Одержаний залишок розбавляли ДХМ, фільтрували й концентрували. За допомогою колонкової флеш-хроматографії (етилацетат/гексани) одержували продукт (330 мг, 67%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,96 (с, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 8,08 (с, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 7,08 (д, 1Н), 5,76 (с, 2Н), 3,60 (т, 2Н), 0,98 (т, 2Н), 0,00 (с, 9Н). Мас-спектр (ES): 317 (M+1).

Стадія 2: циклопентил[5-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1,3-оксазол-2-іл]метанон

Розчин *n*-бутиллітію в гексані (1,6 М, 0,30 мл) додавали повільно по краплях до охолодженого до -78°C розчину 4-(1,3-оксазол-5-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідину (140,0 мг, 0,44 ммоль) у ТГФ (10,0 мл). Через 20 хвилин додавали 1,0 М розчин дихлориду цинку в простому ефірі (0,53 мл). Реакційну суміш потім перемішували протягом 60 хвилин при 0°C. Після цього додавали йодид міді(I) (84 мг, 0,44 ммоль), і цю суміш залишали перемішуватися протягом 10 хвилин. Потім додавали циклопентанкарбонілхлорид (108 мкл, 0,885 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C додатково протягом 1 години, з  
 20 цього моменту її залишали нагріватися до кімнатної температури. Реакційну суміш гасили шляхом додавання насиченого розчину NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водою й насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували у вакуумі. За допомогою колонкової флеш-хроматографії (етилацетат/гексани)  
 25 одержували продукт (97 мг, 53%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,96 (с, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 7,56 (д, 1Н), 7,22 (д, 1Н), 5,76 (с, 2Н), 3,60 (т, 2Н), 3,56 (т, 1Н), 2,23-1,56 (м, 8Н), 0,98 (т, 2Н), 0,00 (с, 9Н). Мас-спектр (ES): 413 (M+1).

Стадія 3: (3R)- і (3S)-3-циклопентил-3-[5-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1,3-оксазол-2-іл]пропаннітрил

До 1,0 М розчину трет-бутоксиду калію в ТГФ (0,355 мл) і ТГФ (3 мл) при 0°C додавали по краплях діетилціанометилфосфонат (66 мг, 0,37 ммоль). Охолоджувальну баню забирали й реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Через 30 хвилин додавали по краплях розчин циклопентил[5-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1,3-оксазол-2-іл]метанону (1,402 мг, 0,338 ммоль) у ТГФ (2,0 мл). Через 3 години протікання реакції суміш адсорбували на силікагель і за допомогою колонкової флеш-хроматографії (етилацетат/гексани) одержували цільовий продукт у вигляді суміші ізомерів олефіну (89 мг, 60%). Мас-спектр (ES): 436 (M+1).

До суміші моногідрату ацетату міді(I) (4,0 мг, 0,020 ммоль) і (оксид-2,1-фенілен)біс(дифенілфосфін)у (11 мг, 0,020 ммоль) у толуолі (0,40 мл, 0,0038 моль) додавали РМНС (50 мкл). Одержану суміш перемішували протягом 25 хвилин при кімнатній температурі з наступним додаванням (2Е)- і (2Z)-3-циклопентил-3-[5-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1,3-оксазол-2-іл]акрилонітрилу (88 мг, 0,20 ммоль) у толуолі (0,40 мл) і потім трет-бутилового спирту (0,072 мл). Після відсутності взаємодії при кімнатній температурі протягом 16 годин додатково додавали моногідрат ацетату міді(I) і (оксид-2,1-фенілен)біс(дифенілфосфін) (по 0,10 мольних еквівалента кожного) і реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом 16 годин. Неочищену суміш піддавали колонковій флеш-хроматографії (етилацетат/гексани), одержуючи цільовий продукт (21 мг, 23%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,96 (с, 1Н), 8,02 (с, 1Н), 7,56 (д, 1Н), 7,10 (д, 1Н), 5,76 (с, 2Н), 3,60 (т, 2Н), 3,38-3,30 (м, 1Н), 3,03 (дд, 1Н), 2,95 (дд, 1Н), 2,60-2,40 (м, 1Н), 2,10-2,00 (м, 1Н), 1,85-1,15 (м, 7Н), 0,98 (т, 2Н), 0,00 (с, 9Н). Мас-спектр (ES): 438 (M+1).

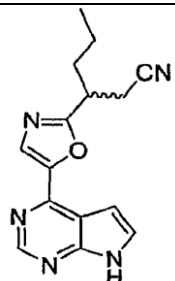
Стадія 4: (3R)- і (3S)-3-циклопентил-3-[5-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-оксазол-2-іл]пропаннітрил

Розчин 3-циклопентил-3-[5-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-оксазол-2-іл]пропаннітрилу (20,0 мг, 0,0457 ммоль) перемішували із ТФОК (0,1 мл) у ДХМ (0,2 мл) протягом 6 годин. Розчинник видаляли, і одержаний залишок перемішували протягом ночі з етилендіаміном (0,1 мл) у метанолі (0,2 мл). Розчинник видаляли у вакуумі. Цільовий продукт одержували за допомогою препаративної ВЕРХ/Мас-спектр (колонка С18, елюювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH) (5,3 мг, 38%).

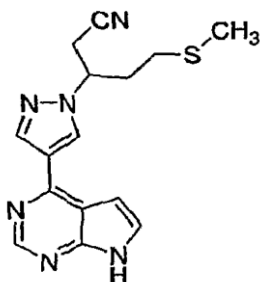
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,25 (ушир.с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 3,36-3,28 (м, 1H), 2,98 (дд, 1H), 2,90 (дд, 1H), 2,51-2,38 (м, 1H), 2,08-1,96 (м, 1H), 1,80-1,51 (м, 5H), 1,44-1,30 (м, 2H). Мас-спектр (ES): 308 (M+1).

Наступна сполука в таблиці 5d також була одержана у вигляді рацемічної суміші згідно зі способом вищевказаного прикладу 87.

Таблиця 5d

Приклад №	Структура	Назва	R	Мас-спектр (M+H)
88		3-[5-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1,3-оксазол-2-іл]гексаннітрил	Pr	282

Приклад 90: 5-(метилтіо)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентаннітрил



Стадія 1: (2E)-5-(метилтіо)пент-2-еннітрил

До суміші [хлор(трифеніл)фосфораніл]ACN (2,5 г, 0,0073 моль) у ТГФ (10 мл, 0,1 моль) при 0°C додавали ТЕА (2,0 мл, 0,014 моль), і одержану суміш перемішували протягом 30 хвилин. Льодяну баню забирали на 30 хвилин, потім суміш повторно охолоджували до 0°C. Додавали розчин 3-(метилтіо)пропанолу (0,68 мл, 0,0072 моль) у ТГФ (1 мл, 0,02 моль) і суміш перемішували протягом ночі. Додавали воду й суміш фільтрували. Фільтрат промивали водою ×3 і насиченим розчином солі. Органічну фазу сушили й розчинник видаляли за допомогою роторного випарника, одержуючи 2,1 г практично білої твердої речовини. Тверду речовину розтирали з MTBE і фільтрували. Фільтрат промивали 1N HCl, водою, насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і насиченим розчином солі. Органічну фазу сушили й концентрували з використанням роторного випарника, одержуючи 0,62 г оранжевого масла (44% вихід, транс:цис ~ 2:1).

<sup>1</sup>H ЯМР для транс (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,68 (1H, м); 5,14 (1H, д); 2,6 (2H, м); 2,55 (2H, т); 2,1 (3H, с).

Стадія 2: 5-(метилтіо)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентаннітрил

Суміш 4-(1Н-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (0,30 г, 0,00095 моль), (2E)-5-(метилтіо)пент-2-еннітрилу (0,28 г, 0,0016 моль) і ДБУ (45 мкл, 0,00030 моль) в ACN (3 мл, 0,06 моль) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 днів. Розчинник видаляли з використанням роторного випарника, одержуючи оранжеве масло. Неочищене масло хроматографували з використанням 30-70% етилацетату в гексані,

одержуючи 0,35 г безбарвного масла (83% вихід).

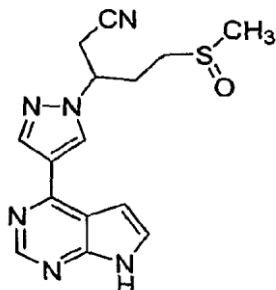
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,95 (1H, с); 8,41 (1H, с); 8,4 (1H, с); 7,48 (1H, д); 6,84 (1H, д); 5,75 (2H, с); 4,95 (1H, ушир.); 3,6 (2H, т); 3,1 (2H, м); 2,58 (2H, м); 2,28 (2H, м); 2,1 (3H, с); 1,99 (2H, т); 0,0 (9H, с). Мас-спектр (ES): 443 (M+1).

5 Стадія 3: 5-(метилтіо)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентаннітрил

Розчин 5-(метилтіо)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентаннітрилу (0,35 г, 0,00079 моль) у ТГФ (4 мл, 0,05 моль) і 3,0 М HCl у воді (4 мл) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник видаляли з використанням роторного випарника, одержуючи блідо-оранжеве масло. Масло перемішували в етанолі (3 мл, 0,05 моль) і 8,0 М гідроксиді амонію у воді (1 мл) протягом ночі. Реакційну суміш концентрували й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії (колонка C18, елювання градієнтом суміші ACN/H<sub>2</sub>O, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH), одержуючи 125 мг білої піни. Білу піну розтирали з MTBE (~ 1,5 мл). Одержану тверду речовину фільтрували, промивали й сушили, одержуючи 80 мг продукту (32% вихід).

15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,38 (1H, с); 8,88 (1H, с); 8,39 (1H, с); 8,38 (1H, с); 7,44 (1H, д); 6,8 (1H, д); 5,75 (2H, с); 4,9 (1H, ушир.); 3,05 (2H, м); 2,5 (2H, м); 2,23 (2H, д); 2,1 (3H, с). Мас-спектр (ES): 313 (M+1).

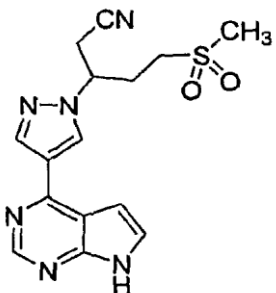
Приклад 91: 5-(метилсульфініл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентаннітрил



20 Розчин 5-(метилтіо)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентаннітрилу (0,065 г, 0,00021 моль) і перекису водню (0,022 мл, 0,00023 моль) в ACN (1 мл, 0,02 моль) перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували й очищали методом ВЕРХ, одержуючи 21 мг твердої речовини. Тверду речовину розтирали з MTBE (1 мл)/ДХМ (10 крапель). Тверду речовину фільтрували й промивали, одержуючи 13 мг білої твердої речовини (20% вихід), яку сушили при температурі від кімнатної до 50°C протягом 2 годин.

25 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,95 (1H, с); 8,85 (1H, с); 8,4 (2H, м); 7,4 (1H, д); 6,8 (1H, с); 4,9 (1H, ушир.); 3,15 (2H, м); 3,0 (2H, м); 2,8-2,5 (2H, м); 2,6 (3H, с). Мас-спектр (ES): 329 (M+1).

30 Приклад 92: 5-(метилсульфоніл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентаннітрил

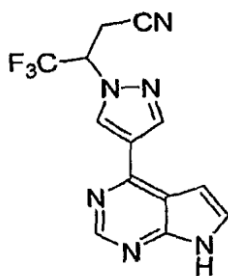


35 Розчин 5-(метилтіо)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентаннітрилу (0,040 г, 0,00013 моль) і перекису водню (0,5 мл, 0,005 моль) в ACN (1 мл, 0,02 моль) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш очищали методом ВЕРХ, одержуючи 16 мг білої склоподібної/твердої речовини, яку розтирали з EtOH (~0,8 мл), одержуючи 13 мг білої твердої речовини (30% вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,75 (1H, с); 8,48 (1H, д); 8,4 (1H, д); 7,43 (1H, д); 6,8 (1H, с); 5,0 (1H, ушир.); 3,4 (2H, м); 3,2-3,0 (2H, м); 2,8-2,5 (2H, м); 2,95 (3H, с). Мас-спектр (ES): 345 (M+1).

Приклад 93: 4,4,4-трифтор-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)піразол-1-іл]бутиронітрил





Стадія 1: 4,4,4-трифтор-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бутаннітрил

Суміш 4-(1Н-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідину (6,9 г, 0,022 моль), (2Е)-4,4,4-трифторбут-2-еннітрилу (2,8 г, 0,023 моль) і ДБУ (0,18 мл, 0,0012 моль) в АСН (70 мл, 1 моль) перемішували протягом 20 хвилин. Реакційну суміш фільтрували й фільтрат видаляли з використанням роторного випарника, одержуючи оранжеве масло. Неочищене масло хроматографували з використанням 20-50% етилацетату в гексані, одержуючи 9,1 г твердої речовини/масла (96% вихід). Окремий енантіомер (пік 2) відокремлювали методом хіральної колонкової хроматографії (ОД-Н колонка, 30%EtOH/гексан) у вигляді зеленуватої твердої/склоподібної речовини (3,3 г, 32% вихід).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,93 (1Н, с); 8,46 (1Н, с); 8,45 (1Н, с); 7,5 (1Н, д); 6,85 (1Н, д); 5,75 (2Н, с); 5,2 (1Н, м); 3,6 (2Н, т); 3,7-3,3 (2Н, м); 1,99 (2Н, т); 0,0 (9Н, с). Мас-спектр (ES): 438 (М+1).

Стадія 2: 4,4,4-трифтор-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)піразол-1-іл]бутиронітрил

Розчин 4,4,4-трифтор-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бутаннітрилу (3,1 г, 0,0071 моль) зі стадії 1 у ТГФ (35 мл, 0,43 моль) і 3,0 М НСІ у воді (35 мл) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник видаляли з використанням роторного випарника, одержуючи зеленувато-оранжеве масло/сткло. Масло перемішували з етилацетатом і насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Водну фазу екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали насиченим водним розчином солі й упарювали з використанням роторного випарника, одержуючи маслоподібний/склоподібний залишок. Залишок перемішували в етанолі (20 мл, 0,3 моль) і 8,0 М гідроксиді амонію у воді (10 мл) протягом вихідних днів. Розчинник видаляли з використанням роторного випарника, одержуючи блідо-оранжеву піну/тверду речовину. Неочищений продукт хроматографували з використанням 0-7% MeOH/ДХМ, 0-0,7% NH<sub>4</sub>ОН, одержуючи 3 г блідо-оранжевої пасту/твердої речовини. Тверду речовину перекристалізовували з EtOH, одержуючи 1,6 г не зовсім білих кристалів (74% вихід).

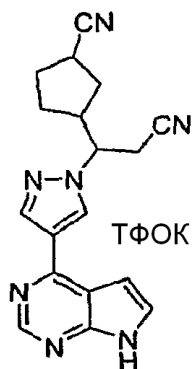
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 12,2 (1Н, с); 8,95 (1Н, с); 8,7 (1Н, с); 8,5 (1Н, с); 7,63 (1Н, д); 6,96 (1Н, д); 6,01 (1Н, м); 3,7 (2Н, м). Мас-спектр (ES): 306 (М+1).

Наступні сполуки в таблиці 5е були одержані, як зазначено в колонці, позначеній "Одержання приклад №".

Таблиця 5е

Приклад №	Структура	Назва	Мас-спектр (М+Н)	Одержання приклад №
94		5,5-диметил-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)піразол-1-іл]гексаннітрил	308	61, модифікація G
95		4-[1-(2-метансульфонілетил)-1Н-піразол-4-іл]-7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин	291	61, модифікація G
96		5,5,5-трифтор-4-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)піразол-1-іл]пентаннітрил	320	59, модифікація G

Приклад 97: 3-(2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил)циклопентанкарбонітрил трифторацетат



5

Стадія 1: 3-(диметоксиметил)циклопентанкарбальдегід

В 3-горлій круглодонній колбі 2-норборнен (5,500 г, 0,05841 моль) розчиняли в ДХМ (198,0 мл) і метанолі (38,5 мл) і охолоджували до -78°C. Через реакційну суміш пропускали озон до того моменту, поки вона не набувала синє фарбування й перемішували при -78°C протягом 30 хвилин. Потім через суміш пропускали азот протягом 20 хвилин і додавали *p*-толуолсульфонову кислоту (0,95 г, 0,0055 моль). Реакційну суміш залишали нагріватися до 20°C і перемішували протягом 90 хвилин. У реакційну суміш додавали бікарбонат натрію (1,67 г, 0,0199 моль) і одержану суміш перемішували при 20°C протягом 30 хвилин і додавали диметилсульфід (9,4 мл, 0,13 моль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин і упарювали з використанням роторного випарника до об'єму ~50 мл. Реакційну суміш екстрагували ДХМ і органічні екстракти

промивали водою й насиченим розчином солі, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і упарювали у вакуумі. Реакційну суміш переганяли при  $135^\circ\text{C}$  (температура бані) у високому вакуумі, одержуючи продукт (7,5 г) у вигляді суміші діастереомерів у співвідношенні  $\sim 2:1$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,64 і 9,62 (д, 1H), 4,15 і 4,12 (с, 1H), 3,35 і 3,34 (с, 6H), 2,77 (м, 1H), 2,34 (м, 1H), 1,35-2,00 (м, 6H).

Стадія 2: (2E,Z)-3-[3-(диметоксиметил)циклопентил]акрилонітрил

У колбу, що містить при  $0^\circ\text{C}$  розчин  $t\text{-BuOK}$  у ТГФ (1,0 М, 6,10 мл), додавали розчин діетилціанометилфосфонату (1,1 г, 6,4 ммоль) у ТГФ (8 мл). Охолоджувальну баню забирали й реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища, потім додавали по краплях розчин 3-(диметоксиметил)циклопентанкарбальдегіду (1,00 г, 5,81 ммоль) у ТГФ (2 мл). Через короткий проміжок часу після завершення додавання починали утворюватися оранжеві гелеподібні агрегати й приблизно через 1 годину реакційна суміш перетворювалася на гель. Реакційну суміш витримували при перемішуванні при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин, у цей момент ТШХ указувала на завершення реакції. Реакційну суміш розподіляли між водою й  $\text{EtOAc}$  і водну фазу промивали додатково  $\text{EtOAc}$ . Об'єднану органічну фазу промивали водою, потім насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , потім сушили над  $\text{MgSO}_4$  і упарювали у вакуумі, і одержаний залишок очищали колонковою хроматографією з використанням суміші у співвідношенні 6:1 гексани: $\text{EtOAc}$  + 1%  $\text{TEA}$ , одержуючи продукт у вигляді суміші E/Z-ізомерів у співвідношенні 1:1 (760 мг, 61%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  вінільні протони при 6,69 (м, 0,5H), 6,37 (м, 0,5H), 5,32 (м, 0,5H), 5,23 (м, 0,5H), ацетальний метиновий протон при 4,14 (м, 1H), метильні протони при 3,34 (с, 6H).

Стадія 3: 3-[3-(диметоксиметил)циклопентил]-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)-етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил

До розчину 4-(1H-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (230 мг, 0,74 ммоль) в  $\text{ACN}$  (5 мл) додавали (2E,Z)-3-[3-(диметоксиметил)циклопентил]акрилонітрил (289 мг, 1,48 ммоль) з наступним додаванням ДБУ (300 мкл, 2,0 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин, у цей момент РХМС і ТШХ показували завершення реакції. Реакційну суміш упарювали досуха у вакуумі, і залишок очищали колонковою хроматографією, одержуючи продукт у вигляді суміші діастереомерів (293 мг, 77%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,85 (с, 1H), 8,31 (с, 2H), 7,40 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,28 (м, 1H), 4,11 (м, 1H), 3,54 (т, 2H), 3,36 (с, 1,5H), 3,34 (с, 1,5H), 3,30 (с, 1,5H), 3,26 (с, 1,5H), 3,12 (м, 1H), 2,94 (м, 1H), 2,65 (м, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,0-1,0 (м, 6H), 0,92 (т, 2H), -0,56 (с, 9H). Мас-спектр (EI):  $m/z$  = 511,3 (M+H).

Стадія 4: 3-(3-формілциклопентил)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил

До розчину 3-[3-(диметоксиметил)циклопентил]-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу (293 мг, 0,574 ммоль) у ТГФ (4,5 мл) додавали водну  $\text{HCl}$  (1,0 М, 1,5 мл). Реакційну суміш витримували при температурі навколишнього середовища протягом 2,5 години, у цей момент ТШХ і РХМС показували повне видалення захисної групи у відповідному альдегіді. Реакційну суміш розподіляли між водою й  $\text{EtOAc}$  і водну фазу екстрагували додатково  $\text{EtOAc}$ . Об'єднану органічну фазу промивали водою, потім насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , потім насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , і потім сушили над  $\text{MgSO}_4$  і фільтрували й упарювали досуха, одержуючи в залишку неочищений продукт у вигляді суміші діастереомерів.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,69 (д, 0,5H), 9,64 (д, 0,5H), 8,85 (с, 0,5H), 8,84 (с, 0,5H), 8,35 (с, 0,5H), 8,34 (с, 0,5H), 8,32 (с, 0,5H), 8,30 (с, 0,5H), 7,41 (д, 0,5H), 7,40 (д, 0,5H), 6,80 (д, 0,5H), 6,79 (д, 0,5H), 5,68 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 4,32 (м, 1H), 3,54 (м, 2H), 3,14 (м, 1H), 2,96 (м, 2H), 2,76 (м, 1H), 2,1-1,1 (м, 6H), 0,92 (м, 2H), -0,058 (с, 9H). Мас-спектр (EI):  $m/z$  = 465,1 (M+H).

Стадія 5: 3-3-[(E,Z)-(гідроксііміно)метил]циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил

До розчину 3-(3-формілциклопентил)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу (336 мг, 0,000723 моль) в  $\text{CH}_3\text{OH}$  (5,0 мл, 0,12 моль) додавали гідрохлорид гідроксиламіну (60 мг, 0,00087 моль) і  $\text{KHCO}_3$  (110 мг, 0,0011 моль) і реакційну суміш витримували при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин, у цей момент РХМС показувала завершення реакції. Реакційну суміш упарювали досуха у вакуумі й залишок розподіляли між водою й  $\text{EtOAc}$ , і водну фазу екстрагували додатково  $\text{EtOAc}$ . Об'єднану органічну фазу промивали водою, потім насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , потім сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували, одержуючи в залишку неочищений продукт, який вводили в наступну реакцію без очищення. ЯМР показував зникнення піка альдегідних протонів. Мас-спектр (EI)  $m/z$

= 480,2 (M+H).

Стадія 6: 3-(2-ціано-1-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил)циклопентанкарбонітрил

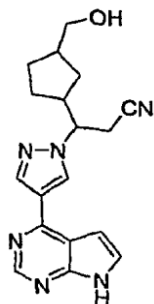
До розчину 3-3-[(E,Z)-(гідроксііміно)метил]циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу (324 мг, 0,67 ммоль) у піридині (1,2 мл) додавали по краплях метансульфонілхлорид (210 мкл, 2,7 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом 2,5 години, у цей момент РХМС показувала завершення реакції. Реакційну суміш розподіляли між водою й EtOAc, і водну фазу екстрагували додатково EtOAc. Об'єднану органічну фазу промивали водою, потім 0,1N HCl, потім насиченим розчином NaCl, і потім сушили над MgSO<sub>4</sub>. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією, одержуючи продукт у вигляді суміші діастереомерів (164 мг, 52%). Діастереомери потім розділяли методом хіральної ВЕРХ, одержуючи чотири окремих діастереомери, які вводили безпосередньо на стадію видалення захисної групи. Мас-спектр (EI): m/z = 462,1 (M+H).

Стадія 7: 3-(2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил)циклопентанкарбонітрил трифторацетат

Для чотирьох діастереомерів потім окремо видаляли захисну групу наступним ілюстративним чином. До 3-2-ціано-1-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етилциклопентанкарбонітрилу (35 мг, 0,076 ммоль), розчиненого в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,0 мл), додавали ТФОК (1,0 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища, у цей момент РХ-мас-спектрометрія показувала повне розщеплення N-гідроксиметильної проміжної сполуки. Розчинник видаляли й до залишку додавали метанол (1,0 мл) з наступним додаванням етилендіаміну (40 мкл, 0,61 ммоль), реакційну суміш перемішували протягом 16 годин, коли РХ-мас-спектрометрія показувала завершення реакції. Розчинник видаляли й залишок очищали препаративною РХ-мас-спектрометрією, одержуючи продукт у вигляді солі ТФОК. Експерименти NOE підтвердили, що всі ізомери мають цис-геометрію для циклопентильного кільця. Ізомери 1 і 2: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,95 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,29 (д, 1H), 4,72 (м, 1H), 3,27 (м, 1H), 3,19 (м, 1H), 2,95 (м, 1H), 2,72 (м, 1H), 2,2-1,9 (м, 4H), 1,67 (м, 2H).

Ізомери 3 і 4: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,95 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,28 (д, 1H), 4,72 (м, 1H), 3,27 (м, 1H), 3,19 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,71 (м, 1H), 2,44 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,58 (м, 2H). Мас-спектр (EI): m/z = 332,2 (M+H).

Приклад 98: 3-[3-(гідроксиметил)циклопентил]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил



Стадія 1: 3-[3-(гідроксиметил)циклопентил]-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил

Розчин 3-(3-формілциклопентил)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу (50,0 мг, 0,108 ммоль) у метанолі (280 мкл) охолоджували до 0°C, потім додавали тетрагідроборат натрію (14 мг, 0,37 ммоль). Реакційну суміш витримували при 0°C протягом 10 хвилин, у цей момент РХ-мас-спектрометрія й ТШХ показували завершення реакції. Реакційну суміш гасили, обережно додаючи 1N HCl (3 краплі) і метанол (1 мл), з наступним додаванням водного розчину NaHCO<sub>3</sub> і CHCl<sub>3</sub>. Фази розділяли й водну фазу промивали додатково кількістю CHCl<sub>3</sub>. Об'єднану органічну фазу промивали насиченим розчином NaCl, сушили над MgSO<sub>4</sub> і упарювали досуха. Залишок очищали колонковою хроматографією, одержуючи продукт у вигляді суміші діастереомерів (37,4 мг, 74%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,84 (с, 1H), 8,31 (с, 2H), 7,40 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,29 (м, 1H), 3,53 (м, 1H), 3,53 (т, 2H), 3,14 (м, 1H), 2,95 (м, 1H), 2,68 (м, 1H), 2,2-1,0 (м, 9H), 0,92 (т, 2H), -0,059 (с, 9H). Мас-спектр (EI): m/z = 467,2 (M+H).

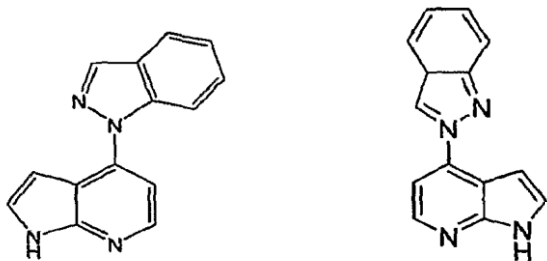
Стадія 2: 3-[3-(гідроксиметил)циклопентил]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-

## 1-іл]пропаннітрил

До 3-[3-(гідроксиметил)циклопентил]-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу (60,4 мг, 0,129 ммоль), розчиненого в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,0 мл), додавали ТФОК (1,0 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години, у цей момент РХМС показувала завершення розщеплення N-гідроксиметильної проміжної сполуки ( $m/z = 367$ ). Аналіз також показував наявність трифторацетатного складного ефіру гідроксиметилу в цикlopентильному кільці ( $m/z = 463$ ). Розчинник видаляли й до залишку додавали метанол (1,0 мл), а потім етилендіамін (80 мкл, 1,19 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 16 годин, у цей момент РХМС показувала завершення реакції з утворенням цільового продукту. Розчинник видаляли й залишок очищали за допомогою хіральної ВЕРХ, одержуючи окремі діастереомери (усього 20,2 мг чотирьох ізомерів, 46%). Експерименти NOE дозволяли припустити, що всі ізомери мали цис-геометрію відносно цикlopентильного кільця. Ізомери 1 і 2:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,65 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 4,51 (м, 1H), 3,40 (м, 2H), 3,22 (м, 1H), 3,11 (м, 1H), 2,61 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,94 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,6-1,4 (м, 3H), 1,03 (м, 1H).

Ізомери 3 і 4:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,66 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 4,51 (м, 1H), 3,46 (м, 2H), 3,21 (м, 1H), 3,11 (м, 1H), 2,61 (м, 1H), 2,22 (м, 1H), 2,09 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,55-1,25 (м, 3H), 1,04 (м, 1H). Мас-спектр (EI):  $m/z = 337,1$  (M+H).

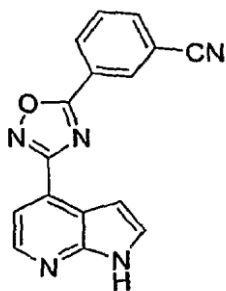
Приклад 100: 1-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1Н-індазол (100a) і 2-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-2Н-індазол (100b)



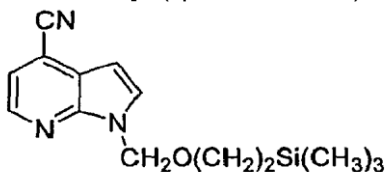
4-Бром-1Н-піроло[2,3-b]піридин (0,078 г, 0,00040 моль) і 1Н-індазол (0,283 г, 0,00240 моль) нагрівали без розчинника в запаяній пробірці при 200°C (масляна баня) протягом ночі при перемішуванні. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури й неочищений продукт очищали препаративною РХ-мас-спектрометрією на колонці C-18, елюючи градієнтом води/CAN, що містить 0,2% ТФОК, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (0,015 г, 15%) у вигляді аморфної білої твердої речовини. РХ/МС (M+H)<sup>+</sup>: 235.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  12,01 (ушир.с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,73 (д, 1H, J=9,0), 7,67 (м, 2H), 7,58 (м, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,07 (м, 2H).

Приклад 106: 3-[3-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бензонітрил



Стадія 1: 1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1Н-піроло[2,3-b]піридин-4-карбонітрил

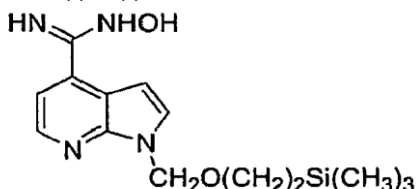


4-Бром-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1Н-піроло[2,3-b]піридин (0,300 г, 0,000917 моль) розчиняли в ДМФ (6,5 мл, 0,084 моль) і потім додавали ціанід цинку (0,30 г, 0,0026 моль). Розчин дегазували азотом і потім додавали біс(три-трет-бутилфосфін)паладій (0,1 г, 0,0002 моль). Реакційну суміш герметично закривали й нагрівали в мікрохвильовій печі при 100°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури,

поміщали в етилацетат і промивали водою, насиченим розчином карбонату натрію, насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію й концентрували, одержуючи масло. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (FCC) на силікагелі, елювання градієнтом гексан:етилацетат, одержуючи продукт (0,25 г) у вигляді безбарвного масла. РХ/МС (М+Н)<sup>+</sup>: 274.

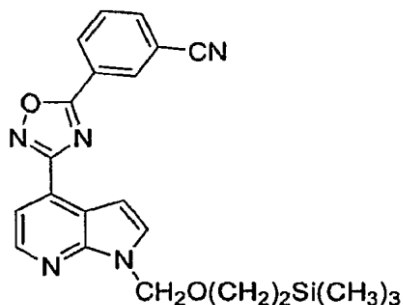
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,22 (д, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,40 (д, 1Н), 6,73 (д, 1Н), 5,65 (с, 2Н), 3,50 (м, 2Н), 0,90 (м, 2Н), 0,0 (с, 9Н).

Стадія 2: N-гідрокси-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбоксимідамід



1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбонітрил (0,05 г, 0,0002 моль) розчиняли в етанолі (2,0 мл, 0,034 моль), і потім додавали гідрохлорид гідроксиламіну (0,023 г, 0,00033 моль) і карбонат калію (0,10 г, 0,00073 моль). Реакційну суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 5 годин і реакційну суміш потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури й фільтрували для видалення твердих речовин. Фільтрат концентрували, одержуючи продукт, 0,06 г, у вигляді жовтуватого маслянистого залишку, РХ/МС (М+Н)<sup>+</sup>: 307.

Стадія 3: 3-[3-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бензонітрил



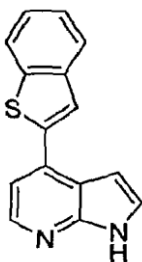
Неочищену сполуку N-гідрокси-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-карбоксимідамід (0,06 г, 0,0002 моль) розчиняли в піридині (1,0 мл, 0,012 моль) і потім додавали при кімнатній температурі 3-ціанобензоїлхлорид (0,040 г, 0,00024 моль). Цю суміш перемішували протягом 1 години й нагрівали при 80°C на масляній бані. Нагрівання продовжували 18 годин, потім реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури й потім розбавляли АСН і концентрували у вакуумі, одержуючи 3-[3-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бензонітрил 0,08 г, у вигляді практично білого залишку. РХ/МС (М+Н)<sup>+</sup>: 418.

Стадія 4: 3-[3-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бензонітрил

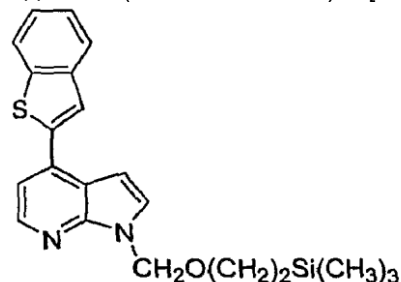
Неочищений 3-[3-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бензонітрил (0,08 г, 0,0002 моль) розчиняли в ТФОК (3,0 мл, 0,039 моль) в атмосфері азоту й потім нагрівали при 60°C. Після нагрівання протягом 2 годин реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури й концентрували у вакуумі. Одержаний залишок поміщали в метанол і концентрували для видалення максимально можливої кількості ТФОК. Залишок поміщали в метанол (2,0 мл, 0,049 моль) і гідроксид амонію (1 мл). Цю суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, і реакція при цьому завершувалася. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений продукт, який очищали препаративною ВЕРХ на колонці С18, елюючи градієнтно сумішшю АСН:вода з 0,2% ТФОК, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (0,025 г, 43%). (М+Н)<sup>+</sup>: 288.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,1 (ушир.с, 1Н), 8,65 (с, 1Н), 8,48 (д, 1Н, J=6,4), 8,39 (д, 1Н, J=4,8), 8,16 (д, 1Н, J=6,4), 7,84 (т, 1Н, J=6,4), 7,75 (д, 1Н, J=4,8), 7,68 (м, 1Н), 6,99 (м, 1Н).

Приклад 107: 4-(1-бензотієн-2-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин



Стадія 1: 4-(1-бензотієн-2-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин



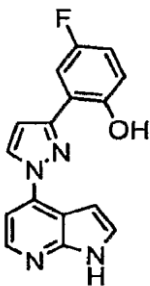
1-Бензотієн-2-ілборонову кислоту (0,05 г, 0,0003 моль) і 4-бром-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин (0,10 г, 0,00031 моль) об'єднували в толуолі (3,0 мл, 0,028 моль) і етанолі (1,0 мл, 0,017 моль). Потім додавали карбонат калію (0,085 г, 0,00062 моль), розчинений у воді (1,0 мл), і реакційну суміш дегазували азотом. Потім додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,05 г, 0,00004 моль) і реакційну суміш нагрівали при 120°C у герметично закритій пробірці в мікрохвильовій печі протягом 60 хвилин. Цю суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури, поміщали в етилацетат і промивали водою ×2, насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію й концентрували, одержуючи 4-(1-бензотієн-2-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин (0,10 г) у вигляді масла. РХ/МС (М+Н)<sup>+</sup>: 381.

Стадія 2: 4-(1-бензотієн-2-іл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин

З використанням способу, аналогічного описаному в прикладі 106, стадія 4, але використовуючи 4-(1-бензотієн-2-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин, одержували зазначену в заголовку сполуку у вигляді жовтого порошку (0,015 г, 18%). РХ/Мас-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 251.

<sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,95 (ушир.с, 1Н), 8,28 (д, 1Н, J=5,4), 8,15 (с, 1Н), 8,03 (м, 1Н), 7,96 (м, 1Н), 7,64 (м, 1Н), 7,42 (м, 2Н), 7,39 (д, 1Н, J=5,4), 6,95 (м, 1Н).

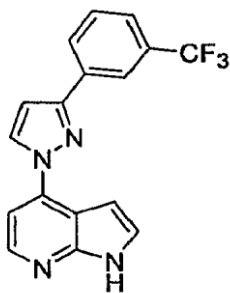
Приклад 120: 4-фтор-2-[1-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1Н-піразол-3-іл]фенол



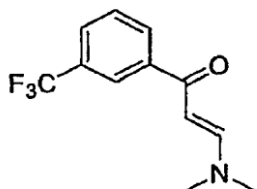
4-Бром-1Н-піроло[2,3-б]піридин (0,050 г, 0,00025 моль) і 4-фтор-2-(1Н-піразол-3-іл)фенол (0,150 г, 0,000842 моль) нагрівали без розчинника при 160°C протягом 5 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури, і залишок очищали методом препаративної РХ-мас-спектрометрії на колонці С18, елюючи сумішшю вода/градієнт АСН, що містить 0,2% ТФОК, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (0,052 г, 20%) у вигляді аморфної білої твердої речовини. РХ/Мас-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 295.

<sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,01 (ушир.с, 1Н), 10,25 (ушир.с, 1Н), 8,81 (с, 1Н), 8,35 (д, 1Н, J=5,5), 7,77 (д, 1Н, J=9,5), 7,64 (м, 1Н), 7,59 (д, 1Н, J=5,5), 7,32 (с, 1Н), 7,09 (м, 1Н), 7,05 (м, 1Н), 7,01 (м, 1Н).

Приклад 127: 4-3-[3-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-1-іл-1Н-піроло[2,3-б]піридин

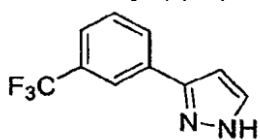


Стадія 1: (2E)-3-(диметиламіно)-1-[3-(трифторметил)феніл]проп-2-ен-1-он



5 1-[5-(Трифторметил)феніл]етанон (0,20 мл, 0,0013 моль) і 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамін (0,17 мл, 0,0013 моль) об'єднували в герметично закритій пробірці й нагрівали в мікрохвильовій печі при 120°C протягом 15 хвилин, реакційну суміш залишали охолоджуватися й концентрували для видалення залишку ацеталю ДМФ, одержуючи (2E)-3-(диметиламіно)-1-[3-(трифторметил)феніл]проп-2-ен-1-он, 0,32 г, у вигляді червоного масла. РХ/Мас-спектр (M+N)<sup>+</sup>: 244.

10 Стадія 2: 3-[3-(трифторметил)феніл]-1H-піразол



15 (2E)-3-(диметиламіно)-1-[3-(трифторметил)феніл]проп-2-ен-1-он (0,32 г, 0,0013 моль) розчиняли в етанолі (10,0 мл, 0,171 моль) і гідразині (0,24 мл, 0,0078 моль) в атмосфері азоту й нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником. Реакцію контролювали методом ВЕРХ, і вона завершувалася практично відразу ж. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури й концентрували, одержуючи неочищений продукт у вигляді масла. Продукт очищали методом FCC на силікагелі, елюючи градієнтно сумішшю гексан:етилацетат, одержуючи 3-[3-(трифторметил)феніл]-1H-піразол у вигляді масла (0,25 г, 89% ). РХ /МС (M+N)<sup>+</sup>: 213.

20 <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,06 (с, 1H), 7,99 (д, 1H, J=7,5), 7,66 (д, 1H, J=2,4), 7,57 (м, 1H), 7,55 (д, 1H, J=7,5), 6,69 (д, 1H, J=2,4).

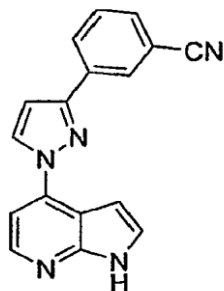
Стадія 3: 4-3-[3-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-1-іл-1H-піроло[2,3-b]піридин

25 4-Бром-1H-піроло[2,3-b]піридин (0,028 г, 0,00014 моль) і 3-[3-(трифторметил)феніл]-1H-піразол (0,03 г, 0,0001 моль) об'єднували без розчинника. Реакційну суміш нагрівали в герметично закритій пробірці на масляній бані при 175°C протягом 20, одержуючи неочищений продукт, який являв собою чорну в'язку смолу. Неочищений продукт очищали методом ВЕРХ на колонці C18, елюючи сумішшю вода/градієнт ACN, що містить 0,2% ТФОК, одержуючи зазначений у заголовку продукт (0,025 г, 50%) у вигляді білої аморфної твердої речовини. РХ/Мас-спектр (M+N)<sup>+</sup>: 329.

30 <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,95 (ушир.с, 1H), 8,83 (д, 1H, J=2,7), 8,31 (м, 3H), 7,75 (м, 2H), 7,60 (м, 2H), 7,35 (д, 1H, J=2,7), 7,14 (м, 1H).

Приклад 128: 3-[1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-3-іл]бензонітрил





Стадія 1: 3-[(2E)-3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]бензонітрил

3-Ацетилбензонітрил (0,435 г, 0,00300 моль) і 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамін (0,400 мл, 0,00301 моль) об'єднували й нагрівали в запаяній пробірці при 120°C у мікрохвильовій печі протягом 15 хвилин. Реакційну суміш потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури, одержуючи 3-[(2E)-3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]бензонітрил у вигляді червоно-оранжевої кристалічної речовини. РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 201.

Стадія 2: 3-(1H-піразол-3-іл)бензонітрил

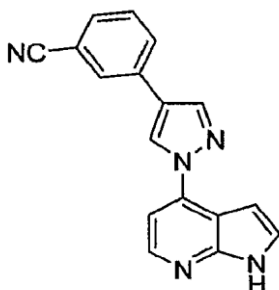
3-[(2E)-3-(диметиламіно)проп-2-еноїл]бензонітрил (0,600 г, 0,00300 моль) розчиняли в етанолі (20,0 мл, 0,342 моль) і гідразині (0,56 мл, 0,018 моль) в атмосфері азоту й перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, одержуючи темний продукт, який очищали FCC на силікагелі, елювання сумішшю етилацетат-гексан 1:1, одержуючи 3-(1H-піразол-3-іл)бензонітрил у вигляді масла (0,430 г, 84%). РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 170.

Стадія 3: 3-[1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-3-іл]бензонітрил

4-Бром-1H-піроло[2,3-b]піридин (0,075 г, 0,00038 моль) і 3-(1H-піразол-3-іл)бензонітрил (0,161 г, 0,000952 моль) нагрівали в запаяній пробірці при 160°C протягом 18 годин. Одержаний продукт, темну в'язку смолисту речовину, очищали методом ВЕРХ на колонці C18, елюючи сумішшю вода/градієнт ACN, що містить 0,2% ТФОК, одержуючи зазначений у заголовку продукт (0,030 г, 27%) у вигляді білої аморфної твердої речовини. РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 286.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 11,95 (ушир.с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,29 (д, 1H, J=7,5), 8,25 (д, 1H, J=5,0), 7,79 (д, 1H, J=7,5), 7,62 (т, 1H, J=7,5), 7,53 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,11 (м, 1H).

Приклад 153: 3-[1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]бензонітрил



Стадія 1: 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піразол

Розчин 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1H-піразолу (2,0 г, 0,010 моль) і ДМФ (30,0 мл, 0,387 моль) охолоджували до 0°C. Додавали гідрид натрію (320 мг, 0,013 моль) (60% у маслі) і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Додавали [β-(триметилсиліл)етокси]метилхлорид (2,4 мл, 0,013 моль) і одержану суміш перемішували протягом 20 хвилин при 0°C і 2 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розподіляли між водою й етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином солі, сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували, одержуючи 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піразол у вигляді неочищеної речовини. РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 325.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,85 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 5,45 (с, 2H), 3,55 (т, 2H), 1,35 (с, 12H), 0,95 (т, 2H), 0,0 (с, 9H).

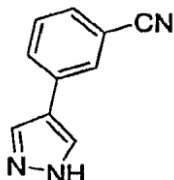
Стадія 2: 3-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піразол-4-іл)бензонітрил

Суміш 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піразолу (150,0 мг, 0,0004625 моль) і 3-бромбензонітрилу (0,10 г, 0,00056 моль) у толуолі (2,0 мл, 0,019 моль) і етанолі (0,3 мл, 0,005 моль) обробляли карбонатом натрію (98 мг, 0,00092

моль) у воді (0,5 мл, 0,03 моль). Суміш дегазували, барботуючи азот. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)-паладій(0) (53 мг, 0,000046 моль) і азот барботували протягом 3 хвилин. Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 80°C протягом 30 хвилин, потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури й поміщали в суміш води й етилацетату.

5 Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували, одержуючи неочищений продукт, який очищали FCC на силікагелі, елюювання  $\text{EtOAc}$ /гексани (1:5), одержуючи 3-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піразол-4-іл)бензонітрил, у вигляді масла.  $\text{PX}/\text{Mac}$ -спектр  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 300.

Стадія 3: трифторацетат 3-(1H-піразол-4-іл)бензонітрилу



10 Розчин 3-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піразол-4-іл)бензонітрилу (110,0 мг, 0,0003673 моль) поміщали в ТФОК (3,0 мл, 0,039 моль) і суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 120°C протягом 3 хвилин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури, і потім концентрували, одержуючи неочищений залишок. Продукт очищали

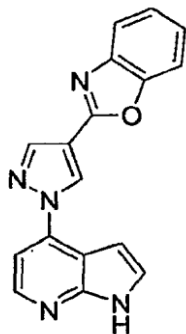
15 методом ВЕРХ на колонці C18, елюючи сумішшю вода/градієнт  $\text{ACN}$ , що містить 0,2% ТФОК, одержуючи трифторацетат 3-(1H-піразол-4-іл)бензонітрилу у вигляді аморфної білої твердої речовини.  $\text{PX}/\text{Mac}$ -спектр  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 170.

Стадія 4: 3-[1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]бензонітрил

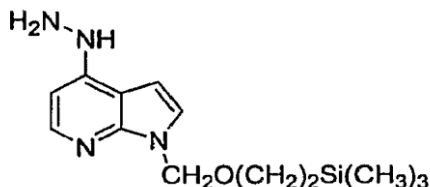
20 Суміш 4-бром-1H-піроло[2,3-b]піридину (25,0 мг, 0,000127 моль) і трифторацетату 3-(1H-піразол-4-іл)бензонітрилу (23,6 мг, 0,0000833 моль) нагрівали при 180°C, без розчинника протягом ночі. Неочищений залишок очищали методом ВЕРХ на колонці C18, елюючи водою із градієнтом  $\text{CAN}$ , що містить 0,2% ТФОК, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді аморфної білої твердої речовини.  $\text{PX}/\text{Mac}$ -спектр  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 286.

25  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  11,85 (ушир.с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,25 (д, 1H,  $J=5,0$ ), 8,07 (д, 1H,  $J=7,0$ ), 7,64 (д, 1H,  $J=7,0$ ), 7,56 (т, 1H,  $J=7,0$ ), 7,51 (м, 1H), 7,47 (д, 1H,  $J=5,0$ ), 7,03 (м, 1H).

Приклад 170: 2-[1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]-1,3-бензоксазол



Стадія 1: 4-гідразино-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин

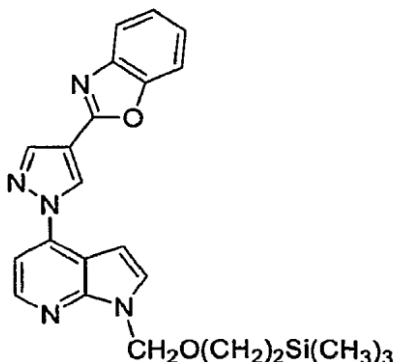


30 До 4-бром-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридину (1,98 г, 0,00605 моль) додавали гідазин (11,0 мл, 0,350 моль) з наступним додаванням метанолу (1,0 мл, 0,025 моль) (для поліпшення розчинності). Реакційну суміш нагрівали в герметично закритій пробірці при 97°C (масляна баня) протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної

35 температури, і утворювався практично білий твердий осад. Тверду речовину відфільтровували й промивали холодною водою й сушили, одержуючи 4-гідразино-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин (1,55 г) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.  $\text{PX}/\text{Mac}$ -спектр  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 279.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  7,98 (д, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,28 (д, 1H), 6,69 (с, 1H), 6,61 (д, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,56 (т, 2H), 0,90 (т, 2H), 0,0 (с, 9H).

Стадія 2: 2-[1-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]-1,3-бензоксазол



5

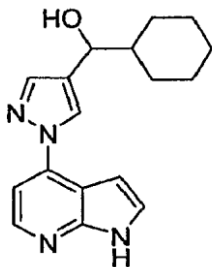
До 4-гідразино-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридину (0,083 г, 0,00030 моль) 3782-117-1 і 1,3-бензоксазол-2-ілмалональдегіду (0,056 г, 0,00030 моль) у толуолі (1,5 мл, 0,014 моль) додавали молекулярні сита. Суміш нагрівали в герметично закритій пробірці при 70°C (масляна баня) при перемішуванні протягом 2 годин. Розчинник видаляли у вакуумі й неочищений продукт очищали FCC на силікагелі з використанням суміші етилацетат:гексани 3:7, одержуючи 2-[1-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]-1,3-бензоксазол (0,090 г) у вигляді масла. РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 432.

Стадія 3:

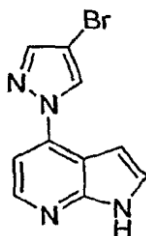
З використанням способу, аналогічного описаному в прикладі 106, стадія 4, але використовуючи 2-[1-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]-1,3-бензоксазол, одержували зазначену в заголовку сполуку у вигляді білого аморфного порошку (0,015 г, 18%). РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 302.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  11,85 (ушир.с, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,36 (ушир.с, 1H), 7,7-7,6 (м, 2H), 7,65 (д, 1H), 7,56 (ушир.с, 1H), 7,38-7,34 (м, 2H), 7,01 (д, 1H).

Приклад 172: циклогексил[1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]метанол

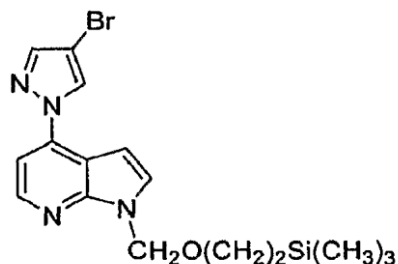


Стадія 1: 4-(4-бром-1H-піразол-1-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин



Суміш 4-бром-1H-піроло[2,3-b]піридину (1,10 г, 0,00558 моль) і 4-бром-1H-піразолу (1,2 г, 0,0084 моль) нагрівали без розчинника при 150°C протягом 2 годин. ДМФ додавали для розчинення неочищеного залишку. Цей залишок поміщали в EtOAc і промивали 1N NaOH. Органічний шар промивали насиченим водним розчином солі, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували, одержуючи в залишку неочищений 4-(4-бром-1H-піразол-1-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин. РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 263, 265.

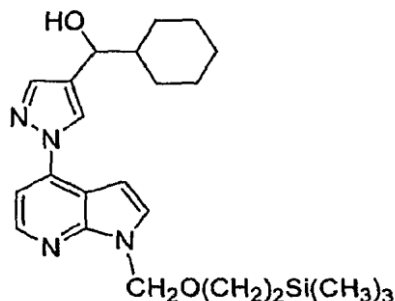
Стадія 2: 4-(4-бром-1H-піразол-1-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин



Розчин 4-(4-бром-1H-піразол-1-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метилхлориду (1,4 мл, 0,0079 моль) додавали й перемішували протягом 20 хвилин при 0°C. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим водним розчином солі, сушили над  $MgSO_4$  і концентрували, одержуючи неочищену речовину. Продукт очищали FCC на силікагелі (EtOAc/гексани, 1/10), одержуючи 4-(4-бром-1H-піразол-1-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді твердого продукту. РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 393, 394.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,47 (д, 1H, J=7,0), 8,27 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,52 (д, 1H, J=4,5), 7,39 (д, 1H, J=7,0), 7,069 (д, 1H, J=4,5), 5,80 (с, 2H), 3,6 (т, 2H), 1,95 (т, 2H), 0,0 (с, 9H).

Стадія 3: циклогексил[1-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]метанол



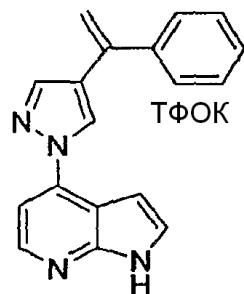
Суміш 4-(4-бром-1H-піразол-1-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридину (50,0 мг, 0,000127 моль) у ТГФ (2,0 мл, 0,025 моль) в атмосфері азоту охолоджували до -78°C і додавали 1,6 М н-бутиллітій у воді (1,00 мл, 0,0555 моль). Суміш перемішували протягом 3 хвилин. Реакційну суміш розподіляли між водою й EtOAc. Органічний шар сушили над  $MgSO_4$ , фільтрували й концентрували, одержуючи циклогексил[1-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]метанол у вигляді неочищеного залишку. РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 417.

Стадія 4: циклогексил[(1-фенілвініл)-1H-піразол-4-іл]метанол

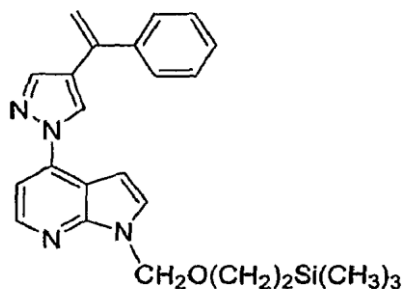
З використанням способу, аналогічного описаному в прикладі 106, стадія 4, але використовуючи циклогексил[1-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин, одержували зазначену в заголовку сполуку у вигляді білого аморфного порошку (0,015 г, 18%). РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 297.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,85 (ушир.с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,44 (д, 1H, J=6,5,70 (с, 1H), 5,37 (с, 1H).

Приклад 173: 4-[4-(1-фенілвініл)-1H-піразол-1-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин



Стадія 1: 4-[4-(1-фенілвініл)-1H-піразол-1-іл]-1-[2-(триметилсиліл)етокси]-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин



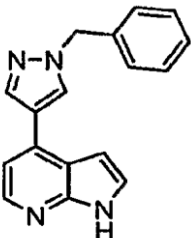
Суміш (1-фенілвініл)боронової кислоти (24,0 мг, 0,000162 моль) і 4-(4-бром-1H-піразол-1-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридину (50,0 мг, 0,000127 моль) у толуолі (2,00 мл, 0,0188 моль) і етанолі (0,50 мл, 0,0086 моль) обробляли карбонатом калію (35 мг, 0,00025 моль) у воді (1,00 мл, 0,0555 моль). Суміш дегазували, барботуючи азот. Додавали тетракис(трифенілфосфін)-паладій(0) (10 мг, 0,00001 моль) і азот барботували протягом 3 хвилин. Реакційну суміш нагрівали в герметично закритій пробірці в мікрохвильовій печі при 100°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури й розподіляли між етилацетатом і водою. Об'єднаний органічний шар сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували, одержуючи неочищену речовину. Неочищений продукт очищали FCC на силікагелі, елюючи сумішшю EtOAc/гексани (1:5), одержуючи 4-[4-(1-фенілвініл)-1H-піразол-1-іл]-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин у вигляді твердого залишку. РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 417.

Стадія 2:

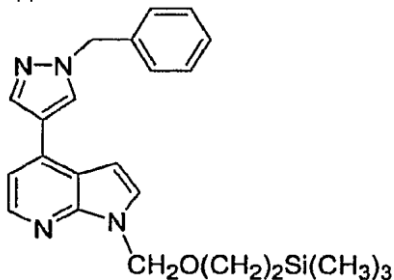
З використанням способу, аналогічного описаному в прикладі 106, стадія 4, але використовуючи 4-[4-(1-фенілвініл)-1H-піразол-1-іл]-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин, одержували зазначену в заголовку сполуку у вигляді білого аморфного порошку (0,015 г, 31%). РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 287.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,85 (ушир.с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,55 (ушир.с, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,43-7,37 (м, 5H), 7,01 (м, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,37 (с, 1H).

Приклад 200: 4-(1-бензил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин



Стадія 1: 4-(1-бензил-1H-піразол-4-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин



4-Бром-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин (0,100 г, 0,000306 моль) об'єднували з 1-бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолом (0,113 г, 0,000398 моль) у толуолі (3,0 мл, 0,028 моль) і етанолі (0,5 мл, 0,008 моль). Додавали карбонат калію (0,084 г, 0,00061 моль), розчинений у воді (1,0 мл, 0,056 моль), і реакційну суміш дегазували азотом. Додавали тетракис(трифенілфосфін)паладій(0) (0,080 г, 0,000069 моль), і суміш знову дегазували азотом протягом 5 хвилин. Реакційну суміш нагрівали в запаяній пробірці при 100°C у мікрохвильовій печі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали водою, насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію й концентрували, одержуючи неочищений залишок. Продукт очищали

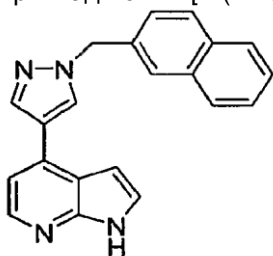
FCC на силікагелі з використанням суміші етилацетат:гексан у співвідношенні 3:7, одержуючи 4-(1-бензил-1H-піразол-4-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин, 0,092 г, у вигляді напівтвердого залишку. РХ/Мас-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 405.

Стадія 2: 4-(1-бензил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин

З використанням способу, аналогічного описаному в прикладі 106, стадія 4, але використовуючи 4-(1-бензил-1H-піразол-4-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин, одержували зазначену в заголовку сполуку у вигляді білого аморфного порошку (0,054 г). РХ/Мас-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 275.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,21 (ушир.с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,25 (ушир.с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,49 (ушир.с, 1H), 7,4-7,2 (м, 5H), 6,99 (с, 1H), 5,42 (с, 2H).

Приклад 201: 4-[1-(2-нафтилметил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин

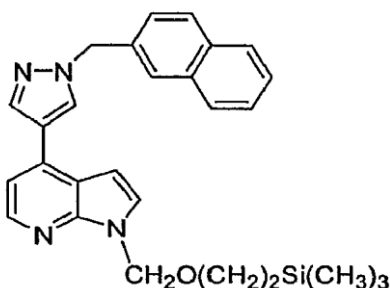


Стадія 1: 1-(2-нафтилметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол

4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (0,10 г, 0,00052 моль) об'єднували з нафталіном, 2-(бромметил) (0,12 г, 0,00057 моль), в ACN (3,0 мл, 0,057 моль) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Потім додавали карбонат цезію (0,50 г, 0,0015 моль) і реакція завершувалася після перемішування протягом 1 години. Суміш розподіляли між етилацетатом і насиченим розчином солі. Органічний шар промивали насиченим водним розчином солі, сушили над сульфатом магнію й концентрували, одержуючи 1-(2-нафтилметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол, 0,17 г, у вигляді масла. РХ/Мас-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 335.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,89 (с, 1H), 7,79-7,84 (м, 3H), 7,69 (ушир.с, 2H), 7,49-7,4 (м, 2H), 7,46-7,33 (м, 1H), 5,47 (с, 2H), 1,31 (с, 12H).

Стадія 2: 4-[1-(2-нафтилметил)-1H-піразол-4-іл]-1-[2-(триметилсиліл)етокси]-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин

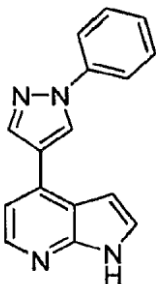


4-Бром-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин (0,06 г, 0,0002 моль) і 1-(2-нафтилметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (0,074 г, 0,00022 моль) об'єднували в толуолі (2,0 мл, 0,019 моль) і етанолі (1,0 мл, 0,017 моль), і потім додавали карбонат калію (0,063 г, 0,00046 моль, в 1 мл води). Реакційну суміш дегазували азотом, потім додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,02 г, 0,00002 моль), запаювали пробірку й нагрівали при 120°C у мікрохвильовій печі протягом 30 хвилин. Суміш залишали охолоджуватися й потім розподіляли між етилацетатом і насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над сульфатом магнію й концентрували, одержуючи 4-[1-(2-нафтилметил)-1H-піразол-4-іл]-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин, 0,08 г, у вигляді маслянистого залишку. РХ/Мас-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 455.

Стадія 3:

З використанням способу, аналогічного описаному в прикладі 106, стадія 4, але використовуючи 4-[1-(2-нафтилметил)-1H-піразол-4-іл]-1-[2-(триметилсиліл)-етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин, одержували зазначену в заголовку сполуку у вигляді білого аморфного порошку (0,053 г, 88%). РХ/Мас-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 325.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,0 (ушир.с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,19 (д, 1H, J=5,7), 7,82 (м, 4H), 7,56 (м, 1H), 7,43 (м, 4H), 6,92 (м, 1H), 5,54 (с, 2H).

Приклад 219: 4-(1-феніл-1Н-піразол-4-іл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин

Стадія 1: 1-феніл-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол

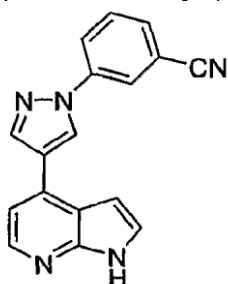
5 4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол (0,07 г, 0,0003 моль) і фенілборонову кислоту (0,083 г, 0,00068 моль) об'єднували в ДМФ (1,50 мл, 0,0194 моль). Потім додавали діацетат міді(II) (0,010 г, 0,000055 моль) і піридин (0,069 мл, 0,00085 моль). Реакційну суміш нагрівали у відкритій пробірці при 80°C протягом 40 хвилин. Реакція завершувалася за даними ВЕРХ, її залишали охолоджуватися до кімнатної температури, поміщали в етилацетат і промивали водою, насиченою карбонатом натрію. Органічний шар промивали насиченим водним розчином солі, сушили над сульфатом магнію й концентрували, одержуючи феніл-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол, 0,09 г, у вигляді маслянистого залишку. РХ/Мас-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 271.

Стадія 2: 4-(1-феніл-1Н-піразол-4-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин

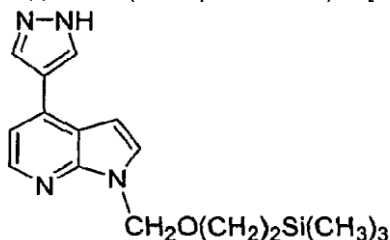
15 З використанням способу, аналогічного описаному в прикладі 201, стадії В і С, але використовуючи феніл-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол, одержували зазначену в заголовку сполуку у вигляді білого аморфного порошку (0,015 г, 18%). РХ/Мас-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 261.

20 <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 12,05 (ушир.с, 1Н), 9,23 (с, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 8,31 (м, 1Н), 8,01 (м, 2Н), 7,63 (м, 1Н), 7,57-7,52 (м, 3Н), 7,36 (м, 1Н), 7,13 (м, 1Н).

Приклад 231: 3-[4-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бензонітрил



Стадія 1: 4-(1Н-піразол-4-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин

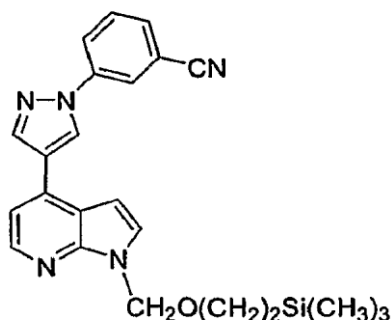


25 4-Бром-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (0,20 г, 0,00061 моль) і 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол (0,15 г, 0,00079 моль) об'єднували в ДМФ (5,0 мл, 0,064 моль) і потім додавали карбонат калію (0,25 г, 0,0018 моль) в 1 мл води. Реакційну суміш дегазували азотом, потім додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,08 г, 0,00007 моль) і в герметично закритій пробірці реакційну суміш нагрівали при 120°C на масляній бані. Реакційну суміш нагрівали протягом 30 хвилин, залишали охолоджуватися й потім поміщали в етилацетат. Реакційну суміш промивали насиченим водним розчином солі, сушили над сульфатом магнію й концентрували, одержуючи масло. Продукт очищали FCC на силікагелі, елюючи градієнтом суміші гексан:етилацетат, одержуючи 4-(1Н-піразол-4-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин (0,13 г, 70%) у вигляді кристалічного білого порошку. РХ/Мас-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 315.

<sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 13,35 (ушир.с, 1Н), 8,59 (ушир.с, 1Н), 8,32 (д, 1Н, J=8,5), 8,26 (ушир.с,

1H), 7,76 (д, 1H, J=6,0), 7,45 (д, 1H, J=8,5), 7,01 (д, 1H, J=6,0), 5,73 (с, 2H), 3,61 (т, 2H), 0,92 (т, 2H), 0,0 (с, 9H).

Стадія 2: 3-[4-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрил



5

4-(1H-піразол-4-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин (0,025 г, 0,000080 моль) і (3-ціанофеніл)боронову кислоту (0,023 г, 0,00016 моль) об'єднували в ДМФ (1,50 мл, 0,0194 моль). Потім додавали діацетат міді(II) (0,002 г, 0,00001 моль) і піридин (0,019 мл, 0,00024 моль). Реакційну суміш нагрівали у відкритій пробірці при 125°C протягом 40 хвилин, залишали охолоджуватися до кімнатної температури, поміщали в етилацетат, і промивали водою, насиченою карбонатом натрію. Органічний шар промивали насиченим водним розчином солі, сушили над сульфатом магнію й концентрували, одержуючи 3-[4-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрил (0,025 г, 92%) у вигляді маслянистого залишку. РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 316.

10

Стадія 3:

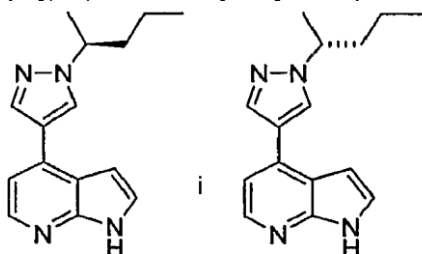
З використанням способу, аналогічного описаному в прикладі 106, стадія 4, але використовуючи 3-[4-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрил, одержували зазначену в заголовку сполуку у вигляді білого кристалічного порошку (0,012 г, 60%). РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 286.

15

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,05 (ушир.с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,59 (м, 1H), 8,55 (м, 1H), 8,36 (м, 1H), 8,30 (д, 1H, J=5,2), 7,83 (м, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,51 (д, 1H, J=5,2), 7,12 (м, 1H).

20

Приклад 250: 4-{1-[(1R)-1-метилбутил]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридин (250a) і 4-{1-[(1S)-1-метилбутил]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридин (250b)



25

Стадія 1: 4-[1-(1-метилбутил)-1H-піразол-4-іл]-1-[2-(триметилсиліл)етокси]-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин

4-(1H-піразол-4-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин (50 мг, 0,0002 моль) (див. приклад 231, стадія 1) розчиняли в ДМФ (2 мл, 0,02 моль) і охолоджували до 0°C. Даний розчин обробляли гідрідом натрію (7,0 мг, 0,00029 моль) (60% у маслі) і перемішували протягом 15 хвилин. Суміш потім обробляли 2-бромпентаном (40 мг, 0,0002 моль) і перемішували протягом 5 годин. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим водним розчином солі, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували, одержуючи неочищений продукт, 4-[1-(1-метилбутил)-1H-піразол-4-іл]-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин, у вигляді масла. РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 286.

30

Стадія 2: 4-[1-(1-метилбутил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин

З використанням способу, аналогічного описаному в прикладі 106, стадія 4, але використовуючи 4-[1-(1-метилбутил)-1H-піразол-4-іл]-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин, одержували зазначену в заголовку сполуку у вигляді білого аморфного порошку (0,025 г, 60%). РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 255.

40

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,21 (ушир.с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,27 (ушир.с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,62 (м,



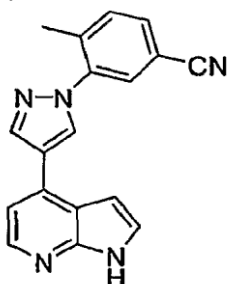
1H), 7,49 (м, 1H), 7,02 (м, 1H), 4,46 (м, 1H), 1,9-1,8 (м, 1H), 1,7-1,6 (м, 1H), 1,47 (д, 3H), 1,2-1,0 (м, 2H), 0,83 (т, 3H).

Стадія 3: Розділення енантіомерів

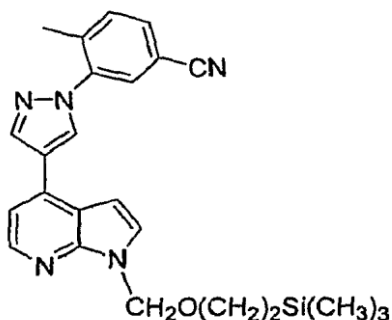
Розділення енантіомерів 4-[1-(1-метилбутил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину зі стадії 2 проводили методом розділення ВЕРХ на хіральній колонці з використанням колонки OD-H, при градієнтному елюванні сумішшю ізопропанол:гексан, одержуючи зазначені в заголовку сполуки у вигляді аморфних білих залишків. РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 255.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,21 (ушир.с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,27 (ушир.с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,02 (м, 1H), 4,46 (м, 1H), 1,9-1,8 (м, 1H), 1,7-1,6 (м, 1H), 1,47 (д, 3H), 1,2-1,0 (м, 2H), 0,83 (т, 3H).

Приклад 286: 4-метил-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрил



Стадія 1: 4-метил-3-[4-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрил



До суміші 4-(1H-піразол-4-іл)-1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридину (0,050 г, 0,00016 моль) (див. приклад 231, стадія 1) і карбонату цезію (0,10 г, 0,00032 моль) у сухому ДМФ (1,0 мл, 0,013 моль) додавали 3-фтор-4-метилбензонітрил (0,043 г, 0,00032 моль). Реакційну суміш нагрівали в запаяній ампулі при 120°C протягом 5,5 години. Реакційну суміш залишали охолоджуватися й розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали водою, насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували, одержуючи 4-метил-3-[4-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрил у вигляді неочищеного продукту. РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 430.

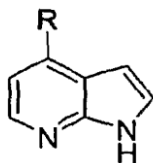
Стадія 2: 4-метил-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрил

За допомогою способу, аналогічного прикладу 106, стадія 4, але з використанням 4-метил-3-[4-(1-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрилу, одержували зазначену в заголовку сполуку у вигляді білого аморфного порошку (0,037 г, 88%). РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 300.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,19 (ушир.с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,31 (д, 1H, J=7,0), 8,08 (с, 1H), 7,89 (д, 1H, J=10), 7,66 (д, 1H, J=10), 7,63 (м, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,07 (м, 1H), 2,4 (с, 3H).

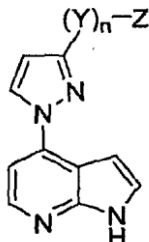
Додаткові приклади сполук за винаходом наведені нижче в таблицях 7, 8, 9, 10 і 11. Сполуки, перераховані в таблицях 7, 8, 9, 10 і 11, є рацемічними, якщо енантіомери не зазначені окремо.

Таблиця 7

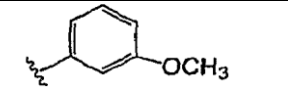
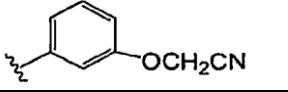
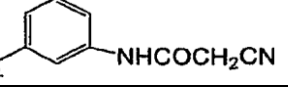
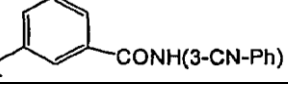


Приклад №	R	Мас-спектр (M+H) <sup>+</sup>	Назва	Одержання
101		239	2-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол	Приклад 100
102		280	5-нітро-2-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-2H-індазол	Приклад 100
103		280	6-нітро-2-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-2H-індазол	Приклад 100
104		286	3-[1-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-імідазол-4-іл]-бензонітрил	Приклад 100
105		291	4-[4-(3-метоксифеніл)-1H-імідазол-1-іл]-1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин	Приклад 100
108		277	4-(5-феніл-2-тієніл)-1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин	Приклад 107

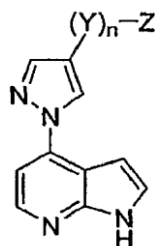
Таблиця 8

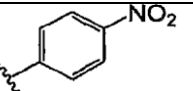
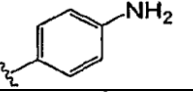
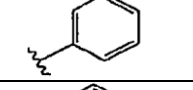
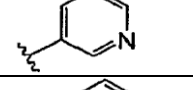
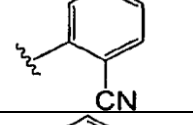
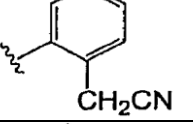
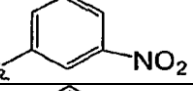
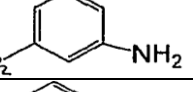
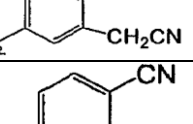
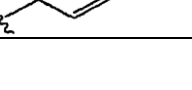


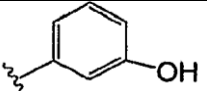
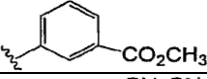
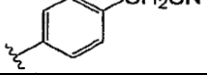
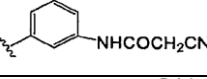
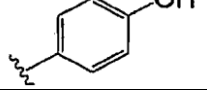
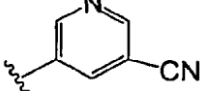
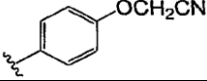
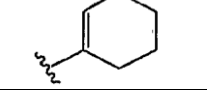
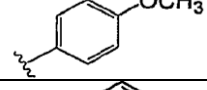
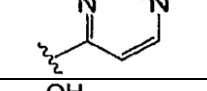
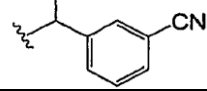
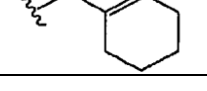
Приклад №	-(Y) <sub>n</sub> -Z	Мас-спектр (M+H) <sup>+</sup>	Назва	Одержання
121		279	4-[3-(4-фторфеніл)-1H-піразол-1-іл]-1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин	Приклад 120
122		306	4-[3-(3-нітрофеніл)-1H-піразол-1-іл]-1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин	Приклад 120
123		295	4-[3-(4-хлорфеніл)-1H-піразол-1-іл]-1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин	Приклад 120
124		291	4-[3-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-1-іл]-1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин	Приклад 120
125		286	4-[1-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-3-іл]бензонітрил	Приклад 120
126		276	3-[1-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-3-іл]анілін	Приклад 120

129		291	4-[3-(3-метоксифеніл)-1H-піразол-1-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 128
130		316	{3-[1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-3-іл]феноксі}ацетонітрил	Приклад 128
131		343	2-ціано-N-{3-[1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-3-іл]феніл}ацетамід	Приклад 128
132		405	3-ціано-N-{3-[1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-3-іл]феніл}бензамід	Приклад 128

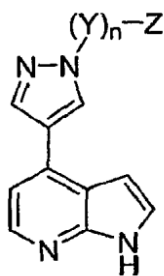
Таблиця 9

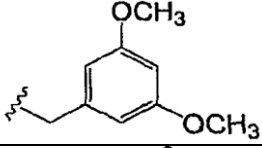
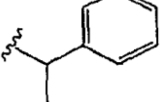


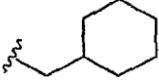
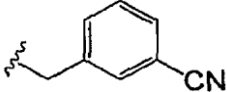
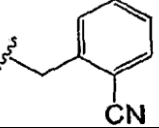
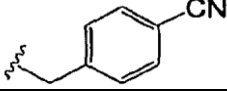
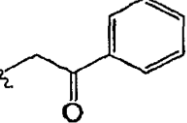
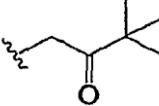
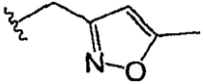
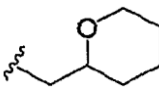
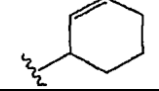
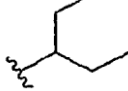
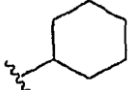
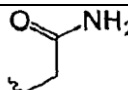
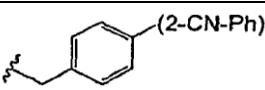
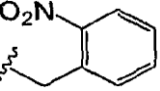
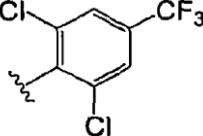
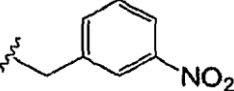
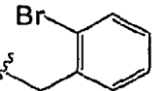
Приклад №	$-(Y)_n-Z$	Мас-спектр $(M+H)^+$	Назва	Одержання
150		306	4-[4-(4-нітрофеніл)-1H-піразол-1-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 153
151		276	4-[1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]анілін	Приклад 153
152		261	4-(4-феніл-1H-піразол-1-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 153
154		262	4-(4-піридин-3-іл-1H-піразол-1-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 153
155		286	2-[1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]бензонітрил	Приклад 153
156		300	{2-[1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]феніл}ацетонітрил	Приклад 153
157		306	4-[4-(нітрофеніл)-1H-піразол-1-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 153
158		276	3-[1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]анілін	Приклад 153
159		300	{3-[1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]феніл}ацетонітрил	Приклад 153
160		286	4-[1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]бензонітрил	Приклад 153

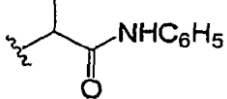
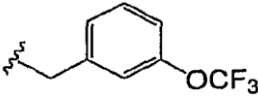
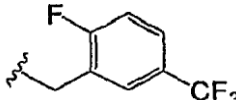
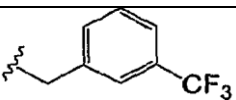
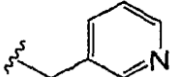
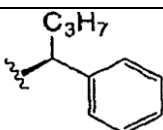
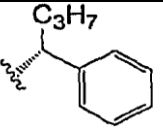
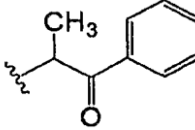
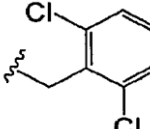
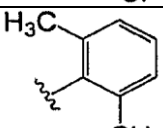
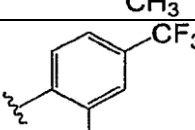
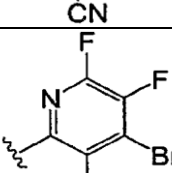
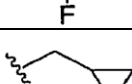
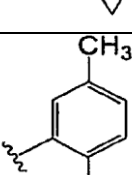
161		277	3-[1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]фенол	Приклад 153
162		319	метил 3-[1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]бензоат	Приклад 153
163		300	{4-[1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]феніл}ацетонітрил	Приклад 153
164		343	2-ціано-N-{3-[1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]феніл}ацетамід	Приклад 153
165		111	4-[1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]фенол	Приклад 153
166		287	5-[1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]нікотинітрил	Приклад 153
167		316	{4-[1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]феноксі}ацетонітрил	Приклад 153
168		265	4-(4-циклогекс-1-ен-1-іл-1H-піразол-1-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 172
169		291	4-[4-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-1-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 153
171		263	4-(4-піримідин-4-іл-1H-піразол-1-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 171
174		316	3-{гідрокси[1-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-4-іл]метил}бензонітрил	Приклад 172
175		279	4-[4-(циклогекс-1-ен-1-ілметил)-1H-піразол-1-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 172

Таблиця 10

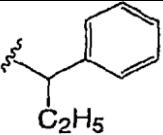
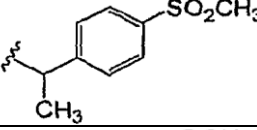
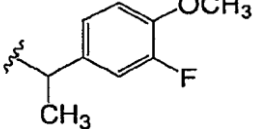
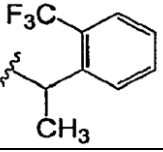
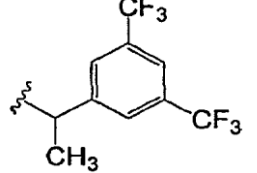
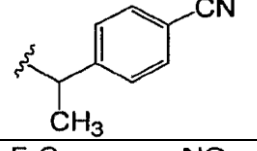
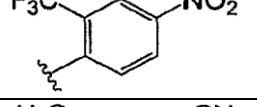
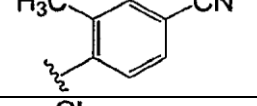
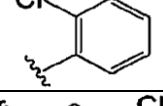
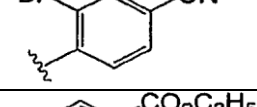
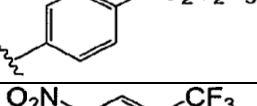
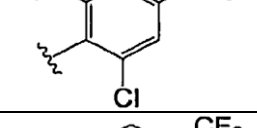
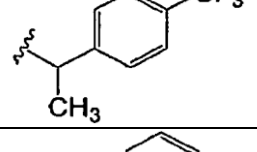
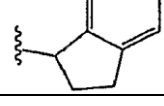


Приклад №	Мас-спектр (M+H)	-(Y) <sub>n</sub> -Z	Назва	Одержання
202	335		4-[1-(3,5-диметоксibenзил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 201
203	289		4-[1-(1-фенілетил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 201

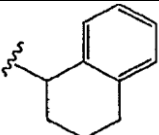
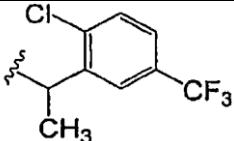
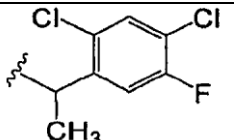
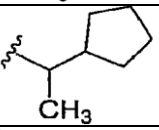
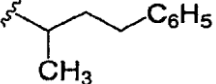
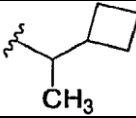
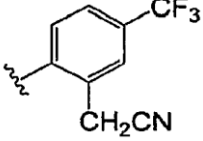
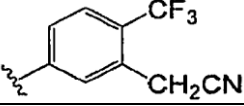
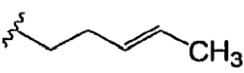
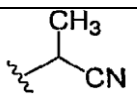
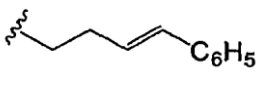
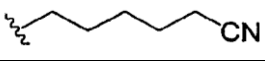
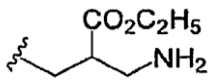
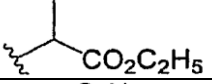
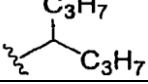
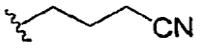
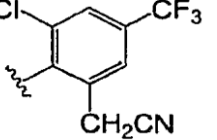
204	281		4-[1-(циклогексилметил)-1H-піролол-4-іл]-1H-піролол[2,3-b]піридин	Приклад 201
205	300		3-[[4-(1H-піролол[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піролол-1-іл]метил]бензонітрил	Приклад 201
206	300		2-[[4-(1H-піролол[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піролол-1-іл]метил]бензонітрил	Приклад 201
207	300		4-[[4-(1H-піролол[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піролол-1-іл]метил]бензонітрил	Приклад 201
208	303		1-феніл-2-[4-(1H-піролол[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піролол-1-іл]етанон	Приклад 201
209	283		3,3-диметил-1-[4-(1H-піролол[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піролол-1-іл]бутан-2-он	Приклад 201
210	280		4-{1-[(5-метилізооксазол-3-іл)метил]-1H-піролол-4-іл}-1H-піролол[2,3-b]піридин	Приклад 201
211	283		4-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-ілметил)-1H-піролол-4-іл]-1H-піролол[2,3-b]піридин	Приклад 201
212	265		4-(1-циклогекс-2-ен-1-іл)-1H-піролол-4-іл)-1H-піролол[2,3-b]піридин	Приклад 201
213	255		4-[1-(1-етилпропіл)-1H-піролол-4-іл]-1H-піролол[2,3-b]піридин	Приклад 201
214	267		4-(1-циклогексил-1H-піролол-4-іл)-1H-піролол[2,3-b]піридин	Приклад 201
215	242		2-[4-(1H-піролол[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піролол-1-іл]ацетамід	Приклад 201
216	376		4'-[[4-(1H-піролол[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піролол-1-іл]метил]біфеніл-2-карбонітрил	Приклад 201
217	320		4-[1-(2-нітробензил)-1H-піролол-4-іл]-1H-піролол[2,3-b]піридин	Приклад 201
218	397, 399		4-{1-[2,6-дихлоро-4(трифторметил)феніл]-1H-піролол-4-іл}-1H-піролол[2,3-b]піридин	Приклад 201
220	320		4-[1-(3-нітробензил)-1H-піролол-4-іл]-1H-піролол[2,3-b]піридин	Приклад 201
221	353, 355		4-[1-(2-бромбензил)-1H-піролол-4-іл]-1H-піролол[2,3-b]піридин	Приклад 201

222	332		N-феніл-2-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропанамід	Приклад 201
223	359		4-{1-[3-(трифторметокси)бензил]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 201
224	361		4-{1-[2-фтор-5-(трифторметил)бензил]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 201
225	343		4-{1-[3-(трифторметил)бензил]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 201
226	276		4-{1-(піридин-3-ілметил)-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 201
227	317		4-{1-[(1S)-1-фенілбутил]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 201
228	317		4-{1-[(1R)-1-фенілбутил]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 201
229	317		1-феніл-2-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропан-1-он	Приклад 201
230	343, 345		4-[1-(2,6-дихлорбензил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 201
232	289		4-[1-(2,6-діетилфеніл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 231
233	354		2-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-5-(трифторметил)бензонітрil	Приклад 286
234	393, 395		4-[1-(4-бром-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 286
235	239		4-[1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 201
236	289		4-[1-(2,5-диметилфеніл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 231

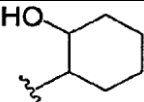
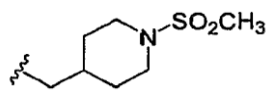
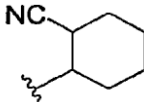
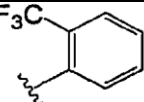
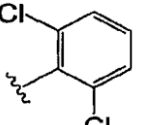
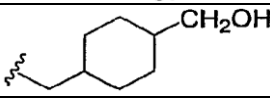
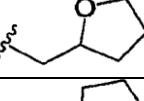
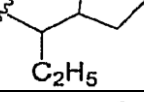
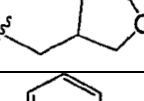
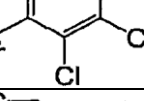
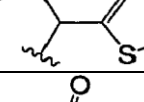
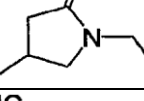
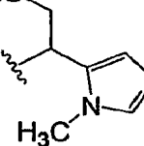
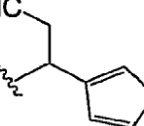
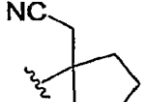
237	275		4-[1-(2-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин	Приклад 231
238	291		4-[1-(2-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин	Приклад 231
239	314		3-{1-[4-(1H-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}бензонітрил	Приклад 250
240	320		3-хлор-4-[4-(1H-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрил	Приклад 286
241	295		4-[1-(1-циклогексилетил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин	Приклад 250
242	304		4-фтор-2-[4-(1H-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрил	Приклад 286
243	304		2-фтор-4-[4-(1H-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрил	Приклад 286
244	304		3-фтор-4-[4-(1H-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрил	Приклад 286
245	357		4-(1-{1-[3-(трифторметил)феніл]етил}-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-б]піридин	Приклад 250
246	289		4-[1-(3,5-диметилфеніл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин	Приклад 231
247	286		4-[4-(1H-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрил	Приклад 231
248	300		{4-[4-(1H-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]феніл}ацетонітрил	Приклад 231
249	283		4-[1-(1-метилгексил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин	Приклад 250
251	241		4-(1-втор-бутил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-б]піридин	Приклад 250

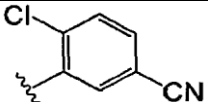
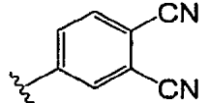
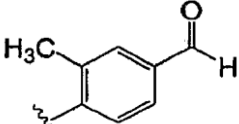
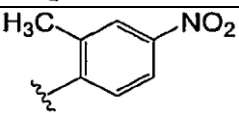
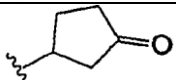
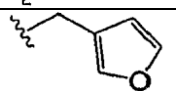
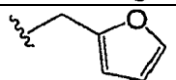
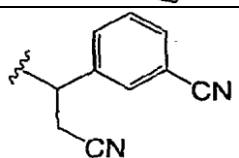
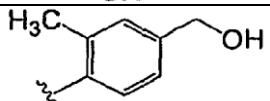
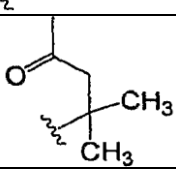
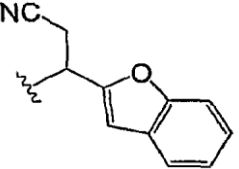
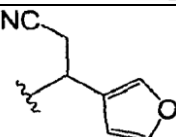
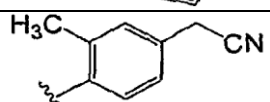
252	303		4-[1-(1-фенілпропіл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин	Приклад 250
253	367		4-(1-{1-[4-(метилсульфоніл)феніл]етил}-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-б]піридин	Приклад 250
254	337		4-{1-[1-(3-фтор-4-метоксифеніл)етил]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-б]піридин	Приклад 250
255	357		4-(1-{1-[2-(трифторметил)феніл]етил}-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-б]піридин	Приклад 250
256	425		4-(1-{1-[2-(3,5-біс(трифторметил)феніл)етил]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-б]піридин	Приклад 250
257	314		4-{1-[4-(1H-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}бензонітрил	Приклад 250
258	374		4-{1-[4-нітро-2-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-б]піридин	Приклад 286
259	300		3-метил-4-[4-(1H-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрил	Приклад 286
260	295, 297		4-[1-(2-хлорфеніл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин	Приклад 231
261	364, 366		3-бром-4-[4-(1H-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрил	Приклад 286
262	333		етил-4-[4-(1H-піроло[2,3-б]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензоат	Приклад 286
263	408, 410		4-{1-[2-хлор-6-нітро-4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-б]піридин	Приклад 286
264	357		4-(1-{1-[4-(трифторметил)феніл]етил}-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-б]піридин	Приклад 250
265	301		4-[1-(2,3-дигідро-1H-інденіл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-б]піридин	Приклад 250

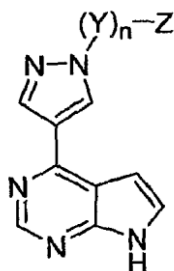


266	315		4-[1-(1,2,3,4-тетрагідронафталеніл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 250
267	391		4-(1-{1-[2-хлор-5-(трифторметил)феніл]етил}-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 250
268	375		4-{1-[1-(2,4-дихлор-5-фторфеніл)етил]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 250
269	281		4-[1-(1-циклопентилетил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 250
270	317		4-[1-(1-метил-3-фенілпропіл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 250
271	267		4-[1-(1-циклобутилетил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 250
272	368		[2-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-5-(трифторметил)феніл]-ацетонітрил	Приклад 286
273	368		[5-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-2-(трифторметил)феніл]-ацетонітрил	Приклад 286
274	253		4-{1-[(3E)-пент-3-ен-1-іл]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 250
275	238		2-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 250
276	315		4-{1-[(3E)-4-фенілбут-3-ен-1-іл]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 250
277	280		6-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]гексаннітрил	Приклад 250
278	314		етил-3-аміно-2-{[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]метил}пропаноат	Приклад 250
279	285		етил-2-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаноат	Приклад 250
280	283		4-[1-(1-пропілбутил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 250
281	252		4-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутаннітрил	Приклад 250
282	402, 404		[3-хлор-2-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-5-(трифторметил)феніл]-ацетонітрил	Приклад 286

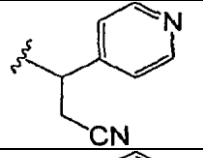
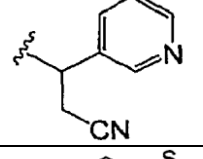
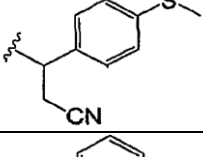
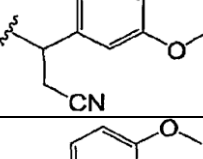
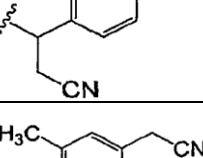
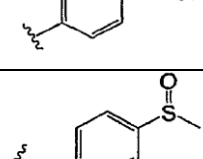
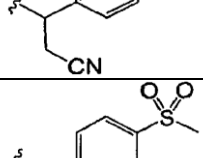
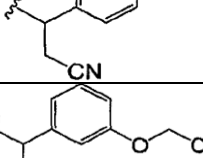
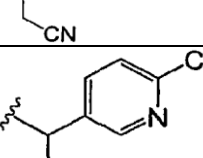
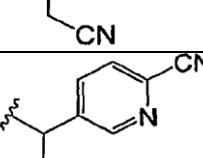
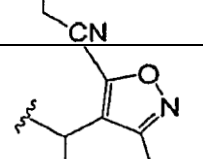
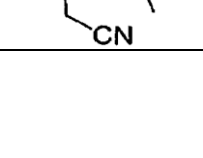
283	354		5-[4-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-2-(трифторметил)бензонітрил	Приклад 286
284	363, 365		4-{1-[2-хлор-4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин	Приклад 286
285	354		4-[4-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-2-(трифторметил)бензонітрил	Приклад 286
287	286		2-[4-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрил	Приклад 286
288	320, 322		3-хлор-2-[4-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрил	Приклад 286
289	362		4-аміно-5,6-дифтор-2-[4-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]ізофталонітрил	Приклад 286
290	264		1-{[4-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]метил}-циклопропанкарбонітрил	Приклад 250
291	280		5-[4-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]гексаннітрил	Приклад 250
292	308		2,2-диметил-6-[4-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]гексаннітрил	Приклад 250
293	269		4-[1-(1-етил-2-метилпропіл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин	Приклад 250
294	364, 366		5-бром-2-[4-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрил	Приклад 286
295	354		3-[4-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-4-(трифторметил)бензонітрил	Приклад 286
296	354		2-[4-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-3-(трифторметил)бензонітрил	Приклад 286
297	372		3-[4-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-4-(трифторметил)бензамід	Приклад 286
298	281		3-[4-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-циклогексанон	Приклад 61

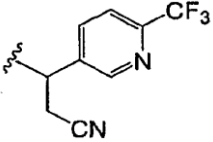
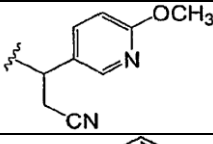
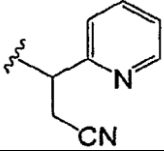
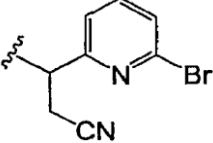
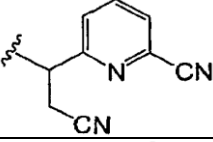
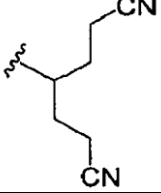
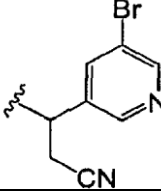
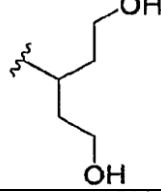
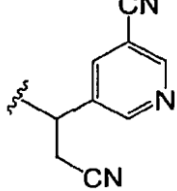
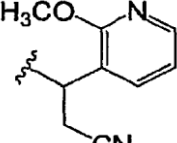
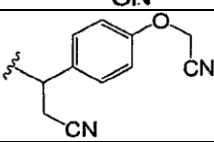
299	283		2-[4-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексанол	Приклад 250
300	360		4-(1-({1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл}метил)-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин	Приклад 250
301	292		2-[4-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-циклогексанкарбонітрил	Приклад 61
302	329		4-(1-[2-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин	Приклад 286
303	329, 331		4-[1-(2,6-дихлорфеніл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин	Приклад 286
304	311		(4-({[4-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]метил}циклогексил)метанол	Приклад 250
305	269		4-[1-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин	Приклад 250
306	295		4-[1-(циклопентилпропіл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин	Приклад 250
307	269		4-[1-(тетрагідрофуран-3-ілметил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин	Приклад 250
308	320		2-хлор-3-[4-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрил	Приклад 286
309	321		3-[4-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-3-(1,3-тіазол-5-іл)пропаннітрил	Приклад 61
310	372		1-бензил-4-({[4-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]метил}піролідин-2-он	Приклад 250
311	318		3-(1-метил-1H-імідазол-5-іл)-3-[4-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 61
312	320		3-[4-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-3-(3-тієніл)пропаннітрил	Приклад 61
313	292		{1-[4-(1H-піроло[2,3- <i>b</i> ]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклопентил}ацетонітрил	Приклад 61

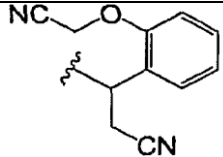
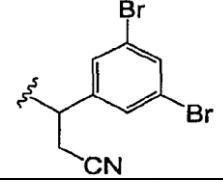
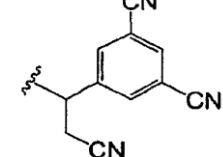
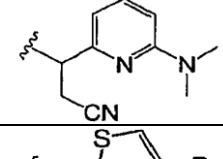
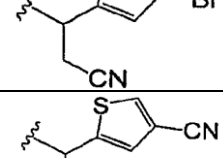
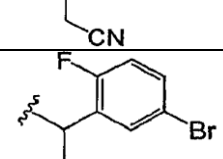
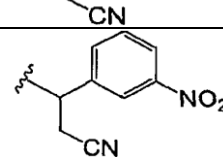
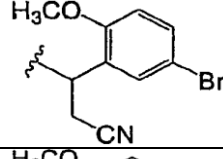
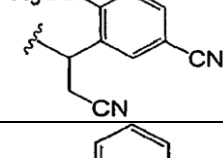
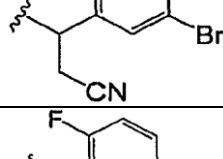
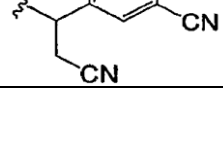

314	320, 322		4-хлор-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрил	Приклад 286
315	311		4-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]фталонітрил	Приклад 286
316	303		3-метил-4-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензальдегід	Приклад 286
317	320		4-[1-(2-метил-4-нітрофеніл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 286
318	267		3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклопентанон	Приклад 201
319	265		4-[1-(3-фурилметил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 201
320	265		4-[1-(2-фурилметил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридин	Приклад 201
321	339		3-{2-ціано-1-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}бензонітрил	Приклад 61
322	305		{3-метил-4-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]феніл}метанол	Приклад 286
323	283		4-метил-4-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентан-2-он	Приклад 61
324	354		трифторацетатна сіль 3-(1-бензофуран-2-іл)-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61
325	304		3-(3-фурил)-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61
326	314		{3-метил-4-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]феніл}ацетонітрилу	Приклад 286



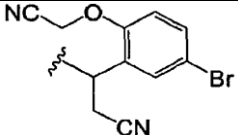
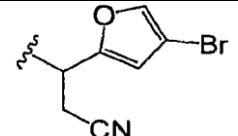
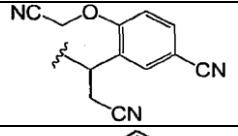
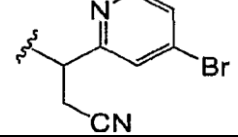
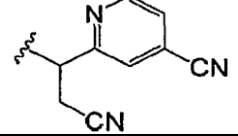
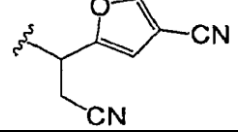
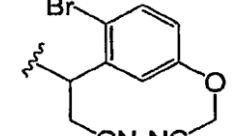
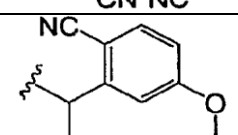
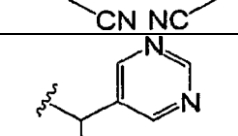
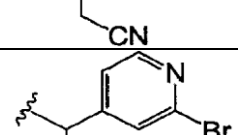
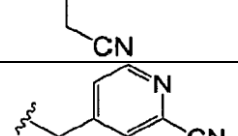
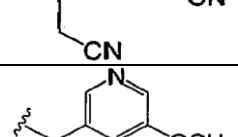
Приклад №	$-(Y)_n-Z$	Мас-спектр (M+H)	Назва	Одержання
400		301	трифторацетатна сіль 4-метил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрилу	Приклад 286
401		296	трифторацетатна сіль 4-[1-(1-циклопентилпропіл)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідину	Приклад 201
402		293	трифторацетатна сіль {1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклопентил}ацетонітрилу	Приклад 61
403R		340	трифторацетатна сіль 3-[(1R)-2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил]бензонітрилу	Приклад 61
403S		340	трифторацетатна сіль 3-[(1S)-2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил]бензонітрилу	Приклад 61
404		321	трифторацетатна сіль 3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-3-(3-тієніл)пропаннітрилу	Приклад 61
405		321, 323	4-хлор-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрил	Приклад 286
406		305	3-(3-фурил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 61
407		278	3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентандинітрил	Приклад 407
408		307	3-{1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклопентил}-пропаннітрил	Приклад 61
409		307	трифторацетатна сіль {1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексил}ацетонітрилу	Приклад 61
410		306	трифторацетатна сіль {3-метил-4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]феніл}метанолу	Приклад 286

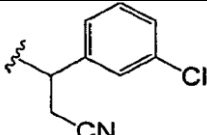
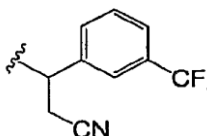
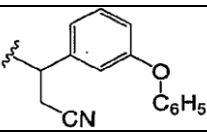
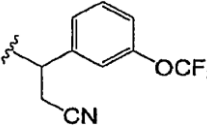
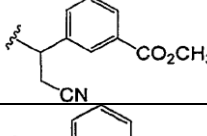
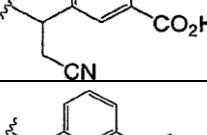
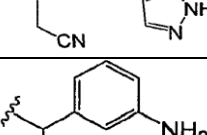
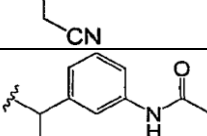
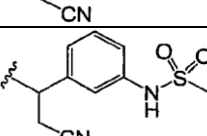
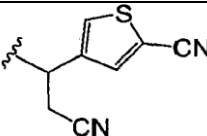
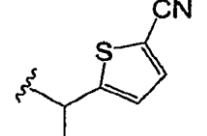
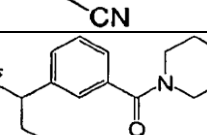
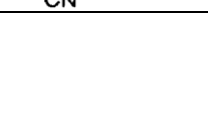
411		316	3-піридин-4-іл-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 61
412		316	трифторацетатна сіль 3-піридин-3-іл-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61
413		360	трифторацетатна сіль 3-(4-метилтіо)феніл-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61
414		345	трифторацетатна сіль 3-(3-метоксифеніл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61
415		345	трифторацетатна сіль 3-(4-метоксифеніл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61
416		314	трифторацетатна сіль {3-метил-4-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]феніл}ацетонітрилу	Приклад 153
417		376	3-[4-(метилсульфініл)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 61
418		392	3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 61
419		369	3-[3-(ціанометокси)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 61
420		349 351	3-(6-хлорпіридин-3-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 61
421		340	трифторацетатна сіль 5-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}піридин-2-карбонітрилу	Приклад 421
422		334	трифторацетатна сіль 3-(3,5-диметилізооксазол-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61

423		384	трифторацетатна сіль 3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]пропаннітрилу	Приклад 61
424		345	трифторацетатна сіль 3-(6-метоксипіридин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61
425		316	трифторацетатна сіль 3-піридин-2-іл-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61
426		394, 396	трифторацетатна сіль 3-(6-бромпіридин-2-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61
427		341	трифторацетатна сіль 6-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}піридин-2-карбонітрилу	Приклад 421
428		306	4-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]гептандинітрилу	Приклад 428
429		393, 395	3-(5-бромпіридин-3-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 429
430		288	4-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]гептандинітрилу	Приклад 430
431		340	трифторацетатна сіль 5-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}нікотинонітрилу	Приклад 431
432		345	трифторацетатна сіль 3-(2-метоксипіридин-3-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61
433		369	трифторацетатна сіль 3-[4-(ціанметокси)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61

434		369	трифторацетатна сіль 3-[2-(ціанметокси)феніл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61
435		473	трифторацетатна сіль 3-(3,5-дибромфеніл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61
436		365	трифторацетатна сіль 5-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}ізофталонітрилу	Приклад 431
437		359	трифторацетатна сіль 3-[6-(диметиламіно)піридин-2-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 421
438		401, 399	трифторацетатна сіль 3-(4-бром-2-тієніл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61
439		346	трифторацетатна сіль 5-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}тіофен-3-карбонітрилу	Приклад 431
440		410, 412	трифторацетатна сіль 3-(5-бром-2-фторфеніл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61
441		359	трифторацетатна сіль 3-(3-нітрофеніл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61
442		422, 424	трифторацетатна сіль 3-(5-бром-2-метоксифеніл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61
443		369	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}-4-метоксибензонітрилу	Приклад 61
444		392, 394	трифторацетатна сіль 3-(3-бромфеніл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61
445		357	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}-4-фторбензонітрилу	Приклад 61

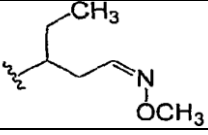
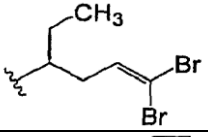
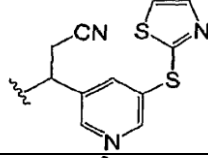
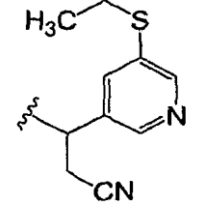
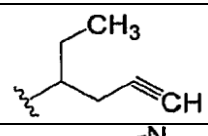
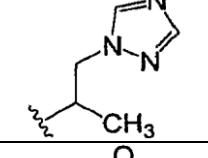
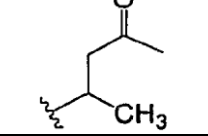
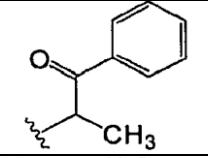
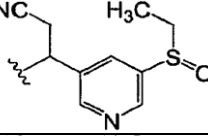
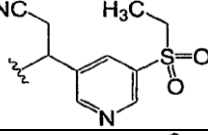
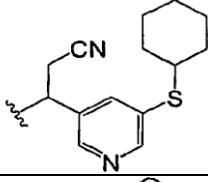
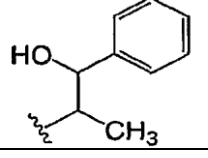


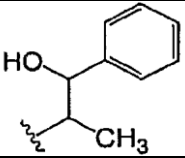
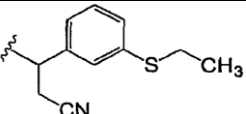
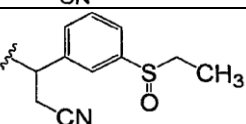
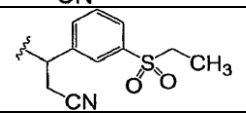
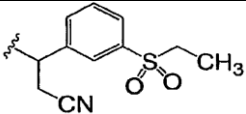
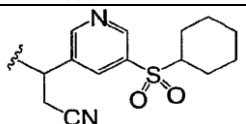
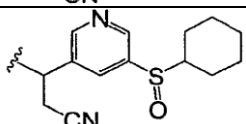
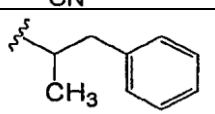
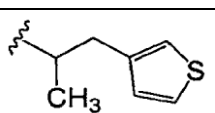
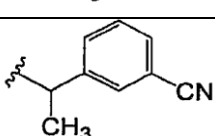
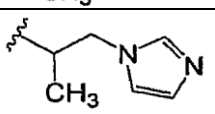
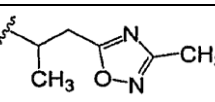
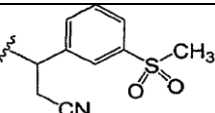
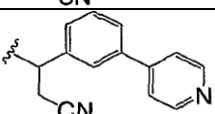
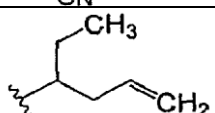
446		447, 449	трифторацетатна сіль 3-[5-бром-2-(ціанметокси)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61
447		385, 383	трифторацетатна сіль 3-(4-бром-2-фурил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61
448		394	трифторацетатна сіль 4-(ціанметокси)-3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}бензонітрилу	Приклад 61
449		396, 394	трифторацетатна сіль 3-(4-бромпіридин-2-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61
450		341	трифторацетатна сіль 2-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}ізонікотинонітрилу	Приклад 431
451		330	трифторацетатна сіль 5-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-3-фуронітрилу	Приклад 431
452		447, 449	3-[бром-5-(ціанметокси)-феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61
453		394	трифторацетатна сіль 4-(ціанметокси)-2-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}бензонітрилу	Приклад 61
454		317	трифторацетатна сіль 3-піримідин-5-іл-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61
455		396, 394	трифторацетатна сіль 3-(2-бромпіридин-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61
456		341	трифторацетатна сіль 4-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}піридин-2-карбонітрилу	Приклад 421
457		346	трифторацетатна сіль 3-(5-метоксипіридин-3-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61

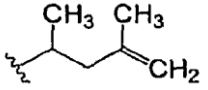
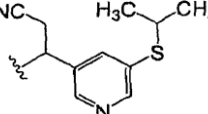
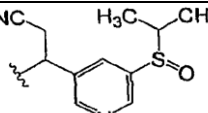
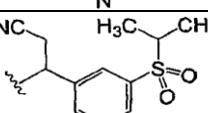
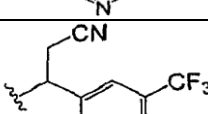
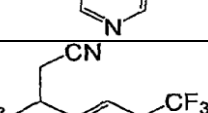
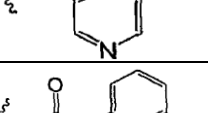
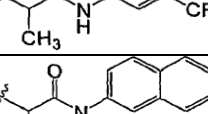
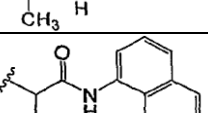
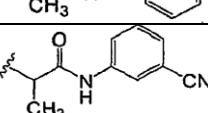
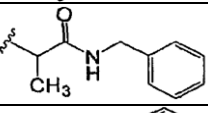
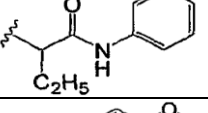
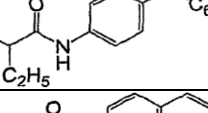
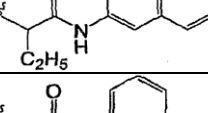
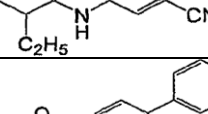
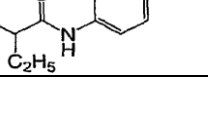
458		348	трифторацетатна сіль 3-(3-хлорфеніл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61
459		382	трифторацетатна сіль 3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-3-[3-(трифторметил)феніл]-пропаннітрилу	Приклад 61
460		406	трифторацетатна сіль 3-(3-феноксифеніл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61
461		398	трифторацетатна сіль 3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-3-[3-(трифторметокси)феніл]-пропаннітрилу	Приклад 61
462		373	метил-3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}бензоату	Приклад 61
463		359	3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}бензойна кислота	Приклад 61
464		380	трифторацетатна сіль 3-[3-(1H-піразол-4-іл)феніл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 482
467		329	біс-трифторацетатна сіль 3-(3-амінофеніл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 467
468		371	трифторацетатна сіль N-(3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}феніл)ацетаміду	Приклад 468
469		407	N-(3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}феніл)-метилсульфонаміду	Приклад 468
470		346	трифторацетатна сіль 4-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}тіофен-2-карбонітрилу	Приклад 470
471		346	трифторацетатна сіль 5-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}тіофен-2-карбонітрилу	Приклад 471
472		428	трифторацетатна сіль 3-[3-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 472

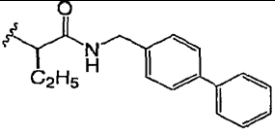
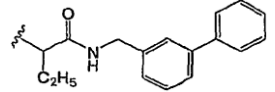
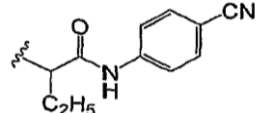
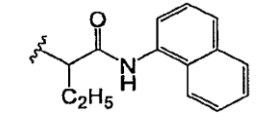
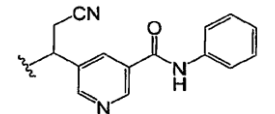
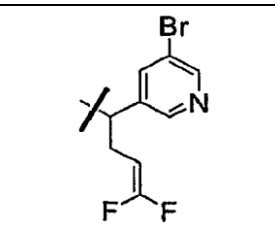
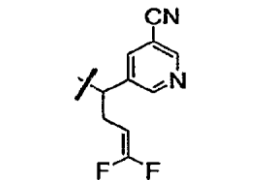
475		401	біс-трифторацетатна сіль N-(2-аміноетил)-3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}бензаміду	Приклад 472
476		349	трифторацетатна сіль 3-[5-форміл-3-тієніл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61
477		372	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}-N-метилбензаміду	Приклад 472
478		396	трифторацетатна сіль 2-ціано-N-(3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}феніл)ацетаміду	Приклад 472
479		434	біс-трифторацетатна сіль N-(3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}феніл)нікотинаміду	Приклад 478
480		414	трифторацетатна сіль N-(3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}феніл)-N'-ізопропілсечовини	Приклад 468
481		415	трифторацетатна сіль ізопропіл-(3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}феніл)карбамату	Приклад 468
482		392	трифторацетатна сіль 3-(5-фенілпіридин-3-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 482
483		393	трифторацетатна сіль 3-(3,3'-біпіридин-5-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 482
484		394	3-(5-піримідин-5-ілпіридин-3-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 482
485		396	трифторацетатна сіль 3-(5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 482
486		339	трифторацетатна сіль 3-(5-етинілпіридин-3-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 486
488		424	трифторацетатна сіль 3-(5-(фенілтіо)піридин-3-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 488

489		402, 400	3-(2-бром-1,3-тіазол-5-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 61
490		300	етил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутаноат	Приклад 61
491		401	3-(5-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 491
492		319	3-[1-метил-1H-піразол-4-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 61
493		357	4-{1-[1-феніл-2-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)етил]-1H-піразол-4-іл}-7H-піроло[2,3-d]піримідин	Приклад 250
494		357	4-{1-[1-феніл-2-(4H-1,2,4-триазол-4-іл)етил]-1H-піразол-4-іл}-7H-піроло[2,3-d]піримідин	Приклад 250
495		392	3-(3-піридин-3-ілфеніл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 482
496		440	трифторацетатна сіль 3-[5-(фенілсульфініл)піридин-3-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 496
497		456	трифторацетатна сіль 3-[5-(фенілсульфоніл)піридин-3-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 497
498		272	3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентан-1-ол	Приклад 498
499		330	метил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентилкарбонат	Приклад 499
500(a)		285	оксим (1E)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентаналю	Приклад 500
501		299	О-метилоксим (1E)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентаналю	Приклад 501

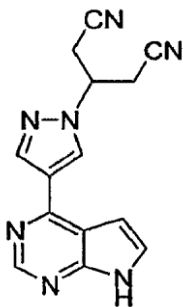
502		299	О-метилоксим (1Z)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентаналю	Приклад 502
503		426	трифторацетатна сіль 4-[1-(4,4-дибром-1-етилбут-3-ен-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідину	Приклад 503
504		431	біс-трифторацетатна сіль 3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-3-[5-(1,3-тіазол-2-ілтїо)піридин-3-іл]пропаннітрилу	Приклад 488
505		376	3-[5-(етилтіо)піридин-3-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 488
506		266	трифторацетатна сіль 4-[1-(1-етилбут-3-ин-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідину	Приклад 506
507		295	4-{1-[1-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)етил]-1H-піразол-4-іл}-7H-піроло[2,3-d]піримідин	Приклад 250
508		270	трифторацетатна сіль 4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентан-2-ону	Приклад 61
509		318	1-феніл-2-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропан-2-он	Приклад 250
510		392	3-[5-(етилтіоніл)піридин-3-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 496
511		408	3-[5-(етилсульфоніл)піридин-3-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 497
512		430	3-[5-(циклогексилтіо)піридин-3-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 488
513 de#1		320	1-феніл-2-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропан-1-ол	Приклад 509

513 de#2		320	1-феніл-2-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропан-1-ол	Приклад 509
514		375	3-[3-(етилтіо)феніл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 516
515		391	3-[3-(етилсульфініл)феніл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 516
516		407	3-[3-(етилсульфоніл)феніл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 516
516		407	3-[3-(етилсульфоніл)феніл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 516
517		462	3-[5-(циклогексилсульфоніл)-піридин-3-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 497
518		446	3-[5-(циклогексилсульфініл)-піридин-3-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 496
519		304	4-[1-(1-метил-2-фенілетил)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідин	Приклад 250
520		310	4-[1-[1-метил-2-(3-тієніл)етил]-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідин	Приклад 250
521		315	3-{1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}бензонітрил	Приклад 250
522		294	4-{1-[2-(1H-імідазол-1-іл)-1-метилетил]-1H-піразол-4-іл}-7H-піроло[2,3-d]піримідин	Приклад 250
523		310	4-{1-[1-метил-2-(3-метил-1,2,4-оксодіазол-5-іл)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідин	Приклад 250
524		393	3-[3-(метилсульфоніл)феніл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 516
525		392	3-(3-піридин-4-ілфеніл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 482
526		268	4-[1-(1-етилбут-3-ен-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідин	Приклад 526

527		268	4-[1-(1,3-диметилбут-3-ен-1-іл)-1Н-піразол-4-іл]-7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин	Приклад 526
528		390	3-[5-(ізопропілтіо)піридин-3-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 488
529		406	3-[5-(ізопропілсульфініл)-піридин-3-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 496
530		422	3-[5-(ізопропілсульфоніл)-піридин-3-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 497
531 ee#1		384	3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-(5-трифторметил)-піридин-3-ілпропаннітрил	Приклад 431
531 ee#2		384	3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-(5-трифторметил)піридин-3-ілпропаннітрил	Приклад 431
532		401	2-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-N-(3-трифторметил)-фенілпропанамід	Приклад 250
533		383	N-2-нафтил-2-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропанамід	Приклад 250
534		383	N-1-нафтил-2-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропанамід	Приклад 250
535		358	N-(3-ціанофеніл)-2-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропанамід	Приклад 250
536		347	N-бензил-2-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропанамід	Приклад 250
537		347	N-феніл-2-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бутанамід	Приклад 250
538		439	N-(4-феноксифеніл)-2-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бутанамід	Приклад 250
539		397	N-2-нафтил-2-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бутанамід	Приклад 250
540		372	N-(3-ціанофеніл)-2-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бутанамід	Приклад 250
541		423	N-біфеніл-4-іл-2-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бутанамід	Приклад 250

542		437	N-(біфеніл-4-ілметил)-2-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутанамід	Приклад 250
543		437	N-(біфеніл-3-ілметил)-2-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутанамід	Приклад 250
544		372	N-(4-ціанофеніл)-2-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутанамід	Приклад 250
545		397	N-1-нафтил-2-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутанамід	Приклад 250
546		435	трифторацетатна сіль 5-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}-N-фенілнікотинаміду	Приклад 431
547		430, 432	4-{1-[1-(5-бромпіридин-3-іл)-4,4-дифторбут-3-ен-1-іл]-1H-піразол-4-іл}-7H-піроло[2,3-d]піримідин	Приклад 717
548		378	5-{4,4-дифтор-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-бут-3-ен-1-іл}нікотинонітрил	Приклад 717

Приклад 407: 3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентандінітрил



Стадія 1: диметил 3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентандіоат

4-(1H-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин (31,0 г, 0,0983 моль) суспендували в ACN (620 мл, 12 моль) і додавали в атмосфері азоту ДБУ (9,3 мл, 0,062 моль). Реакційну суміш нагрівали до 65°C і додавали порціями по 5 мл протягом 2 годин диметил (2E)-пент-2-ендіоат (16 мл, 0,12 моль). Після перемішування протягом ночі реакція завершувалася. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури й концентрували у вакуумі, одержуючи темне масло. Масло розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали 1,0N HCl, насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію, і потім концентрували, одержуючи темне масло. В'язке масло розтирали з діетиловим ефіром 3× 500 мл, одержуючи темний осад. Масло поміщали в етилацетат для утворення твердої речовини. Тверду речовину збирали, промивали діетиловим ефіром і сушили, одержуючи диметил 3-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентандіоат у вигляді білого порошку (29,5 г, 64%). РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 474.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 9,1 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,42 (д, 1H), 5,78 (с,



2H), 5,27 (м, 1H), 3,65 (м, 8H), 3,15 (м, 4H), 0,95 (т, 2H), 0,1 (с, 9H).

Стадія 2: 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентандіова кислота

Диметил 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентандіоат (43,0 г, 0,0908 моль) розчиняли в метанолі (271,2 мл, 6,695 моль) і додавали моногідрат гідроксиду літію (15 г, 0,36 моль), розчинений у воді (125 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Метанол видаляли у вакуумі й одержаний водний шар охолоджували на льодяній бані. Розчин підкисляли до pH~4 з використанням 1N HCl, одержуючи білий осад. Твердий осад збирали, промивали водою, сушили, одержуючи 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентандіову кислоту у вигляді білого кристалічного порошку (31,8 г, 80%). PX/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 446.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,85 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,17 (д, 1H), 5,71 (с, 2H), 5,18 (м, 1H), 3,65 (т, 2H), 3,05 (м, 4H), 0,92 (т, 2H), 0,1 (с, 9H).

Стадія 3: 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентандіамід

3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентандіову кислоту (31,80 г, 0,07137 моль), розчинену в ДМФ (636 мл, 8,21 моль), в атмосфері азоту охолоджували на льодяній бані й додавали CDI (34,7 г, 0,214 моль). Цю суміш залишали перемішуватися протягом 30 хвилин і потім залишали нагріватися до кімнатної температури. Після перемішування протягом 2 годин через розчин барботували аміак (12,2 г, 0,714 моль) протягом 30 хвилин, одержуючи каламутну суспензію. Реакційну суміш концентрували для видалення деякої кількості ДМФ (~200 мл) і потім повільно додавали воду, одержуючи білий осад. Цю суміш охолоджували на льодяній бані й твердий осад збирали, промивали водою й сушили у вакуумі, одержуючи 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентандіамід у вигляді білого порошку (29,0 г, 91%). PX/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 444.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,85 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,75 (с, 2H), 7,15 (д, 1H), 6,95 (с, 2H), 5,73 (с, 2H), 5,29 (м, 1H), 3,63 (т, 2H), 2,82 (м, 2H), 2,73 (м, 2H), 0,90 (т, 2H), 0,1 (с, 9H).

Стадія 4: 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентандинітрил

3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентандіамід (29,0 г, 0,0654 моль) частково розчиняли в ДМФ (200 мл, 2 моль), ДХМ (200 мл, 3 моль) і ТЕА (36 мл, 0,26 моль) і охолоджували на льодяній бані в атмосфері азоту. Додавали по краплях трихлорацетилхлорид (15 мл, 0,14 моль), що приводило до перетворення реакційної суміші на темний розчин. Його перемішували при 0°C протягом 1/2 години. Реакційну суміш потім концентрували для видалення ДХМ і одержаний розчин у ДМФ розбавляли водою для осадження продукту. Твердий осад збирали й промивали водою, одержуючи темну тверду речовину. Тверду речовину потім розчиняли в ДХМ і промивали насиченим водним розчином солі, сушили над сульфатом магнію й концентрували, одержуючи дуже темний маслянистий залишок. Залишок поміщали в ДХМ, і додавали гексан до легкого помутніння розчину. Його перемішували при кімнатній температурі для осадження 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентандинітрилу у вигляді білих голчастих кристалів (22,7 г, 85%). PX/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 408.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,07 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,19 (д, 1H), 5,75 (с, 2H), 5,30 (м, 1H), 3,62 (т, 2H), 3,40 (м, 4H), 0,91 (т, 2H), 0,10 (с, 9H).

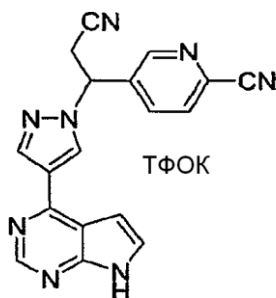
Стадія 5: 3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентандинітрил

3-[4-(7-[2-(Триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентандинітрил (10,0 г, 0,0245 моль) розчиняли в ACN (200 мл, 3,83 моль) і воді (20 г, 1,1 моль) при кімнатній температурі. До розчину додавали тетрафторборат літію (23,0 г, 0,245 моль), одержуючи мутний розчин. Реакційну суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником і контролювали методом ВЕРХ. Після нагрівання протягом 24 годин реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури й потім охолоджували на льодяній бані. До суміші повільно додавали гідроксид амонію (23 мл, 0,59 моль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Після перемішування протягом 18 годин реакційну суміш розбавляли водою й концентрували у вакуумі для видалення ACN, одержуючи осад. Тверду речовину збирали, промивали водою й сушили, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді практично білої твердої речовини (6,2 г, 91%). PX/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 278.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,9 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 6,92 (д, 1H), 5,21 (м,

1H), 3,25 (м, 4H).

Приклад 421: трифторацетат 5-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}піридин-2-карбонітрилу



5 Стадія 1: 3-(6-хлорпіридин-3-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил

3-(6-Хлорпіридин-3-іл)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил (одержаний способами, аналогічними описаним для прикладу 61) (0,070 г, 0,00014 моль) у ТФОК (3,0 мл, 0,039 моль) і ДХМ (3,0 мл, 0,047 моль) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник видаляли у вакуумі, і залишок розчиняли в метанолі (4,0 мл, 0,099 моль) і етилендіаміні (0,07 мл, 0,001 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли у вакуумі, неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, елювання АСН; із градієнтом води, забуференої гідроксидом амонію до рН=10, одержуючи 3-(6-хлорпіридин-3-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил у вигляді білого порошку (35 мг, 69%). РХ/Мас-спектр (M+1)<sup>+</sup>: 350.

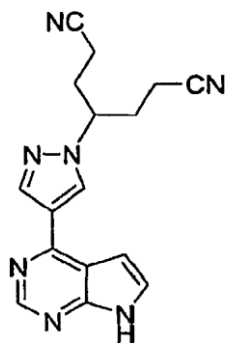
<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,21 (ушир., 1H), 9,00 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,00 (с, 1H), 6,22 (м, 1H), 3,90 (м, 1H), 3,78 (м, 1H).

20 Стадія 2: трифторацетат 5-2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етилпіридин-2-карбонітрилу

Суміш 3-(6-хлорпіридин-3-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу (0,025 г, 0,000071 моль) і ціаніду цинку (0,08 г, 0,0007 моль) у ДМФ (1,0 мл, 0,013 моль) дегазували азотом. До цієї суміші додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,04 г, 0,00004 моль) і одержану суміш знову дегазували азотом. Реакційну суміш нагрівали в герметично закритій пробірці при 170°C протягом 15 хвилин у мікрохвильовій печі (Personal Chemistry). Після охолодження до кімнатної температури тверді речовини відфільтровували, промивали ДМФ і об'єднаний розчинник концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з гексанами (3×), і гексани, якими промивали речовину, відкидали. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, елювання АСН; із градієнтом води, що містить 0,2% ТФОК, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білого порошку (16 мг, 49,27%). РХ/Мас-спектр (M+1)<sup>+</sup>: 341.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,50 (ушир., 1H), 9,05 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,18 (м, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,20 (м, 1H), 3,90 (м, 1H), 3,77 (м, 1H).

Приклад 428: 4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]гептандинітрил



35

Стадія 1: 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентан-1,5-діол

Діетил 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентандіоат, одержаний по суті, як описано в прикладі 407 (0,80 г, 0,0016 моль), розчиняли в

ТГФ (40 мл, 0,49 моль) і охолоджували на льодяній бані в атмосфері азоту. До цієї суміші повільно додавали 1,0 М тетрагідроалюмінат літію в ТГФ (3,2 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, гасили льодом і розподіляли між етилацетатом і 1N HCl. Органічний шар промивали насиченим водним розчином солі, сушили над сульфатом магнію й концентрували, одержуючи бурштинове масло. Продукт очищали за допомогою FCC на силікагелі, елюючи градієнтом суміші етилацетат:метанол, одержуючи 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентан-1,5-діол у вигляді прозорого в'язкого масла (0,51 г, 76%). РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 418.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,85 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,45 (д, 1H), 6,83 (д, 1H), 5,73 (с, 2H), 4,91 (м, 1H), 3,75 (м, 2H), 3,59 (м, 2H), 3,45 (м, 2H), 2,18 (м, 4H), 0,95 (м, 2H), 0,1 (с, 9H).

Стадія 2: диметансульфонат 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентан-1,5-діл

Суміш 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентан-1,5-діолу (50 мг, 0,0001 моль) у ДХМ (2 мл, 0,03 моль) охолоджували до 0°C. До цієї суміші додавали ТЕА (50 мкл, 0,0004 моль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин. Додавали метансульфонілхлорид (23 мкл, 0,00030 моль) і одержану суміш перемішували протягом 1 години. Додавали воду й продукт екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували, одержуючи диметансульфонат 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентан-1,5-діл (57 мг, 80%) у вигляді масла. Мас-спектр (ES): 574 (M+1).

Стадія 3: 4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]гептандинітрил

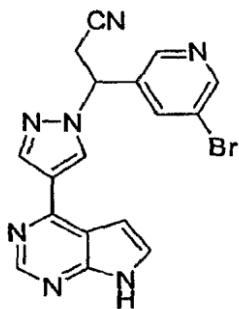
До суміші диметансульфонату 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентан-1,5-діл (57 мг, 0,000099 моль) у ДМСО (1 мл, 0,01 моль) додавали ціанід натрію (10 мг, 0,0003 моль) і суміш перемішували протягом 2 годин. Суміш нагрівали при 60°C протягом 1 години. Додавали воду й продукт екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували, одержуючи 4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]гептандинітрил (40 мг, 90%) у вигляді масла. Мас-спектр (ES): 436 (M+1).

Стадія 4: 4-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]гептандинітрил

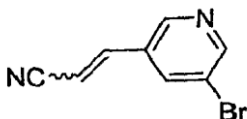
З використанням способу, аналогічного описаному в прикладі 61 для видалення захисної групи SEM, зазначену в заголовку сполуку одержували у вигляді білої аморфної твердої речовини (17 мг, 60%).

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,75 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,4 (с, 1H), 7,6 (д, 1H), 7,0 (д, 1H), 4,5 (м, 1H), 2,35 (м, 4H), 2,2 (м, 4H). Мас-спектр (ES): 306 (M+1).

Приклад 429: 3-(5-бромпіридин-3-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил



Стадія 1: (2Z і E)-3-(5-бромпіридин-3-іл)акрилонітрил



До суміші 1,0 М трет-бутоксиду калію в ТГФ (2,7 мл) при 0°C (водно-льодяна баня, в атмосфері азоту) додавали по краплях діетилціанометилфосфонат (0,48 мл, 0,0030 моль) у ТГФ (4,0 мл, 0,049 моль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури й потім охолоджували до 0°C із наступним додаванням по краплях 5-бромнікотинальдегіду (0,5 г, 0,003 моль) у ТГФ (1,0 мл, 0,012 моль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 20

годин, реакційну суміш гасили водою й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином солі, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували, одержуючи неочищений продукт у вигляді темного масла. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням суміші етилацетат-гексани у співвідношенні 3:7 як елюенту, одержуючи суміш цис- і транс-ізомерів (2)-3-(5-бромпіридин-3-іл)акрилонітрилу у вигляді практично білої твердої речовини (268 мг, 47,69%). РХ/Мас-спектр (M+1)<sup>+</sup>: 209,211.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,75 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 6,00 (д, 1H).

Стадія 2: 3-(5-бромпіридин-3-іл)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил

До 4-(1H-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (0,200 г, 0,000634 моль) в 1,0 мл сухого ACN додавали ДБУ (0,10 мл, 0,00067 моль), з наступним додаванням (2Z і E)-3-(5-бромпіридин-3-іл)акрилонітрилу (0,234 г, 0,00112 моль) в 1,0 мл ACN. Реакційну суміш перемішували при 67°C протягом 4 годин. Після охолодження суміш розподіляли між розведеною соляною кислотою й етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над безводним сульфатом натрію й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням суміші етилацетат-гексани (7:3), одержуючи 3-(5-бромпіридин-3-іл)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил у вигляді практично білої твердої речовини (225 мг, 67,66%). РХ/Мас-спектр (M+1)<sup>+</sup>: 524, 526.

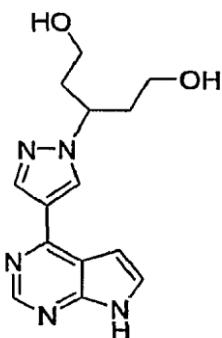
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,90 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 6,82 (д, 1H), 5,81 (м, 1H), 5,75 (с, 2H), 3,70 (м, 1H), 3,60 (м, 2H), 3,42 (м, 1H), 1,00 (м, 2H), 0,08 (с, 9H).

Стадія 3: 3-(5-бромпіридин-3-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил

3-(5-Бромпіридин-3-іл)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил (0,220 г, 0,000419 моль) у ДХМ (9,0 мл, 0,14 моль) і ТФОК (9,0 мл, 0,12 моль) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували, одержуючи залишок. Неочищену проміжну сполуку розчиняли в метанолі (12 мл, 0,30 моль) і етилендіаміні (0,2 мл, 0,003 моль) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений продукт, який очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, елюючи сумішшю вода:градієнт ACN, забуференою гідроксидом амонію (pH=10), одержуючи 3-(5-бромпіридин-3-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил у вигляді аморфного білого порошку (118 мг, 71,36%). РХ/Мас-спектр (M+1)<sup>+</sup>: 394, 396.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 12,05 (ушир.с, 1H), 8,98 (с, 1H), 7,0 (с, 1H), 6,50 (м, 2H), 8,50 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,21 (м, 1H), 3,90 (м, 1H), 3,70 (м, 1H).

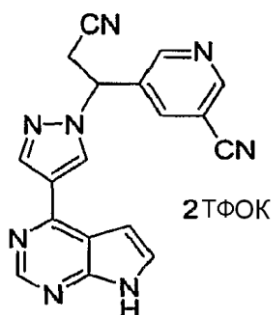
Приклад 430: 3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентан-1,5-діол



З використанням способу, аналогічного описаному в прикладі 61 для видалення захисної групи SEM, але використовуючи 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентан-1,5-діол із прикладу 428, зазначену в заголовку сполуку одержували у вигляді білої аморфної твердої речовини (25 мг, 70%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMCO-d<sub>6</sub>): δ 8,65 (с, 1H), 8,6 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,6 (д, 1H), 6,0 (д, 1H), 4,6 (м, 1H), 3,3 (м, 2H), 3,2 (м, 2H), 2,1 (м, 2H), 1,9 (м, 2H). Мас-спектр (ES): 288 (M+1).

Приклад 431: біс(трифторацетат) 5-(2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил)нікотинонітрилу



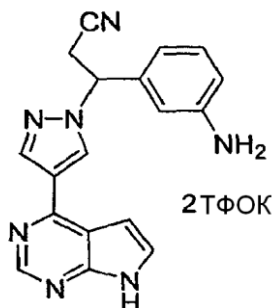
Суспензію 3-(5-бромпіридин-3-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу (0,050 г, 0,00013 моль) (із прикладу 429), ДМФ (2,0 мл, 0,026 моль) і ціаніду цинку (0,1 г, 0,001 моль) дегазували, продуваючи струмінь азоту. Потім додавали 5 тетракис(трифенілфосфін)паладій(0) (0,07 г, 0,00006 моль) і одержану суспензію знову дегазували азотом. Реакційну суміш герметично закривали й нагрівали при 170°C протягом 15 хвилин у мікрохвильовій печі (Personal Chemistry). Реакційну суміш залишали охолоджуватися й тверді речовини відфільтровували. Об'єднані Дмф-фракції концентрували у вакуумі. Залишок розтирали із сумішшю етилацетат-гексани у співвідношенні 2:8, потім з діетиловим ефіром для 10 видалення побічних продуктів. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, елюючи сумішшю вода:градієнт ацетонітрилу, що містить 0,2% ТФОК, одержуючи рацемічну зазначену в заголовку сполуку (43 мг, 59,65%). РХ/Мас-спектр (M+1)<sup>+</sup>: 341.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,60 (ушир.с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,30 (м, 1H), 3,90 (м, 1H), 3,70 (м, 1H).

Приклад 431R і Приклад 431S:

Енантіомери R-5-(2-ціано-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил)нікотинонітрил і S-5-(2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил)нікотинонітрил розділяли методом ВЕРХ на хіральній колонці.

Приклад 467: біс(трифторацетат) 3-(3-амінофеніл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу



Стадія 1: 3-(3-нітрофеніл)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил

До 4-(1H-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (0,500 г, 0,00158 моль) в 8,0 мл сухого АСН додавали ДБУ (0,24 мл, 0,0016 моль) з наступним 25 додаванням (2Z)-3-(3-нітрофеніл)акрилонітрилу (0,36 г, 0,0021 моль) в 2,0 мл АСН. Реакційну суміш нагрівали при 67°C протягом 18 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, і розподіляли між розведеною соляною кислотою й етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над безводним сульфатом магнію й концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі з використанням суміші етилацетат-гексани у співвідношенні 6:4, одержуючи 3-(3-нітрофеніл)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил у вигляді темно-оранжевого масла (688 мг, 88,65%). РХ/Мас-спектр (M+1)<sup>+</sup>: 490.

Стадія 2: 3-(3-амінофеніл)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил

3-(3-Нітрофеніл)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил (0,630 г, 0,00129 моль) розчиняли в етанолі (65 мл, 1,1 моль), дегазованому азотом, і потім додавали паладій (0,55 г, 0,0052 моль) (10% на вугіллі). Реакційну суміш знову продували азотом, і потім завантажували в струшувальний апарат Парра при тиску 40 50 фт/кв.дюйм водню на 60 хвилин. Реакційну суміш фільтрували й концентрували, одержуючи

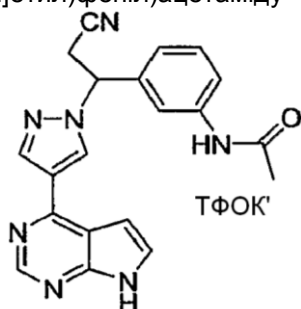
3-(3-амінофеніл)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил у вигляді безбарвного масла (550 мг, 95,92%). РХ/Мас-спектр (M+1)<sup>+</sup>: 460.

Стадія 3: біс(трифторацетат) 3-(3-амінофеніл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу

З використанням способу, аналогічного наведеному в прикладі 61 для видалення захисної групи SEM, зазначену в заголовку сполуку одержували у вигляді аморфної білої твердої речовини. РХ/Мас-спектр (M+1)<sup>+</sup>: 329.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 12,61 (ушир., 1Н), 9,00 (с, 1Н), 8,80 (с, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 7,78 (м, 1Н), 7,25 (м, 1Н), 7,18 (м, 1Н), 6,85 (м, 2Н), 6,02 (м, 1Н), 3,78 (м, 1Н), 3,60 (м, 1Н).

Приклад 468: трифторацетат N-(3-(2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил)феніл)ацетаміду



Стадія 1: N-(3-(2-ціано-1-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил)феніл)ацетамід

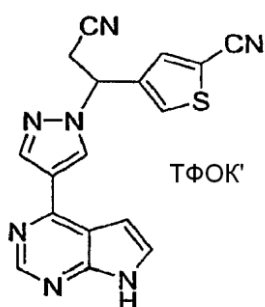
До 3-(3-амінофеніл)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу (0,070 г, 0,00015 моль) (із прикладу 467) у сухому ДХМ (1,0 мл, 0,016 моль) додавали ТЕА (0,042 мл, 0,00030 моль). Реакційну суміш охолоджували на льодяній бані й додавали ацетилхлорид (0,016 мл, 0,00023 моль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, розбавляли водою й екстрагували етилацетатом (2×). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи N-(3-(2-ціано-1-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил)феніл)ацетамід у вигляді безбарвного масла (65 мг, 85,08%). РХ/Мас-спектр (M+1)<sup>+</sup>: 502.

Стадія 2: трифторацетат N-(3-(2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил)феніл)ацетаміду

З використанням способу, аналогічного наведеному в прикладі 61 для видалення захисної групи SEM, зазначену в заголовку сполуку одержували у вигляді білої аморфної твердої речовини (40 мг, 68,9%). РХ/Мас-спектр (M+1)<sup>+</sup>: 372.

<sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 2,61 (ушир., 1Н), 9,05 (с, 1Н), 8,79 (с, 1Н), 8,44 (с, 1Н), 7,85 (с, 1Н), 7,55 (с, 1Н), 7,48 (д, 1Н), 7,24 (м, 1Н), 7,10 (м, 2Н), 6,05 (м, 1Н), 3,70 (м, 1Н), 3,48 (м, 1Н), 1,98 (с, 3Н).

Приклад 470: трифторацетат 4-(2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил)тіофен-2-карбонітрилу



Стадія 1: 4-бром-2-(діетоксиметил)тіофен

Суміш 4-бромтіофен-2-карбальдегіду (1,2 г, 0,0063 моль) в етанолі (10 мл, 0,2 моль) обробляли хлоридом амонію (0,42 г, 0,0078 моль) і етилортоформіатом (1,2 г, 0,0078 моль). Суміш перемішували при 60°C протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили водою й екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували, одержуючи 4-бром-2-(діетоксиметил)тіофен у вигляді масла (1,3 г, 81%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,22 (с, 1Н), 6,99 (с, 1Н), 5,68 (с, 1Н), 3,63 (кв., 4Н), 1,24 (т, 6Н).

Стадія 2: 5-(діетоксиметил)тіофен-3-карбальдегід

Розчин 4-бром-2-(діетоксиметил)тіофену (500 мг, 0,002 моль) у простому ефірі (5 мл, 0,05 моль) охолоджували до -78°C. До цього розчину додавали по краплях 2,5 М розчин н-бутиллітію в гексані (0,83 мл). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 1 години. До реакційної суміші додавали ДМФ (0,4 г, 0,006 моль) при -78°C і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Реакційну суміш гасили водою й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Неочищений залишок очищали колонковою флеш-хроматографією, одержуючи 5-(діетоксиметил)тіофен-3-карбальдегід у вигляді масла (170 мг, 42,0%). За даними <sup>1</sup>H ЯМР утворюються два різних регіоізомери альдегіду і їх не розділяли (примітка: хімічні зсуви в спектрі ЯМР представлені тільки для основного ізомеру).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,85 (с, 1H), 8,05, 7,7 (с, 1H), 7,45, 7,15 (с, 1H), 5,7 (с, 1H), 3,65 (м, 2H), 1,25 (м, 2H).

Стадія 3: (2E)-3-[5-(діетоксиметил)-3-тієніл]акрилонітрил

До розчину діетилціанометилфосфонату (100 мг, 0,0008 моль) у ТГФ (2 мл, 0,02 моль), охолодженого до 0°C, додавали по краплях 1,0 М трет-бутоксид калію в ТГФ (0,8 мл). Баню забирали й реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали по краплях розчин 5-(діетоксиметил)тіофен-3-карбальдегіду (170 мг, 0,00079 моль) у ТГФ (2 мл, 0,02 моль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розподіляли між водою й етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Неочищений залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат:гексан, 1:5, одержуючи (2E)-3-[5-(діетоксиметил)-3-тієніл]акрилонітрил у вигляді масла (160 мг, 84,9%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,4-7,0 (м, 3H), 5,65 (м, 1H), 4,2 (м, 1H), 3,65 (м, 4H), 1,25 (м, 6H).

Стадія 4: 3-[5-(діетоксиметил)-3-тієніл]-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]-метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил

До розчину 4-(1H-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (200 мг, 0,0007 моль) в ACN (2 мл, 0,04 моль) додавали (2E)-3-[5-(діетоксиметил)-3-тієніл]акрилонітрил (160 мг, 0,00067 моль) (суміш регіоізомерів) і ДБУ (80 мкл, 0,0005 моль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, потім додавали воду й продукт екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Неочищений залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 50% EtOAc/гексан, одержуючи 3-[5-(діетоксиметил)-3-тієніл]-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил (160 мг, 43%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,92 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,29 (ушир., 1H), 7,45 (д, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,82 (м, 1H), 5,74 (д, 2H), 3,74 (м, 2H), 3,71 (м, 8H), 3,59 (м, 1H), 1,32 (м, 4H), 0,95 (м, 2H), -0,08 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 553 (M+1).

Стадія 5: 3-(5-форміл-3-тієніл)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил

Розчин 3-[5-(діетоксиметил)-3-тієніл]-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу (70 мг, 0,0001 моль) у ТГФ (1 мл, 0,01 моль) обробляли 1 М HCl у воді (400 мкл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Додавали воду й продукт екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували, одержуючи 3-(5-форміл-3-тієніл)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил у вигляді напівтвердого залишку (60 мг, 98%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,96 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,44 (м, 2H), 7,46 (1H), 5,73 (с, 2H), 4,15 (м, 1H), 3,73-3,43 (м, 3H), 1,35 (м, 1H), 1,01 (м, 2H), 0,03 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 479 (M+1).

Стадія 6: 5-[(E)-(гідроксіміно)метил]-3-тієніл-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)-етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил

Розчин 3-(5-форміл-3-тієніл)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу (65 мг, 0,00014 моль) у метанолі (2 мл, 0,05 моль) обробляли гідрохлоридом гідроксиламіну (11 мг, 0,00016 моль) і бікарбонатом калію (23 мг, 0,00023 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Додавали воду й продукт екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували, одержуючи 3-5-[(E)-(гідроксіміно)метил]-3-тієніл-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)-

етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил у вигляді напівтвердого масла (60 мг, 89,5%). (Неочищений продукт містив обидва ізомери оксиму й також обидва регіоізомери тіофену). Мас-спектр (ES): 494 (M+1).

Стадія 7: 4-(2-ціано-1-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил)тіофен-2-карбонітрил

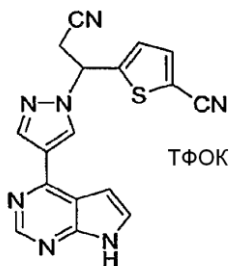
До суміші 3-5-[(E)-(гідроксіміно)метил]-3-тієніл-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)-етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу (70 мг, 0,0001 моль) у піридині (1 мл, 0,01 моль) додавали метансульфонілхлорид (100 мкл, 0,001 моль). Суміш перемішували при 60°C протягом 2 годин. Додавали воду й продукт екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали 0,1N HCl, насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували, одержуючи 4-(2-ціано-1-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил)тіофен-2-карбонітрил у вигляді неочищеного продукту (30 мг, 44%). Мас-спектр (ES): 476 (M+1).

Стадія 8: трифторацетат 4-(2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил)тіофен-2-карбонітрилу

Суміш 4-(2-ціано-1-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил)тіофен-2-карбонітрилу (50 мг, 0,0001 моль) у ДХМ (2 мл, 0,03 моль) і ТФОК (1 мл, 0,01 моль) перемішували протягом 1 години. Вихідна речовина витрачалася, і утворювалася цільова метилгідроксисполука. Суміш концентрували у вакуумі для видалення ТФОК. Неочищену проміжну сполуку розчиняли в метанолі (3 мл, 0,07 моль) і обробляли етилендіаміном (1 мл, 0,01 моль). Суміш перемішували протягом ночі й концентрували у вакуумі. Продукти очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, елювання ACN:вода з 0,2% ТФОК, одержуючи два регіоізомери зазначеної в заголовку сполуки у вигляді аморфної білої твердої речовини (30 мг, 60%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 8,95 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,25 (м, 1H), 3,80-3,60 (м, 2H). Мас-спектр (ES): 346 (M+1).

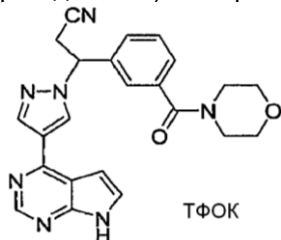
Приклад 471: трифторацетат 5-(2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил)тіофен-2-карбонітрилу



Виділену як другий регіоізомер в прикладі 470 зазначену в заголовку сполуку виділяли у вигляді аморфної білої твердої речовини (4 мг, 8%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): 9,0 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,0 (д, 1H), 6,45 (м, 1H), 3,8 (дд, 2H). Мас-спектр (ES): 346 (M+1).

Приклад 472: трифторацетат 3-[3-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу



Стадія 1: 3-(2-ціано-1-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил)бензойна кислота

До розчину метил 3-2-ціано-1-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етилбензоату (50 мг, 0,0001 моль) (одержаний, як у прикладі 61) у метанолі (2 мл, 0,05 моль) повільно додавали гідроксид літію (1 мг, 0,0001 моль) у воді (1 мл, 0,06 моль). Додавали воду й також деяку кількість 1N HCl додавали до одержання слабкокислого розчину. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували, одержуючи 3-(2-ціано-1-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил)бензойну



кислоту у вигляді неочищеного залишку (35 мг, 72,0%). Мас-спектр (ES): 489 (M+1).

Стадія 2: 3-[3-(морфолін-1-ілкарбоніл)феніл]-3-[4-(7-([2-(триметилсиліл)-етокси]метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил

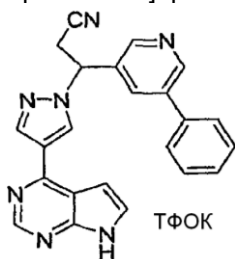
До розчину 3-(2-ціано-1-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил)бензойної кислоти (40 мг, 0,00008 моль) у ДМФ (1 мл, 0,01 моль) додавали гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронію (36 мг, 0,000095 моль) і DIPEA (30 мкл, 0,0002 моль). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин і потім додавали морфолін (10 мг, 0,00012 моль) і одержану суміш перемішували протягом 3 годин. Додавали воду й продукт екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали 1N HCl, насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували, одержуючи 3-[3-(морфолін-1-ілкарбоніл)феніл]-3-[4-(7-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил у вигляді неочищеного продукту (40 мг, 88%). Мас-спектр (ES): 558 (M+1).

Стадія 3: трифторацетат 3-[3-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу

З використанням способу, аналогічного наведеному в прикладі 61 для видалення захисної групи SEM, зазначену в заголовку сполуку виділяли у вигляді аморфної білої твердої речовини (18 мг, 50%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 9,05 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,85 (ушир., 1H), 7,665 (с, 1H), 7,55-7,35 (м, 3H), 7,15 (с, 1H), 6,15 (м, 1H), 3,85 (м, 1H), 3,65-3,4 (м, 6H), 3,25 (м, 2H), 3,05 (м, 1H). Мас-спектр (ES): 428 (M+1).

Приклад 482: трифторацетат 3-(5-фенілпіридин-3-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу



Стадія 1: 3-(5-фенілпіридин-3-іл)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил

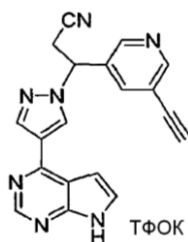
До розчину 3-(5-бромпіридин-3-іл)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу (із прикладу 429) (60 мг, 0,0001 моль) в 1,4-діоксані (2 мл, 0,02 моль) додавали фенілборонову кислоту (15 мг, 0,00012 моль) і бікарбонат натрію (30 мг, 0,0003 моль) у воді (0,5 мл, 0,03 моль). Одержану суміш дегазували з використанням азоту. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (10 мг, 0,00001 моль) і знову барботували азот через реакційну суміш. Реакційну суміш нагрівали при 80°C на масляній бані протягом 1 години. Додавали воду й продукт екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували, одержуючи 3-(5-фенілпіридин-3-іл)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил (50 мг, 80%) у вигляді неочищеного продукту. Мас-спектр (ES): 522 (M+1).

Стадія 2: трифторацетат 3-(5-фенілпіридин-3-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу

З використанням способу, аналогічного наведеному в прикладі 61 для видалення захисної групи SEM, зазначену в заголовку сполуку виділяли у вигляді аморфної білої твердої речовини (20 мг, 40%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 9,15 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,85 (ушир., 1H), 7,67 (м, 2H), 7,45 (м, 2H), 7,43 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,25 (м, 1H), 3,95 (дд, 1H), 3,80 (дд, 1H), 3,0 (м, 1H). Мас-спектр (ES): 392,1 (M+1).

Приклад 486: трифторацетат 3-(5-етинілпіридин-3-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу



Стадія 1: 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-5-[(триметилсиліл)етиніл]піридин-3-ілпропаннітрил

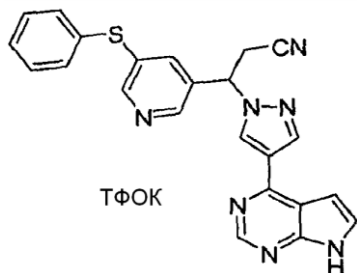
Розчин 3-(5-бромпіридин-3-іл)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу (із прикладу 429) (0,080 г, 0,00015 моль) в ТЕА (0,300 мл, 0,00215 моль) дегазували азотом, і потім додавали йодид міді(І) (0,005 г, 0,00003 моль), (триметилсиліл)ацетилен і хлорид біс(трифенілфосфін)паладію(ІІ). Реакційну суміш герметично закривали в пробірці й перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержаний чорний розчин розподіляли між водою (10 мл) і етиловим ефіром. Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію й концентрували у вакуумі, одержуючи 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-5-[(триметилсиліл)етиніл]піридин-3-ілпропаннітрил у вигляді жовтого масла (60 мг, 72,6%). РХ/Мас-спектр (М+1)<sup>+</sup>: 542.

Стадія 2: трифторацетат 3-(5-етинілпіридин-3-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу

3-[4-(7-[2-(Триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-5-[(триметилсиліл)етиніл]піридин-3-ілпропаннітрил (0,050 г, 0,000092 моль) розчиняли в ДХМ (5,0 мл, 0,078 моль) і ТФОК (2,0 мл, 0,026 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі, протягом 90 хвилин і концентрували у вакуумі. Сухий залишок, розчинений у метанолі, охолоджували на льодяній бані й додавали розчин гідроксиду калію (0,482 г, 0,00859 моль) у метанолі (10 мл, 0,2 моль). Реакційний розчин перемішували протягом 30 хвилин, концентрували й неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, елюючи сумішшю вода:градієнт АСН з 0,2% ТФОК, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої аморфної твердої речовини (15 мг, 35,85%). РХ/Мас-спектр (М+1)<sup>+</sup>: 340.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 12,1 (ушир.с, 1Н), 9,02 (с, 1Н), 8,80 (с, 1Н), 8,70 (м, 2Н), 8,48 (с, 1Н), 8,00 (с, 1Н), 7,80 (д, 1Н), 7,15 (д, 1Н), 6,20 (м, 1Н), 4,82 (с, 1Н), 3,90 (м, 1Н), 3,70 (м, 1Н).

Приклад 488: трифторацетат 3-[5-(фенілтіо)піридин-3-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу



Стадія 1: 3-[5-(фенілтіо)піридин-3-іл]-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил

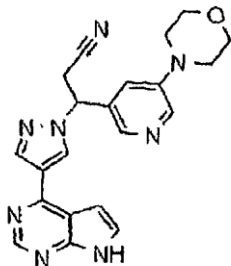
До 3-(5-бромпіридин-3-іл)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу (0,130 г, 0,000248 моль) із прикладу 429, стадія 2, у сухому 1,4-діоксані (1,60 мл, 0,0205 моль) додавали DIPEA (0,085 мл, 0,00049 моль). Розчин дегазували азотом, з наступним додаванням (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфіну) (0,007 г, 0,00001 моль), біс(дибензиліденацетон)паладію(0) (0,0036 г, 0,0000062 моль) і бензолтіолу (0,025 мл, 0,00025 моль). Розчин знову продували азотом. Реакційну суміш у герметично закритій пробірці нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водою (2×), насиченим розчином солі (1×), сушили над сульфатом магнію, фільтрували, і розчинник упарювали у вакуумі. Неочищений продукт розтирали із сумішшю гексан-етилацетат 9:1, одержуючи 3-[5-(фенілтіо)піридин-3-іл]-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил (110 мг, 80%). РХ/Мас-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: m/z = 554,2.

Стадія 2: трифторацетат 3-[5-(фенілтіо)піридин-3-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу

3-[5-(Фенілтіо)піридин-3-іл]-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил (0,110 г, 0,000199 моль) розчиняли в ДХМ (5,0 мл, 0,078 моль) і ТФОК (2,0 мл, 0,026 моль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник видаляли у вакуумі, і одержаний залишок розчиняли в метанолі (5,0 мл, 0,12 моль), і додавали етилендіамін (0,1 мл, 0,002 моль). Цю реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували у вакуумі, і неочищений продукт очищали за допомогою РХ/Мас-спектрометрії (рН=2), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді аморфної твердої речовини (62 мг, 58,07%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 12,80 (с), 9,10 (с), 8,87 (д), 8,60 (с), 8,50 (с), 8,43 (с), 7,82 (с), 7,78 (м), 7,39 (м), 7,25 (м), 7,18 (д), 6,20 (м), 3,84 (м), 3,70 (м). РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 424,15.

Приклад 491: 3-(5-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил



Стадія 1: 4-(5-бромпіридин-3-іл)морфолін

До розчину 3,5-дибромпіридину (1000 мг, 0,004 моль) в 1,4-діоксані (8 мл, 0,1 моль) додавали морфолін (400 мг, 0,004 моль) і трет-бутоксид натрію (400 мг, 0,004 моль). Через реакційну суміш барботували азот. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (200 мг, 0,0002 моль) і азот барботували через суміш декілька хвилин. Суміш нагрівали при 80°C протягом ночі. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури й потім розподіляли між водою й етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували, одержуючи неочищений залишок. Неочищений продукт очищали за допомогою FCC на силікагелі, елюювання сумішшю EtOAc:гексан у співвідношенні 1:1, одержуючи 4-(5-бромпіридин-3-іл)морфолін у вигляді в'язкого масла (400 мг, 40%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,2 (с, 1H), 8,1 (с, 1H), 7,2 (с, 1H), 3,8 (м, 4H), 3,2 (м, 4H).

Стадія 2: 5-морфолін-4-ілнікотинальдегід

Розчин 4-(5-бромпіридин-3-іл)морфоліну (100 мг, 0,0004 моль) у простому ефірі (2 мл, 0,02 моль), охолоджений до -78°C, обробляли 2,5 М розчином н-бутиллітію в гексані (0,2 мл) і перемішували протягом 1 години. До цієї суміші додавали по краплях ДМФ (0,5 мл, 0,006 моль). Реакційну суміш гасили водою й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували, одержуючи 5-морфолін-4-ілнікотинальдегід (70 мг, 90%) у вигляді неочищеного продукту.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 10,1 (с, 1H), 8,0 (с, 2H), 7,6 (с, 1H), 3,8 (м, 4H), 3,2 (м, 4H).

Стадія 3: (2E)-3-(5-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)акрилонітрил

До розчину діетилціанометилфосфонату (70 мг, 0,0004 моль) у ТГФ (2 мл, 0,02 моль), охолоджену до 0°C, додавали по краплях 1,0 М розчин трет-бутоксида калію в ТГФ (0,50 мл). Охолоджувальну баню забирали й реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали по краплях розчин 5-морфолін-4-ілнікотинальдегіду (70 мг, 0,0004 моль) у ТГФ (2 мл, 0,02 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, гасили водою й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували, одержуючи (2E)-3-(5-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)акрилонітрил (75 мг, 100%) у вигляді суміші ізомерів. РХ/Мас-спектр: 216 (M+1).

Стадія 4: 3-(5-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]-метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил

До розчину 4-(1Н-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (120 мг, 0,00038 моль) в АСН (10 мл, 0,2 моль) і (2E)-3-(5-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)акрилонітрилу (70 мг, 0,0003 моль) (суміш ізомерів) додавали ДБУ (50 мкл, 0,0003 моль) і одержану суміш перемішували протягом ночі. Суміш розподіляли між водою й етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над

сульфатом магнію, фільтрували й концентрували, одержуючи 3-(5-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил (200 мг, 100%) у вигляді неочищеного продукту. РХ/Мас-спектр: 531 (M+1).

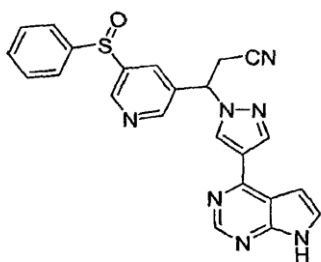
Стадія 5: 3-(5-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил

Зазначену в заголовку сполуку одержували з використанням способу, аналогічного описаному в прикладі 61 для видалення захисної групи SEM, і виділяли у вигляді аморфної білої твердої речовини (18 мг, 50%). РХ/Мас-спектр: 401 (M+1).

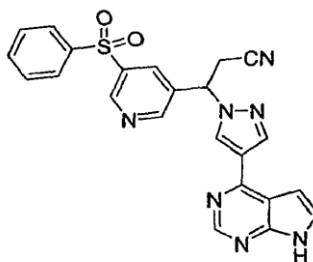
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,8 (с, 1Н), 8,6 (с, 1Н), 8,4 (с, 1Н), 8,2 (с, 1Н), 8,0 (с, 1Н), 7,6 (д, 1Н), 7,4 (м, 1Н), 6,9 (д, 1Н), 6 (м, 1Н), 3,8 (дд, 1Н), 3,7 (м, 4Н), 3,6 (дд, 1Н), 3,1 (м, 4Н).

Приклад 496: 3-[5-(фенілсульфініл)піридин-3-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил, і

Приклад 497: 3-[5-(фенілсульфоніл)піридин-3-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил



i



До розчину трифторацетату 3-[5-(фенілтіо)піридин-3-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу (0,050 г, 0,000093 моль) із прикладу 488, стадія 2, у ТГФ (1,0 мл, 0,012 моль) додавали МСРВА (0,022 г, 0,00013 моль) (0,031 г 77 %-ного розчину у воді) на водно-льодяній бані. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Неочищені продукти очищали за допомогою РХ/Мас-спектрометрії (рН=10). Збирали два піки:

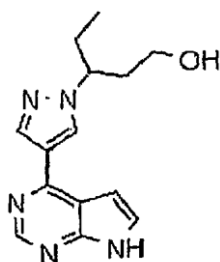
# 1 - одержуючи 3-[5-(фенілсульфініл)піридин-3-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил (8 мг, 19,57%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 12,1 (с), 8,89 (д), 8,80 (д), 8,70 (с), 8,62 (с), 8,40 (с), 8,19 (с), 7,70 (м), 7,58 (с), 7,42 (м), 6,90 (с), 6,20 (м), 3,82 (м), 3,65 (м). РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 440,0.

# 2 - одержуючи 3-[5-(фенілсульфоніл)піридин-3-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил (21 мг, 50%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 12,1 (с), 9,10 (с), 8,86 (м), 8,6 (с), 8,40 (м), 7,98 (м), 7,62 (м), 7,58 (м), 6,90 (с), 6,20 (м), 3,82 (м), 3,65 (м). РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 456,0

Приклад 498: 3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентан-1-ол



Стадія 1: 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентаналь

До розчину 4-(1Н-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідину (100 мг, 0,0003 моль) в АСН (2 мл, 0,04 моль) і ДБУ (50 мкл, 0,0003 моль) додавали по краплях (2Е)-пент-2-еналь (4,0×10<sup>-1</sup> мг, 0,00048 моль) в 1 мл АСН. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години, і потім додавали воду й одержану суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували, одержуючи неочищений продукт у вигляді гідрату. РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 400.

Стадія 2: 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентан-1-ол

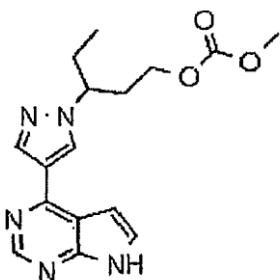
Суміш 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентаналь (50 мг, 0,0001 моль) у метанолі (2 мл, 0,05 моль) обробляли тетрагідроборатом натрію (8 мг, 0,0002 моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, і потім додавали воду й продукт екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували, одержуючи цільовий продукт у вигляді масла. РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 402.

Стадія 3:

З використанням способу, аналогічного описаному в прикладі 61 для видалення захисної групи SEM, зазначену в заголовку сполуку виділяли у вигляді аморфної білої твердої речовини (6 мг, 20%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,65 (д, 1H), 8,60 (д, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,50 (ушир., 1H), 4,4 (м, 1H), 3,4 (м, 1H), 3,2 (м, 1H), 2,1 (м, 1H), 1,8-2,0 (м, 3H), 0,7 (т, 3H). РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 272.

Приклад 499: метил 3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентилкарбонат



Стадія 1: метил 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентилкарбонат

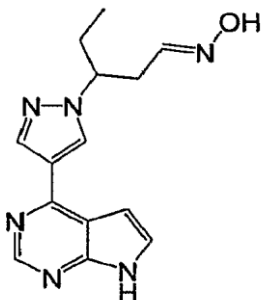
До розчину [3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентан-1-олу (50 мг, 0,0001 моль) із прикладу 498, стадія 2, у піридині (1 мл, 0,01 моль) додавали метилхлорформіат (30 мкл, 0,0003 моль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин, додавали воду й продукт екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали 1N HCl, насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували, одержуючи метил 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентилкарбонат у вигляді напівтвердого залишку (30 мг, 50%). РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 460.

Стадія 2:

Зазначену в заголовку сполуку одержували з використанням способу, аналогічного описаному в прикладі 61 для видалення захисної групи SEM, і виділяли у вигляді аморфної білої твердої речовини (8 мг, 20%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 12,0 (ушир., 1H), 8,65 (д, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,65 (ушир., 1H), 7,600 (с, 1H), 7,0 (с, 1H), 4,4 (м, 1H), 4,0 (м, 1H), 3,8 (м, 1H), 3,6 (с, 3H), 2,1 (м, 1H), 2,2 (м, 1H), 1,95 (м, 2H), 0,75 (т, 3H). РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 330.

Приклад 500(а): (1Е)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентаналь оксим



Стадія 1: (1Е)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентаналь оксим

До розчину 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентаналь (60 мг, 0,0002 моль) із прикладу 498, стадія 2, у метанолі (2 мл, 0,05 моль) додавали гідрохлорид гідроксиламіну (16 мг, 0,00022 моль) і бікарбонат калію (22 мг, 0,00022 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, додавали воду й продукт екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й

концентрували, одержуючи (1E)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентаналь оксим у вигляді напівтвердого залишку (50 мг, 80%). РХ/Мас-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: m/z = 415.

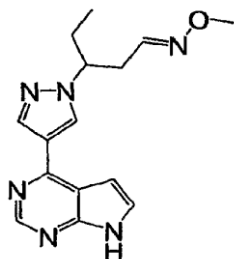
Стадія 2:

- 5 3 використанням способу, аналогічного описаному в прикладі 61 для видалення захисної групи SEM, зазначену в заголовку сполуку виділяли у вигляді аморфної білої твердої речовини.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 12,0 (ушир., 1Н), 8,6 (м, 2Н), 8,2 (м, 1Н), 7,5 (д, 1Н), 7,1 і 6,5 (т, 1Н), 4,6 (м, 1Н), 4,4 (м, 1Н), 2,6-2,8 (м, 2Н), 1,8 (м, 2Н), 0,65 (т, 3Н). РХ/Мас-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: m/z = 285.

- 10 Приклад 501(а): (1E)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентаналь О-метилоксим і

Приклад 502(а): (1Z)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентаналь О-метилоксим



- 15 Стадія 1: (1E)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентаналь О-метилоксим і

(1Z)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентаналь О-метилоксим

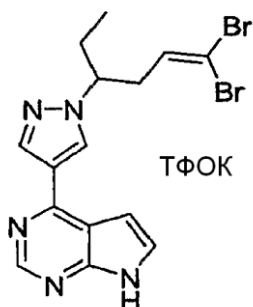
- 20 До розчину 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентаналю (70 мг, 0,0002 моль) у метанолі (2 мл, 0,05 моль) додавали гідрохлорид метоксиламіну (19 мг, 0,00022 моль) і бікарбонат калію (22 мг, 0,00022 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, додавали воду й продукт екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували, одержуючи 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентаналь О-метилоксим у вигляді суміші ізомерів (70 мг, 90%) як неочищений продукт. РХ/Мас-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: m/z = 429.

Стадія 2:

- 30 Зазначену в заголовку сполуку одержували з використанням способу, аналогічного описаному в прикладі 61 для видалення захисної групи SEM, і виділяли у вигляді аморфної білої твердої речовини (4 мг, 25%). Ізомер 1: <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,7 (с, 2Н), 8,3 (с, 1Н), 7,6 (с, 1Н), 7,3 (т, 1Н), 7,0 (с, 1Н), 4,6 (м, 1Н), 3,3 (с, 3Н), 2,8 (м, 2Н), 1,9 (м, 2Н), 0,8 (т, 3Н). РХ/Мас-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: m/z = 299.

- 35 Ізомер 2 (3 мг, 22%): <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,7 (с, 2Н), 8,3 (с, 1Н), 7,6 (с, 1Н), 7,0 (с, 1Н), 6,7 (т, 1Н), 4,5 (м, 1Н), 3,3 (с, 3Н), 2,8-3,0 (м, 2Н), 1,9 (м, 2Н), 0,8 (т, 3Н). РХ/Мас-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: m/z = 299.

Приклад 503: трифторацетат 4-[1-(4,4-дибром-1-етилбут-3-ен-1-іл)-1Н-піразол-4-іл]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин



- 40 Стадія 1: 4-[1-(4,4-дибром-1-етилбут-3-ен-1-іл)-1Н-піразол-4-іл]-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин

До розчину 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-

піразол-1-іл]пентанолу (300 мг, 0,0008 моль) у ДХМ (4 мл, 0,06 моль), охолодженого до 0°C, додавали трифенілфосфін (800 мг, 0,003 моль) і чотирибромистий вуглець (500 мг, 0,002 моль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 10 хвилин, додавали воду й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної РХ-мас-спектрометрії (ACN, вода NH<sub>4</sub>OH), одержуючи 4-[1-(4,4-дибром-1-етилбут-3-ен-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-7-[2-(триметилсиліл)-етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин у вигляді аморфної твердої речовини (50 мг, 10%).

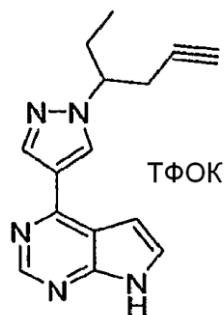
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,9 (с, 2H), 8,4 (с, 1H), 8,3 (с, 1H), 7,4 (м, 1H), 7,3 (с, 1H), 6,9 (м, 1H), 6,4 (м, 1H), 5,7 (с, 2H), 4,2 (м, 1H), 3,6 (м, 2H), 2,8 (м, 2H), 2,1 (м, 1H), 2,0 (м, 1H), 1,0 (м, 5H). РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 556.

Стадія 2:

З використанням способу, аналогічного описаному в прикладі 61 для видалення захисної групи SEM, зазначену в заголовку сполуку виділяли у вигляді аморфної білої твердої речовини (8 мг, 40%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 8,8 (с, 2H), 8,4 (с, 1H), 7,7 (ушир., 1H), 7,2 (ушир., 1H), 6,5 (т, 1H), 4,4 (м, 1H), 2,6 (м, 2H), 1,8 (м, 2H), 0,8 (т, 3H). РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 426.

Приклад 506: трифторацетат 4-[1-(1-етилбут-3-ин-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідину



Стадія 1: 4-[1-(1-етилбут-3-ин-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-7-[2-(триметилсиліл)-етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин

Розчин 4-[1-(4,4-дибром-1-етилбут-3-ен-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (20 мг, 0,00004 моль) (із прикладу 503, стадія 1) у ТГФ (1 мл, 0,01 моль) при -78°C обробляли 2,5 М розчином н-бутиллітію в гексані (0,032 мл). Суміш перемішували при -78°C протягом 1 години й потім при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш гасили водою (1 мл, 0,06 моль) і 1N HCl. Реакційну суміш розподіляли між водою й етилацетатом. Органічний екстракт промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували, одержуючи 4-[1-(1-етилбут-3-ин-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин у вигляді напівтвердої речовини (12 мг, 80%). РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 396.

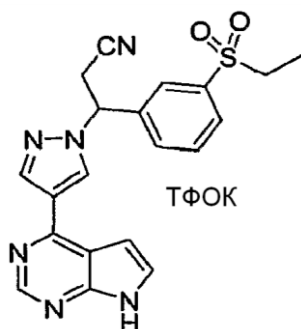
Стадія 2:

З використанням способу, аналогічного описаному в прикладі 61 для видалення захисної групи SEM, зазначену в заголовку сполуку виділяли у вигляді аморфної білої твердої речовини (4 мг, 30%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 12,2 (ушир., 1H), 8,8 (с, 2H), 8,4 (с, 1H), 7,6 (с, 1H), 7,1 (с, 1H), 4,4 (м, 1H), 2,8 (м, 3H), 1,9 (м, 2H), 0,8 (т, 3H). РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 266.

Приклад 516: (R)-3-[3-(етилсульфоніл)феніл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил і

(S)-3-[3-(етилсульфоніл)феніл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил



Стадія 1: 1-бром-3-(етилтіо)бензол

Йодетан (0,46 мл, 0,0058 моль) додавали до суспензії 3-бромтіофенолу (0,50 мл, 0,0048 моль), ACN (7,11 мл, 0,136 моль) і карбонату калію (2,0 г, 0,014 моль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, розбавляли етилацетатом і фільтрували для видалення твердих речовин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, одержуючи 1-бром-3-(етилтіо)бензол у вигляді безбарвного масла 1,0 г, 100%.

Стадія 2: 1-бром-3-(етилсульфоніл)бензол

МСПВА (2,37 г, 10,6 ммоль) додавали до розчину 1-бром-3-(етилтіо)бензолу (1,00 г, 4,80 ммоль) у ДХМ (10 мл, 156 ммоль), охолодженого до 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години й потім розбавляли водою й екстрагували три рази етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили сульфатом магнію, фільтрували й концентрували у вакуумі. Одержаний неочищений залишок очищали колонковою флеш-хроматографією з використанням суміші гексан:градієнт етилацетату, одержуючи 1-бром-3-(етилсульфоніл)бензол у вигляді безбарвного масла 1,1 г, 92%.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,09 (м, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,78 (д, 1H) 7,45 (т, 1H), 3,14 (кв., 2H), 1,25 (т, 3H).

Стадія 3: (2E і Z)-3-[3-(етилсульфоніл)феніл]акрилонітрил

1-Бром-3-(етилсульфоніл)бензол (1,3 г, 0,0052 моль) розчиняли в ДМФ (15,0 мл, 0,194 моль) і додавали 2-пропеннітрил (0,68 мл, 0,010 моль), ТЕА (1,4 мл, 0,010 моль) і трифенілфосфін (0,23 г, 0,00089 моль). Одержаний розчин дегазували азотом, і додавали ацетат паладію (0,07 г, 0,0003 моль). Реакційну суміш знову дегазували азотом і потім нагрівали при 110°C у герметично закритій пробірці протягом 8 годин. Реакція завершувалася за даними ВЕРХ, і потім її залишали охолоджуватися до кімнатної температури, й потім розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим водним розчином солі, сушили над сульфатом магнію й концентрували. Продукт очищали FCC на силікагелі, елюючи гексаном із градієнтом етилацетату, одержуючи (2E і Z)-3-[3-(етилсульфоніл)феніл]акрилонітрил у вигляді бурштинового масла (1,1 г, 92%). РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 222.

Стадія 4: 3-[3-(етилсульфоніл)феніл]-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил

(2E і Z)-3-[3-(етилсульфоніл)феніл]акрилонітрил (1,0 г, 0,0045 моль) об'єднували з 4-(1H-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин (1,3 г, 0,0041 моль) і ДБУ (0,61 мл, 0,0041 моль) в ACN (10,0 мл, 0,191 моль) в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суміш розподіляли між етилацетатом і водою, і додавали 0,1N HCl для доведення pH до 7. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином солі, сушили над сульфатом магнію й концентрували, одержуючи неочищене масло. Продукт очищали за допомогою FCC на силікагелі, елюючи сумішшю гексан:градієнт етилацетату, одержуючи 3-[3-(етилсульфоніл)феніл]-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил у вигляді масла (1,5 г, 68%). РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 537. Масло являло собою рацемат, який розділяли методом хіральної колонкової хроматографії (Chiracel OD-H, елювання сумішшю етанол:метанол:гексан 30:30:40, Rt 13,2 і 17,1 хвилини), одержуючи два енантіомери, кожний у вигляді склоподібної речовини (0,51 г). РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 537.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,89 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,45 (д, 1H), 6,83 (д, 1H), 5,85 (т, 1H), 5,75 (с, 2H), 3,78-3,42 (м, 4H), 3,18 (м, 2H), 1,35 (т, 3H), 0,97 (т, 2H), 0,05 (с, 9H).

Стадія 5:

З використанням способу, аналогічного описаному в прикладі 61 для видалення захисної групи SEM, одержували зазначену в заголовку сполуку, одержуючи ізомер #1 у вигляді



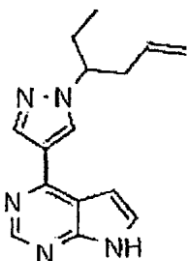
аморфної білої твердої речовини (300 мг, 80%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО):  $\delta$  9,1 (с, 1H), 8,8 (с, 1H), 8,5 (с, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,6-7,9 (м, 4H), 7,1 (с, 1H), 6,3 (м, 1H), 3,9 (м, 1H), 3,7 (м, 1H) 3,2 (кв., 2H), 1,0 (т, 3H). Мас-спектр (ES)  $(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z$  = 407.

3 Використанням способу, аналогічного описаному в прикладі 61 для видалення захисної групи SEM, одержували зазначену в заголовку сполуку, одержуючи ізомер #2 у вигляді аморфної білої твердої речовини (300 мг, 80%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО):  $\delta$  9,1 (с, 1H), 8,8 (с, 1H), 8,5 (с, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,6-7,9 (м, 4H), 7,1 (с, 1H), 6,3 (м, 1H), 3,9 (м, 1H), 3,7 (м, 1H) 3,2 (кв., 2H), 1,0 (т, 3H). Мас-спектр (ES)  $(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z$  = 407.

Приклад 526: 4-[1-(1-етилбут-3-ен-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідин



Стадія 1: 4-[1-(1-етилбут-3-ен-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин

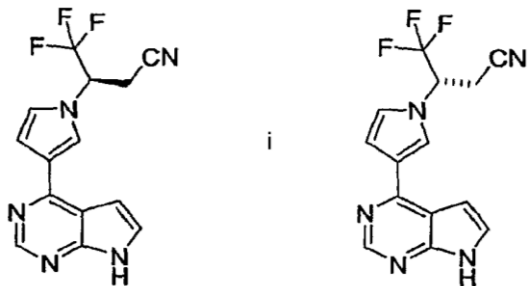
До охолодженого льодом розчину броміду метилтрифенілфосфонію (100 мг, 0,0004 моль) у ТГФ (2 мл, 0,02 моль) додавали 0,5 М розчин біс(триметилсиліл)аміду калію в толуолі (0,8 мл). Суміш перемішували протягом 1 години при 0°C на льодяній бані, і потім охолоджували до -78°C і обробляли 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентаналем (80 мг, 0,0002 моль) (із прикладу 498). Реакційну суміш перемішували при -78°C і поступово нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між водою й етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували й концентрували, одержуючи 4-[1-(1-етилбут-3-ен-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин 150 мг у вигляді неочищеного продукту. РХ/Мас-спектр: 398 (M+1).

Стадія 2: 4-[1-(1-етилбут-3-ен-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідин

3 Використанням способу, аналогічного описаному в прикладі 61 для видалення захисної групи SEM, зазначену в заголовку сполуку виділяли у вигляді аморфної білої твердої речовини (25 мг, 1%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО):  $\delta$  8,6 (с, 2H), 8,2 (с, 1H), 7,4 (с, 1H), 6,9 (с, 1H), 5,8 (м, 1H), 5,0 (дд, 2H), 4,2 (м, 1H), 2,4-2,6 (м, 2H), 1,7-1,9 (м, 2H), 0,6 (т, 3H). РХ/Мас-спектр: 268 (M+1).

Приклад 500: (3R)- і (3S)-4,4,4-трифтор-3-[3-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]бутаннітрил



Стадія 1: 4-хлор-7-(діетоксиметил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин

Суміш 4-хлорпіроло[2,3-d]піримідину (2,00 г, 0,0130 моль) і етилортоформіату (25 мл, 0,15 моль) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчинник упарювали, і залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (елювання сумішшю етилацетат/гексани), одержуючи цільовий продукт (1,13 г, 34%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,63 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,65 (д, 1H), 3,77-3,67 (м, 2H), 3,58-3,49 (м, 2H), 1,23 (т, 3H), 1,23 (т, 3H).

Стадія 2: 7-(діетоксиметил)-4-(1H-пірол-3-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин

До дегазованого розчину 4-хлор-7-(діетоксиметил)-7H-піроло[2,3-d]піримідину (1,13 г, 0,00442 моль) і 1-(триізопропілсиліл)-3-боронової кислоти (1,00 г, 0,00374 моль) і карбонату

натрію (0,396 г, 0,00374 моль) в 1,2-диметоксіетані (15 мл) і воді (3 мл) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,22 г, 0,00019 моль). Цю суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин, і потім нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш потім охолоджували, концентрували й очищали колонковою флеш-хроматографією (елювання сумішшю етилацетат/гексани), одержуючи залишок у вигляді масла. До залишку додавали ACN, і продукт, що випадав в осад, відфільтровували й промивали невеликою кількістю ACN (165 мг, 13%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_6$ -ДМСО):  $\delta$  11,44 (ушир.с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,80-7,78 (м, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 6,94 (дд, 1H), 6,90 (дд, 1H), 6,75 (с, 1H), 3,74-3,65 (м, 2H), 3,59-3,50 (м, 2H), 1,15 (т, 6H). Мас-спектр (ES):  $\text{M}+\text{H} = 287$ .

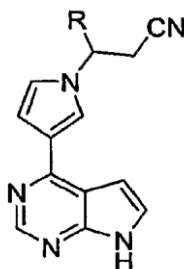
Стадія 3:

До розчину 7-(діетоксиметил)-4-(1H-пірол-3-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідину (0,125 г, 0,436 ммоль) і 4,4,4-трифторбут-2-еннітрилу (0,0476 мл, 0,480 ммоль) в ACN (1 мл) додавали ДБУ (0,0653 мл, 0,436 ммоль). Додавали ТФОК (0,5 мл) і суміш перемішували протягом 1 години. ТФОК і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії (колонка C18, елювання градієнтом суміші  $\text{H}_2\text{O}/\text{CAN}$ , що містить 0,15%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), одержуючи продукт (102 мг, 76%). При бажанні, енантіомери розділяли, одержуючи по суті в чистому виді, за допомогою хіральної ВЕРХ (AD-H, 20% EtOH/гексан).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{D}_6$ -ДМСО):  $\delta$  12,05 (ушир.с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,56 (дд, 1H), 7,21 (т, 1H), 7,02 (дд, 1H), 6,93 (дд, 1H), 5,89-5,74 (м, 1H), 3,95 (дд, 1H), 3,66 (дд, 1H). Мас-спектр (ES):  $\text{M}+\text{H} = 306$ .

Аналог у таблиці 12 був одержаний у рацемічній формі згідно з тим же способом з використанням іншого сполученого акцептора й за винятком того, що при сполученому приєднанні на стадії 3 реакцію проводили при 40°C протягом 3 днів.

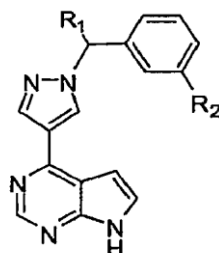
Таблиця 12



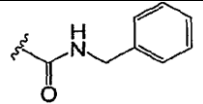
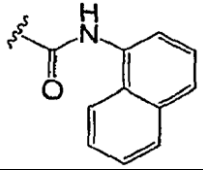
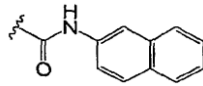
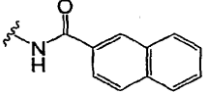
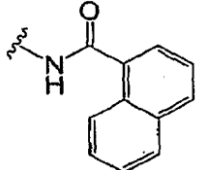
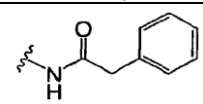
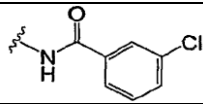
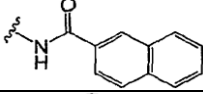
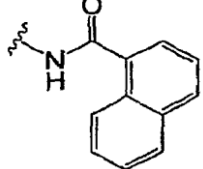
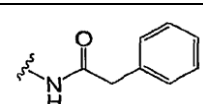
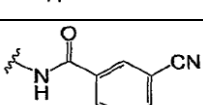
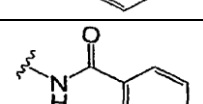
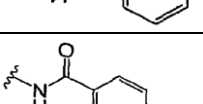
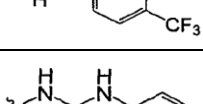
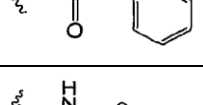
Приклад №	Назва	R	Мас-спектр (M+H)	Спосіб одержання і хірального розділення
501	3-[3-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-пірол-1-іл]бутаннітрил	$\text{CH}_3$	252	Приклад 500, енантіомери не розділяли

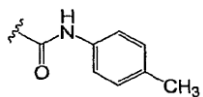
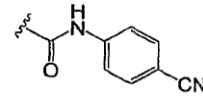
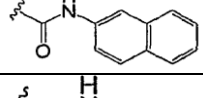
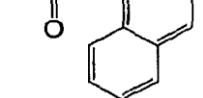
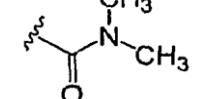
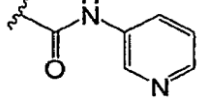
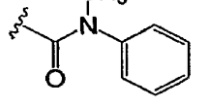
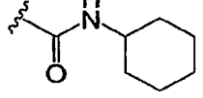
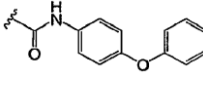
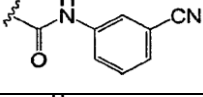
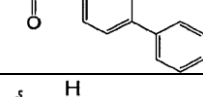
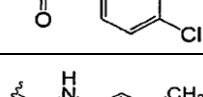
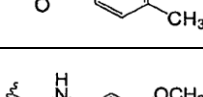
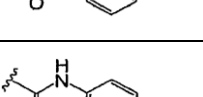

Наступні сполуки в таблиці 13 були одержані, як зазначено в колонці, поміченій "Спосіб одержання", і подробиці деяких ілюстративних синтетичних методів наведені відповідно до таблиці 13.

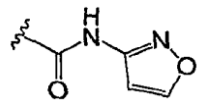
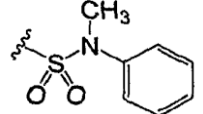
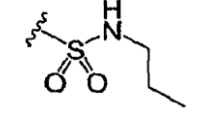
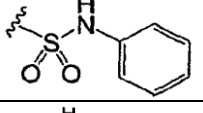
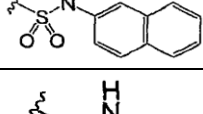
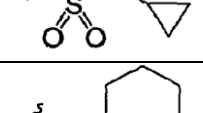
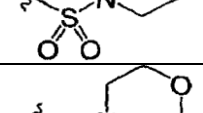
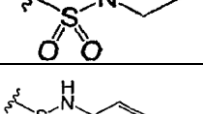
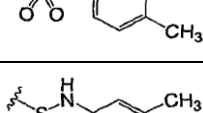
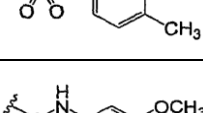
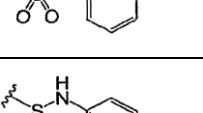
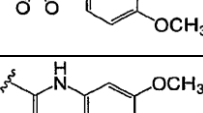
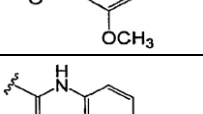
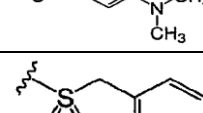
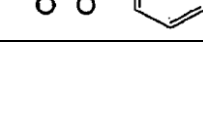
Таблиця 13

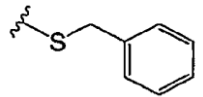
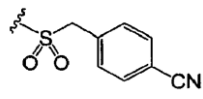
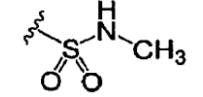
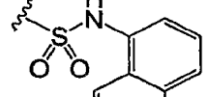
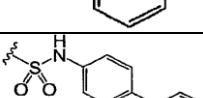
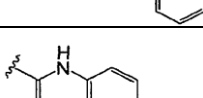
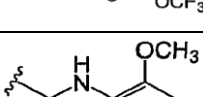
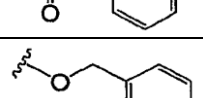
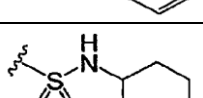
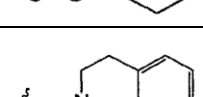
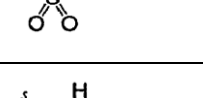
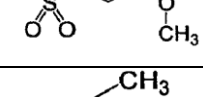
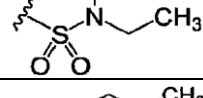
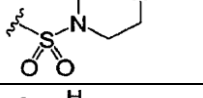
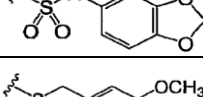


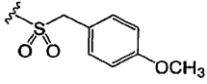
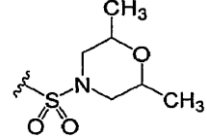
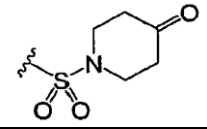
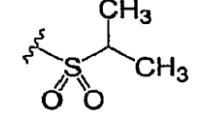
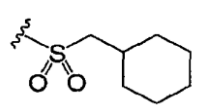
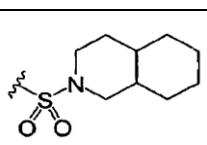
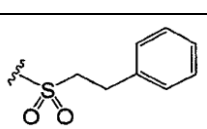
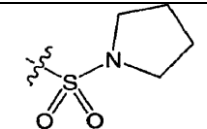
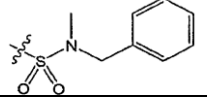
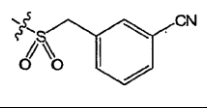
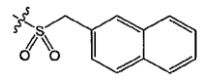
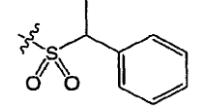
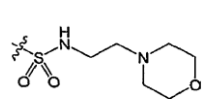
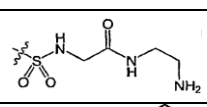
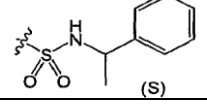
Приклад №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	M+1	Назва	Спосіб одержан-ня
601	CH <sub>2</sub> CN		502	N-(3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}феніл)-3-(трифторметил)бензамід	Приклад 468
602	H		463	N-(3-{[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]метил}феніл)-3-(трифторметил)бензамід	Приклад 468
603 ее №1	CH <sub>2</sub> CN	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	393	3-[3-(метилсульфоніл)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 516
603 ее №2	CH <sub>2</sub> CN	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	393	3-[3-(метилсульфоніл)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 516
604	H		431	N-(3-{[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]метил}феніл)-бензолсульфонамід	Приклад 469
605	H		463	3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]метил-N-[3-(трифторметил)феніл]-бензамід	Приклад 472
606 ее №1	CH <sub>2</sub> CN		422	3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N,N-диметилбензолсульфонамід	Приклад 649
606 ее №2	CH <sub>2</sub> CN		422	3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N,N-диметилбензолсульфонамід	Приклад 649
607	CH <sub>2</sub> CN		484	трифторацетатна сіль N-бензил-3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}бензолсульфонамід	Приклад 649
608	CH <sub>2</sub> CN		448	N-бензил-3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}бензамід	Приклад 472
609	CH <sub>2</sub> CN		434	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-фенілбензамід	Приклад 472
610	CH <sub>2</sub> CN		502	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-[3-(трифторметил)феніл]-бензамід	Приклад 472
611	H		420	N-(3-ціанофеніл)-3-{[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]метил}бензамід	Приклад 472

612	H		409	N-бензил-3-{[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]метил}бензамід	Приклад 472
613	H		445	N-1-нафтил-3-{[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]метил}бензамід	Приклад 472
614	H		445	N-2-нафтил-3-{[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]метил}бензамід	Приклад 472
615	H		445	трифторацетатна сіль N-(3-{[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]метил}феніл)-2-нафтаміду	Приклад 468
616	H		445	трифторацетатна сіль N-(3-{[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]метил}феніл)-1-нафтаміду	Приклад 468
617	H		409	трифторацетатна сіль 2-феніл-N-(3-{[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]метил}феніл)ацетаміду	Приклад 468
618	H		429	трифторацетатна сіль 3-хлор-N-(3-{[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]метил}феніл)бензаміду	Приклад 468
619	CH <sub>2</sub> CN		484	трифторацетатна сіль N-(3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}феніл)-2-нафтаміду	Приклад 468
620	CH <sub>2</sub> CN		484	трифторацетатна сіль N-(3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}феніл)-1-нафтаміду	Приклад 468
621	CH <sub>2</sub> CN		448	трифторацетатна сіль N-(3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}феніл)-2-фенілацетаміду	Приклад 468
622	CH <sub>2</sub> CN		459	трифторацетатна сіль 3-ціано-N-(3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}феніл)бензаміду	Приклад 468
623	CH <sub>2</sub> CN		434	трифторацетатна сіль N-(3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}феніл)бензаміду	Приклад 468
624	CH <sub>2</sub> CN		502	трифторацетатна сіль N-(3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}феніл)-4-(трифторметил)бензаміду	Приклад 468
625	CH <sub>2</sub> CN		449	трифторацетатна сіль N-(3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}феніл)-N-фенілсечовини	Приклад 480
626	CH <sub>2</sub> CN		502	трифторацетатна сіль 3-(2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил)-N-[4-(трифторметил)феніл]-бензаміду	Приклад 472

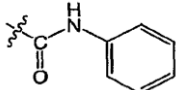
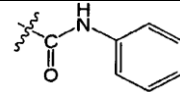
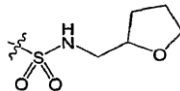
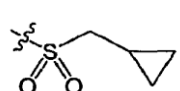
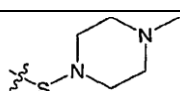
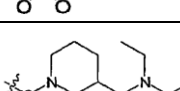
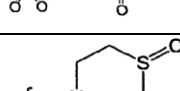
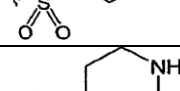
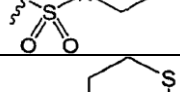
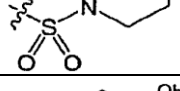
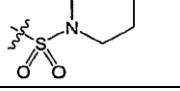
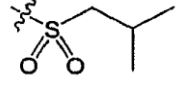
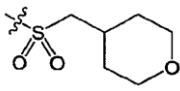
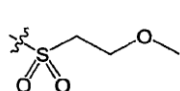
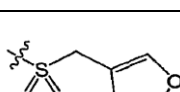
627	CH <sub>2</sub> CN		448	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}-N-[4-(метил)феніл]бензаміду	Приклад 472
628	CH <sub>2</sub> CN		459	трифторацетатна сіль N-(4-ціанофеніл)-3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}бензаміду	Приклад 472
629	CH <sub>2</sub> CN		484	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}-N-2-нафтилбензаміду	Приклад 472
630	CH <sub>2</sub> CN		484	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}-N-1-нафтилбензаміду	Приклад 472
631	CH <sub>2</sub> CN		386	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}-N,N-диметилбензаміду	Приклад 472
632	CH <sub>2</sub> CN		435	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}-N-піридин-3-ілбензаміду	Приклад 472
633	CH <sub>2</sub> CN		448	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}-N-метил-N-фенілбензаміду	Приклад 472
634	CH <sub>2</sub> CN		440	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}-N-циклогексилбензаміду	Приклад 472
635	CH <sub>2</sub> CN		526	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}-N-(4-феноксифеніл)бензаміду	Приклад 472
636	CH <sub>2</sub> CN		459	трифторацетатна сіль N-(3-ціанофеніл)-3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}бензаміду	Приклад 472
637	CH <sub>2</sub> CN		510	трифторацетатна сіль N-біфеніл-4-іл-3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}бензаміду	Приклад 472
638	CH <sub>2</sub> CN		468	трифторацетатна сіль N-(4-хлорфеніл)-3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}бензаміду	Приклад 472
639	CH <sub>2</sub> CN		462	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}-N-(3,4-диметилфеніл)бензаміду	Приклад 472
640	CH <sub>2</sub> CN		464	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}-N-(3-метоксифеніл)бензаміду	Приклад 472
641	CH <sub>2</sub> CN		464	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}-N-(4-метоксифеніл)бензаміду	Приклад 472

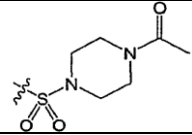
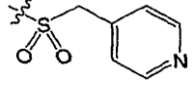
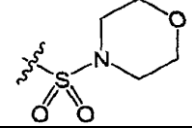
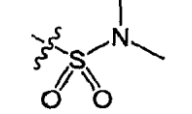
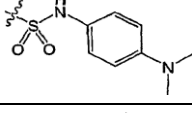
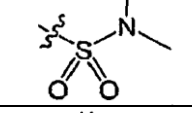
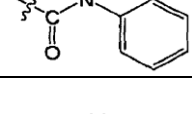
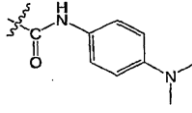
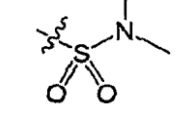
642	CH <sub>2</sub> CN		425	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-ізооксазол-3-ілбензаміду	Приклад 472
643	CH <sub>2</sub> CN		484	3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-метил-N-фенілбензолсульфонамід	Приклад 649
644	CH <sub>2</sub> CN		436	3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-пропілбензолсульфонамід	Приклад 649
645	CH <sub>2</sub> CN		470	3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-фенілбензолсульфонамід	Приклад 649
646	CH <sub>2</sub> CN		520	3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-нафтилбензолсульфонамід	Приклад 649
647	CH <sub>2</sub> CN		434	3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-циклопропілбензолсуль-фонамід	Приклад 649
648	CH <sub>2</sub> CN		462	3-[3-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 649
649	CH <sub>2</sub> CN		464	3-[3-(морфолін-4-ілсульфоніл)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 649
650	CH <sub>2</sub> CN		484	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-(4-метилфеніл)-бензолсульфонамід	Приклад 649
651	CH <sub>2</sub> CN		498	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-(3,4-диметилфеніл)-бензолсульфонамід	Приклад 649
652	CH <sub>2</sub> CN		500	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-(3-метоксифеніл)-бензолсульфонамід	Приклад 649
653	CH <sub>2</sub> CN		500	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-(4-метоксифеніл)-бензолсульфонамід	Приклад 649
654	CH <sub>2</sub> CN		494	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-(3,5-диметоксифеніл)бензаміду	Приклад 472
655	CH <sub>2</sub> CN		477	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-(4-диметиламіно)фенілбензаміду	Приклад 472
656	CH <sub>2</sub> CN		469	3-[3-(бензилсульфоніл)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 516

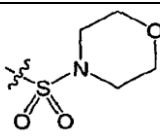
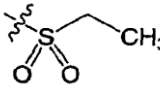
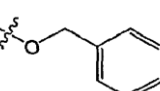
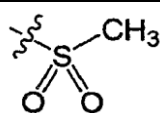
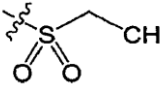
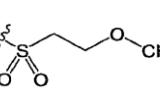
657	CH <sub>2</sub> CN		437	3-[3-(бензилтіо)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 514
658	CH <sub>2</sub> CN		494	4-[[3-(2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил)феніл]сульфоніл]-метил}бензонітрил	Приклад 516
659	CH <sub>2</sub> CN		408	3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-метилбензолсульфонамід	Приклад 649
660	CH <sub>2</sub> CN		520	3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-1-нафтилбензолсульфонамід	Приклад 649
661	CH <sub>2</sub> CN		546	N-біфеніл-4-іл-3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}бензолсульфонамід	Приклад 649
662	CH <sub>2</sub> CN		518	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-[4-(трифторметокси)феніл]-бензаміду	Пример472
663	CH <sub>2</sub> CN		464	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-[2-метоксифеніл]бензаміду	Приклад 472
664	CH <sub>2</sub> CN		421	3-[3-(бензилокси)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 514
665	CH <sub>2</sub> CN		476	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-циклогексилбензолсуль-фонаміду	Приклад 649
666	CH <sub>2</sub> CN		510	трифторацетатна сіль 3-[3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1Н)-ілсульфоніл)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 649
667	CH <sub>2</sub> CN		452	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-(2-метоксіетил)-бензолсульфонаміду	Приклад 649
668	CH <sub>2</sub> CN		450	3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N,N-діетилбензолсульфонамід	Приклад 649
669	CH <sub>2</sub> CN		491	3-{3-[(4-етилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 649
670	CH <sub>2</sub> CN		514	N-1,3-бензодіоксол-5-іл-3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}бензолсульфонамід	Приклад 649
671	CH <sub>2</sub> CN		499	3-{3-[(3-метоксибензил)сульфоніл]-феніл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 516

672	CH <sub>2</sub> CN		499	3-{3-[(4-метоксибензил)сульфоніл]-феніл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 516
673	CH <sub>2</sub> CN		492	3-{3-[(2,6-диметилморфолін-4-іл)сульфоніл]феніл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 649
674	CH <sub>2</sub> CN		476	трифторацетатна сіль 3-{3-[(4-оксопіперидин-1-іл)сульфоніл]феніл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 649
675	CH <sub>2</sub> CN		421	трифторацетатна сіль 3-{3-(ізопропілсульфоніл)феніл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 516
676	CH <sub>2</sub> CN		475	трифторацетатна сіль 3-{3-(циклогексилметил)-сульфоніл}феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 516
677	CH <sub>2</sub> CN		516	трифторацетатна сіль 3-{3-(октагідроізохінолін-2(1Н)-ілсульфоніл)феніл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 649
678	CH <sub>2</sub> CN		483	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-(2-фенілетил)-бензолсульфонамід	Приклад 516
679	CH <sub>2</sub> CN		448	3-{3-(піролідин-1-ілсульфоніл)феніл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 649
680	CH <sub>2</sub> CN		498	N-бензил-3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-метилбензолсульфонамід	Приклад 649
681	CH <sub>2</sub> CN		494	3-{[3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}фенілсульфоніл]-метил}бензонітрил	Приклад 516
682	CH <sub>2</sub> CN		519	3-{3-[(2-нафтилметил)сульфоніл]-феніл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 516
683	CH <sub>2</sub> CN		483	3-{3-[(1-фенілетил)сульфоніл]феніл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 516
684	CH <sub>2</sub> CN		507	3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-(2-морфолін-4-ілетил)бензолсульфонамід	Приклад 649
685	CH <sub>2</sub> CN		494	N-(2-аміноетил)-2-{[(3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}феніл)сульфоніл]-аміно}ацетамід	Приклад 649
686	CH <sub>2</sub> CN		498	3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-[(1S)-1-фенілетил]бензолсульфонамід	Приклад 649

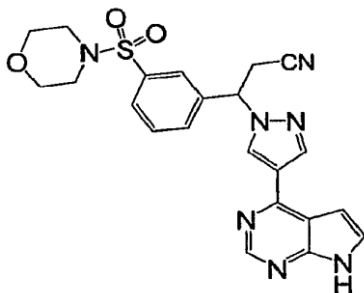


687 ee №1	CH <sub>2</sub> CN		434	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-фенілбензаміду	Приклад 472
687 ee №2	CH <sub>2</sub> CN		434	трифторацетатна сіль 3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-фенілбензаміду	Приклад 472
688	CH <sub>2</sub> CN		478	3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)бензолсульфонамід	Приклад 472
689	CH <sub>2</sub> CN		433	трифторацетатна сіль 3-{3-[(циклопропілметил)-сульфоніл]феніл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 516
690	CH <sub>2</sub> CN		All	3-{3-[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 472
691	CH <sub>2</sub> CN		561	1-{[3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}феніл)сульфоніл]-N,N-діетилпіперидин-3-карбоксамід	Приклад 472
692	CH <sub>2</sub> CN		496	3-{3-[(1-оксидіоморфолін-4-іл)сульфоніл]феніл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 472
693	CH <sub>2</sub> CN		463	3-[3-(піперазин-1-ілсульфоніл)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 472
694	CH <sub>2</sub> CN		480	3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-[3-(тіоморфолін-4-ілсульфоніл)феніл]-пропаннітрил	Приклад 472
695	CH <sub>2</sub> CN		478	трифторацетатна сіль 3-{3-[(4-гідроксипіперидин-1-іл)сульфоніл]феніл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 472
696	CH <sub>2</sub> CN		435	трифторацетатна сіль 3-{3-[(ізобутилсульфоніл)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 516
697	CH <sub>2</sub> CN		477	трифторацетатна сіль 3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-[3-{тетрагідро-(2Н-піран-4-ілметил)сульфоніл}феніл]-пропаннітрилу	Приклад 516
698	CH <sub>2</sub> CN		437	трифторацетатна сіль 3-{3-[(2-метоксіетил)-сульфоніл]феніл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 516
699	CH <sub>2</sub> CN		459	трифторацетатна сіль 3-{3-[(3-фурилметил)-сульфоніл]феніл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу	Приклад 516
700	CH <sub>2</sub> CN		512	3-{3-[(1,1-діоксидіоморфолін-4-іл)сульфоніл]феніл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-пропаннітрил	Приклад 649

701	CH <sub>2</sub> CN		505	3-{3-[(4-ацетилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-пропаннітрил	Приклад 649
702	CH <sub>2</sub> CN		470	3-{3-[(піридин-4-ілметил)сульфоніл]феніл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил	Приклад 516
703	CH <sub>2</sub> C≡CH	H	314	трифторацетатна сіль 4-[1-(1-фенілбут-3-ин-1-іл)-1Н-піразол-4-іл]-7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідину	Приклад 705
704	CH <sub>2</sub> C≡CH		463	4-[1-{1-[3-(морфолін-4-ілсульфоніл)феніл]бут-3-ин-1-іл}-1Н-піразол-4-іл]-7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин	Приклад 705
705	CH <sub>2</sub> C≡CH	CN	339	трифторацетатна сіль 3-{1-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бут-3-ин-1-іл}бензонітрилу	Приклад 705
706	CH <sub>2</sub> C≡CH	CH=O	342	трифторацетатна сіль 3-{1-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бут-3-ин-1-іл}бензальдегіду	Приклад 706
707	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CN	373	трифторацетатна сіль метил-3-(3-ціанофеніл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаноату	Приклад 712
708	CH <sub>2</sub> C≡CH		421	трифторацетатна сіль N,N-диметил-3-{1-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бут-3-ин-1-іл}бензолсульфонамід	Приклад 705
709	CH <sub>2</sub> CN		513	3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-[4-(диметиламіно)феніл]-бензолсульфонамід	Приклад 649
710	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>		441	трифторацетатна сіль 3-{3-метокси-1-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропіл}-N,N-диметилбензолсульфонамід	Приклад 712
711	CH <sub>2</sub> C≡CH		433	трифторацетатна сіль N-феніл-3-{1-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бут-3-ин-1-іл}бензаміду	Приклад 705
712	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	H	334	трифторацетатна сіль 4-[1-(3-метокси-1-фенілпропіл)-1Н-піразол-4-іл]-7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідину	Приклад 712
713	CH <sub>2</sub> C≡CH		476	трифторацетатна сіль N-[4-(диметиламіно)феніл]-3-{1-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бут-3-ин-1-іл}бензаміду	Приклад 705
714	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH		427	трифторацетатна сіль 3-{3-гідрокси-1-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропіл}-N,N-диметилбензолсульфонамід	Приклад 712
715	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	CN	341	трифторацетатна сіль 3-{1-[4-(7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бут-3-ен-1-іл}бензонітрилу	Приклад 715
716	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	Br	394, 396	трифторацетатна сіль 4-{1-[1-(3-бромфеніл)бут-3-ен-1-іл]-1Н-піразол-4-іл]-7Н-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідину	Приклад 716

717	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$	CN	377	3-{4,4-дифтор-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бут-3-ен-1-іл}бензонітрил	Приклад 717
718	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		501	трифторацетатна сіль 4-(1-{4,4-дифтор-1-[3-(морфолін-4-ілсульфоніл)феніл]бут-3-ен-1-іл}-1Н-піразол-4-іл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідину	Приклад 717
719	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		444	трифторацетатна сіль 4-(1-{1-[3-(етилсульфоніл)феніл]-4,4-дифторбут-3-ен-1-іл}-1Н-піразол-4-іл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідину	Приклад 717
720	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		458	трифторацетатна сіль 4-(1-{1-[3-(бензилокси)феніл]-4,4-дифторбут-3-ен-1-іл}-1Н-піразол-4-іл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідину	Приклад 717
721	$\text{CH}_2\text{OCH}_3$	H	320	4-[1-(2-метокси-1фенілетил)-1Н-піразол-4-іл]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин	Приклад 712
722	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		430	трифторацетатна сіль 4-(1-{4,4-дифтор-1-[3-(метилсульфоніл)феніл]бут-3-ен-1-іл}-1Н-піразол-4-іл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідину	Приклад 717
723	H	CN	301	3-{[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]метил}бензонітрил	Приклад 250
724	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CN	343	3-{1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бутил}бензонітрил	Приклад 250
725	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$		446	трифторацетатна сіль 4-(1-{1-[3-(етилсульфоніл)феніл]-4,4-дифторбутил}-1Н-піразол-4-іл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідину	Приклад 717
726	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$		474	трифторацетатна сіль 4-[1-(4,4-дифтор-1-{3-[(2-метоксіетил)сульфоніл]феніл]бут-3-ен-1-іл)-1Н-піразол-4-іл]-7Н-піроло[2,3-d]піримідину	Приклад 717

Приклад 649: 3-[3-(морфолін-4-ілсульфоніл)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил



5 Стадія 1: 4-[(3-бромфеніл)сульфоніл]морфолін

Морфолін (0,19 мл, 0,0022 моль) в 1,0 мл ТГФ додавали по краплях до розчину 3-бромбензолсульфонілхлориду (0,3 мл, 0,002 моль) і ТЕА (0,30 мл, 0,0022 моль) в 4,0 мл сухого ТГФ, охолодженого на льодяній бані. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й потім розподіляли між 0,05N HCl і етилацетатом. Органічний шар промивали водою (2×) і насиченим розчином солі (1×), і потім сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували й потім концентрували у вакуумі, одержуючи 4-[(3-бромфеніл)сульфоніл]морфолін у вигляді білого кристалічного продукту (470 мг, 78%). РХМС (M+N)<sup>+</sup>: m/z = 306, 308.

15 Стадія 2: (2E і Z)-3-[3-(морфолін-4-ілсульфоніл)феніл]акрилонітрил

4-[(3-бромфеніл)сульфоніл]морфолін (0,250 г, 0,000816 моль) розчиняли в сухому ДМФ (2,5 мл, 0,032 моль) і суміш дегазували з використанням струменя азоту. До цієї суміші додавали ТЕА (0,23 мл, 0,0016 моль), 2-пропеннітрил (0,11 мл, 0,0016 моль), ацетат паладію (0,011 г,

0,000049 моль) і трифенілфосфін (0,0364 г, 0,000139 моль) і суміш знову дегазували азотом. Реакційну суміш у герметично закритій пробірці нагрівали при 110°C протягом 16 годин. Реакційну суміш після охолодження до кімнатної температури розподіляли між 0,05N HCl і етилацетатом. Органічний шар промивали водою (2×) і насиченим розчином солі (1×), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, і концентрували у вакуумі, одержуючи (2E і Z)-3-[3-(морфолін-4-ілсульфоніл)феніл]акрилонітрил у вигляді масла (0,240 г, 85%), представленого у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів. РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 279.

Стадія 3: 3-[3-(морфолін-4-ілсульфоніл)феніл]-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)-етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил

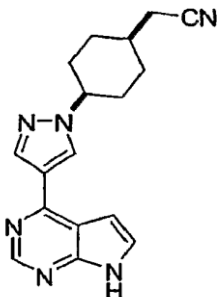
До суміші 4-(1H-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (0,100 г, 0,000317 моль) і (2E і Z)-3-[3-(морфолін-4-ілсульфоніл)феніл]акрилонітрилу (0,097 г, 0,00035 моль) у сухому ACN (2,0 мл, 0,038 моль) додавали ДБУ (0,095 мл, 0,00063 моль), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш потім розбавляли водою й екстрагували етилацетатом. Об'єднану органічну фазу промивали водою (2×) і насиченим розчином солі (1×), сушили над сульфатом магнію, фільтрували й потім концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений продукт. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі з використанням суміші етилацетат-гексани (6:4) як елюенту, одержуючи 3-[3-(морфолін-4-ілсульфоніл)феніл]-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил у вигляді в'язкого масла (62 мг, 32,94%). РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 594.

Стадія 4:

З використанням способу, аналогічного описаному в прикладі 61 для видалення захисної групи SEM, зазначену в заголовку сполуку виділяли у вигляді аморфної білої твердої речовини (30 мг, 63,84%). РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 464.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,88 (с), 8,62 (с), 8,1 (с), 7,78 (м), 7,70 (м), 7,58 (м), 6,95 (м), 6,20 (м), 3,84 (м), 3,70 (м), 3,45 (м), 2,78 (м).

Приклад 679: цис-4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилацетонітрил



Стадія 1: 4-(гідроксиметил)циклогексанол

Етил 4-оксоциклогексанкарбоксилат (2,0 г, 0,012 моль) розчиняли в простому ефірі (20,0 мл) і потім охолоджували до 0°C. До суміші додавали 1 М тетрагідроамінат літію в простому ефірі (20 мл) і одержану суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили водою (2 мл) і додавали 1N NaOH (2 мл) і простий ефір (100 мл). Тверді речовини, що випали в осад, відфільтровували й залишок використовували в наступній реакції.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 4,02 і 3,75 (м, 1H), 3,45-3,61 (м, 2H), 2,02 (м, 2H), 1,84 (м, 1H), 1,52-1,80 (м, 2H), 1,44 (м, 1H), 1,32 (м, 2H), 1,03 (м, 1H).

Стадія 2: 4-[(тритилокси)метил]циклогексанол

4-(Гідроксиметил)циклогексанол (2,0 г, 0,015 моль) розчиняли в піридині (15,0 мл) і суміш охолоджували до 0°C. До реакційної суміші додавали трифенілметилхлорид (4,7 г, 0,017 моль) і одержану суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин і при 25°C протягом 16 годин. Реакційну суміш потім концентрували з використанням роторного випарника й концентрат екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали водою, насиченим розчином NaCl, сушили (MgSO<sub>4</sub>) і потім концентрували у вакуумі. Реакційну суміш хроматографували на силікагелі з використанням 30% EtOAc/гексани, одержуючи цис-ізомер (0,74 г): <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,52 (м, 6H), 7,27 (м, 9H), 3,98 (м, 1H), 2,93 (м, 2H), 1,21-1,68 (м, 9H);

і транс-ізомер (2,72 г): <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,44 (м, 6H), 7,20-7,31 (м, 9H), 3,54 (м, 1H), 2,88 (м, 2H), 1,98 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,60 (м, 1H), 0,99-1,37 (м, 4H).

Стадія 3: транс-4-[(тритилокси)метил]циклогексилметансульфонат

Транс-4-[(тритилокси)метил]циклогексанол (2,72 г, 0,00730 моль) розчиняли в хлороформі

(30,0 мл) і суміш охолоджували до 0°C. До цієї суміші додавали TEA (1,4 мл, 0,010 моль) і метансульфонілхлорид (0,68 мл, 0,0088 моль) і одержану суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин. Реакційну суміш потім екстрагували етилацетатом і органічні екстракти промивали водою, насиченим розчином NaCl, сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували у вакуумі.

5 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,43 (м, 6H), 7,20-7,31 (м, 9H), 4,57 (м, 1H), 3,00 (м, 3H), 2,90 (м, 2H), 2,16 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,09-1,60 (м, 5H).

Стадія 4: 7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-4-(1-цис-4-[(тритилокси)метил]-циклогексил-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин

10 4-(1H-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин (1,5 г, 0,0048 моль) змішували з гідридом натрію (0,34 г, 0,0086 моль) і транс-4-[(тритилокси)метил]циклогексилметансульфонатом (3,00 г, 0,00666 моль) і суміш охолоджували до -78°C. До цієї суміші додавали ДМФ (8,3 мл) і суміш залишали нагріватися до 25°C і перемішували протягом 20 хвилин. Суміш, що нагрілася, перемішували при 55°C протягом 48 годин. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом і органічні екстракти промивали водою,

15 насиченим розчином NaCl, сушили (MgSO<sub>4</sub>) і потім концентрували у вакуумі. Концентрат хроматографували на силікагелі з використанням 40% EtOAc/гексани, одержуючи продукт. РХ/Мас-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 670.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,89 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 6,84-7,51 (м, 10H), 6,87 (д, 1H), 5,73 (с, 2H), 4,39 (м, 1H), 3,60 (м, 2H), 3,12 (м, 2H), 1,76-2,11 (м, 9H), 0,96 (м, 2H), 0,00 (с, 9H).

20 Стадія 5: цис-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилметанол

7-[2-(Триметилсиліл)етокси]метил-4-(1-цис-4-[(тритилокси)метил]-циклогексил-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин (0,3 г, 0,0004 моль) розчиняли в метанолі (7,0 мл) і ТГФ (2,0 мл, 0,025 моль) і додавали 4,0 М HCl в 1,4-діоксані (0,5 мл). Реакційну суміш потім перемішували

25 при 25°C протягом 2 годин. Аналіз за допомогою ТШХ показав відсутність вихідної речовини, а аналіз за допомогою РХМС аналіз показав присутність продукту. Реакційну суміш додавали до насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали водою, насиченим розчином NaCl, сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували у вакуумі. Концентрат хроматографували на силікагелі з використанням EtOAc як елюенту, одержуючи продукт.

30 РХ/Мас-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 428.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,89 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,44 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 5,73 (д, 2H), 4,41 (м, 1H), 3,51-3,71 (м, 4H), 2,31 (м, 2H), 2,08 (м, 3H), 1,70-1,93 (м, 4H), 0,98 (м, 2H), 0,00 (с, 9H).

35 Стадія 6: цис-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилметилметансульфонат

Цис-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилметанол розчиняли в хлороформі (3,00 мл) і охолоджували до 0°C. До реакційної суміші додавали TEA (0,10 мл, 0,00072 моль) і метансульфонілхлорид (0,05 мл, 0,0006 моль) і цю суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин, в цей момент РХМС аналіз показав

40 присутність продукту в суміші як основного компонента. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом і органічні екстракти промивали водою, насиченим розчином NaCl, сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували у вакуумі. РХ/Мас-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 506.

Стадія 7: цис-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилацетонітрил

45 Змішували цис-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилметилметансульфонат (0,10 г, 0,00020 моль), ціанід натрію (0,050 г, 0,0010 моль) і ДМСО (1,0 мл). Суміш перемішували при 60°C протягом 24 годин, за цей час РХМС аналіз показав, що більша частина вихідної речовини витратилася. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом і органічні екстракти промивали водою, насиченим розчином NaCl,

50 сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували у вакуумі. Концентрат хроматографували на силікагелі з використанням EtOAc як елюенту, одержуючи продукт. РХ/Мас-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 437.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,90 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,45 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 5,73 (с, 2H), 4,43 (м, 1H), 3,60 (м, 2H), 2,45 (д, 2H, J=7,6 Гц), 2,37 (м, 2H), 2,10 (м, 4H), 1,70-1,93 (м, 3H), 0,98 (м, 2H), 0,00 (с, 9H).

55 Стадія 8: цис-4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилацетонітрил

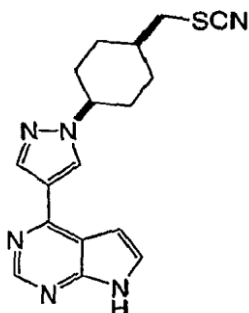
Цис-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилацетонітрил (0,080 г, 0,00018 моль) і ТФОК (0,50 мл, 0,0065 моль) додавали до ДХМ (3,00 мл, 0,0468 моль) і суміш перемішували при 25°C протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували за допомогою роторного випарника, концентрат розчиняли в метанолі (3,0 мл,

60 0,074 моль) і додавали гідроксид амонію (0,5 мл, 0,01 моль). Цю реакційну суміш перемішували

при 25°C протягом 6 годин, до цього часу РХМС аналіз показав відсутність вихідної речовини. Реакційну суміш хроматографували на силікагелі з використанням 5% MeOH/EtOAc, одержуючи продукт. РХ/Мас-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 307.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,64 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 6,96 (д, 1H), 4,42 (м, 1H), 2,61 (д, 2H, J=8,0 Гц), 2,27 (м, 2H), 1,70-2,15 (м, 7H).

Приклад 680: цис-4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилметилтіоціанат



Стадія 1: цис-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилметилтіоціанат

Цис-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилметилметансульфонат (0,10 г, 0,00020 моль) розчиняли в ДМСО (1,00 мл) разом з тіоціанатом калію (0,082 г, 0,00084 моль). Реакційну суміш нагрівали при 68°C протягом 4 днів, до цього часу РХМС аналіз показав співвідношення продукту/вихідної речовини, яке дорівнює ~4:1. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом і органічні екстракти промивали водою, насиченим розчином NaCl, сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували у вакуумі. Концентрат хроматографували на силікагелі з використанням суміші EtOAc/гексани у співвідношенні 1:1, одержуючи продукт. РХ/Мас-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 469.

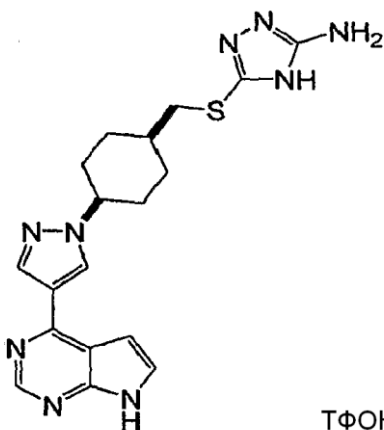
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,89 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,45 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 5,73 (с, 2H), 4,45 (м, 1H), 3,60 (м, 2H), 3,05 (м, 2H), 2,37 (м, 2H), 2,10 (м, 4H), 1,70-1,93 (м, 3H), 0,98 (м, 2H), 0,00 (с, 9H).

Стадія 2: цис-4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилметилтіоціанат

Цис-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d] піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилметилтіоціанат розчиняли в метанолі (2,0 мл, 0,049 моль) і ДХМ (2,0 мл, 0,031 моль), і додавали ТФОК (0,5 мл, 0,006 моль). Одержану суміш перемішували при 25°C протягом 16 годин. ТШХ аналіз показав відсутність вихідної речовини, а РХ/мас-спектрометричний аналіз показав наявність продукту. Реакційну суміш концентрували з використанням роторного випарника й концентрат хроматографували на силікагелі з використанням 2% MeOH/EtOAc, одержуючи продукт. РХ/Мас-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 339.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,65 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 6,96 (д, 1H), 4,43 (м, 1H), 3,20 (д, 2H, J=7,6 Гц), 2,24 (м, 2H), 1,80-2,17 (м, 7H).

Приклад 681: трифторацетат N-5-[(цис-4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилметил)тіо]-4H-1,2,4-тіазол-3-ілпіримідин-2-аміну



ТФОК

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

піразол-1-іл]циклогексилметилтіо]-4H-1,2,4-триазол-3-амін

Цис-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилметил метансульфонат (124,56 мг, 0,00024 моль) і 5-аміно-4H-1,2,4-триазол-3-тіол (43,00 мг, 0,0003702 моль) розчиняли в ДМФ (1,20 мл) і додавали карбонат калію (0,122 г, 0,000887 моль). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин, до цього моменту

РХ/мас-спектрометричний аналіз показав майже повне завершення реакції й присутність продукту. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом і органічні екстракти промивали водою, насиченим розчином NaCl, сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували у вакуумі. Концентрат хроматографували на силікагелі з використанням EtOAc як елюенту, одержуючи продукт.

РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 526.

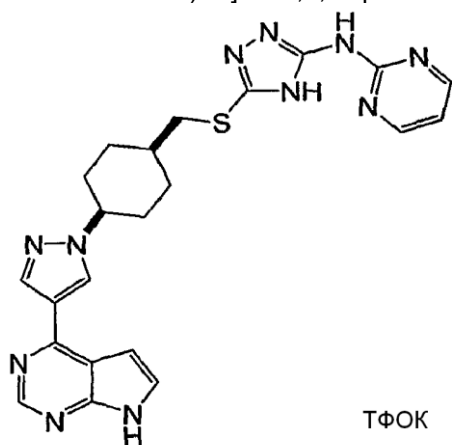
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,90 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,45 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 5,73 (с, 2H), 4,45 (ушир.с, 2H), 4,41 (м, 1H), 3,60 (м, 2H), 3,22 (д, 2H, J=7,2 Гц), 2,29 (м, 2H), 1,70-2,10 (м, 7H), 0,98 (м, 2H), 0,00 (с, 9H).

Стадія 2: 5-[(цис-4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилметилтіо]-4H-1,2,4-триазол-3-амін

5-[(Цис-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилметилтіо]-4H-1,2,4-триазол-3-амін (9a) розчиняли в ТФОК (1 мл) і перемішували протягом 2 годин. Розчин концентрували з використанням роторного випарника для видалення ТФОК. Залишок розчиняли в метанолі (1 мл) і додавали гідроксид амонію (1 мл). Розчин перемішували протягом ночі. РХ/мас-спектрометричний аналіз показав, що захисна група видалена. Розчин концентрували з використанням роторного випарника. Продукт виділяли препаративною РХ/мас-спектрометрією з використанням колонки C18, 30 мм×100 мм; 11% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1% ТФОК), 1,5 хвилини, до 33% протягом 6 хвилин; 60 мл/хвилину; детектор установлений на m/z 396; час утримання 5,5 хвилини (2 проходи). Елюат піддавали ліофільному сушінню. Вихід 21 мг (ди-тфок сіль). РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 396.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 12,9 (ушир.с, 1H, NH); 8,9 (2 с, 2H); 12,9 (ушир.с, 1H, NH); 8,9 (2 с, 2H); 8,5 (с, 1H); 7,9 (м, 1H); 7,3 (м, 1H); 4,4 (м, 1H, NCH); 3,1 (д, 2H); 2,2 (м, 2H); 1,9 (м, 3H); 1,7 (м, 2H); 1,6 (м, 2H). Мас-спектр (ES): 396 (M+1).

Приклад 682: трифторацетат N-5-[(цис-4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилметилтіо]-4H-1,2,4-триазол-3-ілпіримідин-2-аміну



Стадія 1: N-5-[(цис-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилметилтіо]-4H-1,2,4-триазол-3-ілпіримідин-2-амін

В ампулі [A] 5-[(цис-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилметилтіо]-4H-1,2,4-триазол-3-амін (0,047 г, 0,000089 моль) нагрівали з 2-хлорпіримідин (0,011 г, 0,000096 моль) в 1,4-діоксані (1,00 мл, 0,0128 моль) при 150°C протягом 40 хвилин у мікрохвильовому реакторі. РХ/мас-спектрометричний аналіз показав, що реакція не протікає. До реакційної суміші додавали 2-хлорпіримідин (0,020 г, 0,00017 моль) з карбонатом цезію (0,033 г, 0,00010 моль) і йодид міді(І) (4,00 мг, 0,0000210 моль) і цю суміш нагрівали при 115°C протягом 3 годин, до цього часу РХ/мас-спектрометричний аналіз показав відсутність вихідної речовини й присутність, переважно, продукту. Реакційну суміш хроматографували на силікагелі з використанням 2% MeOH/EtOAc, одержуючи продукт. РХ/Мас-спектр (M+1)<sup>+</sup>: 604.

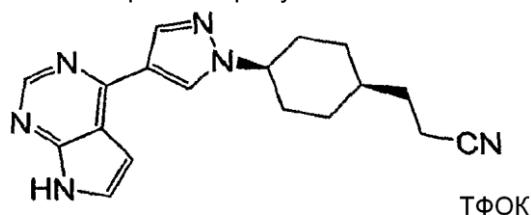
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,89 (с, 1H), 8,82 (м, 2H), 8,43 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,03 (ушир.с, 2H), 6,88 (д, 1H), 5,73 (с, 2H), 4,40 (м, 1H), 3,60 (м, 2H), 3,35 (д, 2H), 2,34 (м, 2H), 1,80-2,15 (м, 7H), 0,98 (м, 2H), 0,00 (с, 9H).

Стадія 2: N-5-[(цис-4-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклогексилметил)тіо]-4Н-1,2,4-триазол-3-ілпіримідин-2-амін

N-5-[(цис-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклогексилметил)тіо]-4Н-1,2,4-триазол-3-ілпіримідин-2-амін (0,024 г, 0,000040 моль) розчиняли в ДХМ (4,00 мл) і додавали ТФОК (0,50 мл, 0,0065 моль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 16 годин і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в метанолі (3,00 мл) і додавали концентрований розчин гідроксиду амонію (0,50 мл). Цю реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 2 годин, у цей момент РХ/мас-спектрометричний аналіз показав переважно наявність продукту. Реакційну суміш концентрували з використанням роторного випарника й концентрат очищали за допомогою препаративної рідинної хроматографії, одержуючи продукт у вигляді трифторацетатної солі. РХ/Мас-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 474.

<sup>1</sup>Н ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,87 (с, 1Н), 8,85 (с, 1Н), 8,81 (с, 1Н), 8,79 (с, 1Н), 8,45 (с, 1Н), 7,85 (д, 1Н), 7,34 (м, 2Н), 4,43 (м, 1Н), 3,20 (д, 2Н, J=7,6 Гц), 2,24 (м, 2Н), 1,80-2,17 (м, 7Н).

Приклад 683: трифторацетат 3-цис-4-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклогексилпропаннітрилу



Стадія 1: 2-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-ил)етанол

Етил 1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-илацетат (3,40 г, 0,0149 моль), одержаний згідно зі способом, описаним Itagaki, Noriaki; Kimura, Mari; Sugahara, Tsutomu; Iwabuchi, Yoshiharu. (Organic Letters 2005; 7(19); 4181-4183), розчиняли в простому ефірі (30,00 мл) і суміш охолоджували до 0°C. До реакційної суміші додавали 1,00 М тетрагідроалюмінат літію в простому ефірі (15,0 мл) і одержану суміш перемішували при 0°C протягом 60 хвилин і при 25°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували й додавали воду (0,40 мл, 0,022 моль) з наступним додаванням 1,00 М розчину гідроксиду натрію (0,40 мл). До реакційної суміші потім додавали простий ефір (100,00 мл) і тверду речовину, що випала в осад, відфільтровували. Фільтрат концентрували з використанням роторного випарника, одержуючи продукт.

<sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 3,94 (с, 4Н), 3,67 (т, 2Н), 1,20-1,80 (м, 11Н).

Стадія 2: 4-(2-гідроксіетил)циклогексанол

2-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-ил)етанол (2,70 г, 0,0145 моль) розчиняли в ацетоні (10,00 мл) і ТГФ (10,00 мл) і додавали 6,00 М НСІ (6,00 мл). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 16 годин, нейтралізували розчином NaHCO<sub>3</sub> і потім екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали водою й насиченим розчином NaCl, потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

<sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 3,75 (м, 2Н), 2,36 (м, 4Н), 1,20-2,13 (м, 7Н).

Стадія 3: 4-(2-гідроксіетил)циклогексанол

4-(2-гідроксіетил)циклогексанон (2,00 г, 0,0141 моль) розчиняли в простому ефірі (30,00 мл) і охолоджували до 0°C. До реакційної суміші додавали 1,0 М тетрагідроалюмінат літію в простому ефірі (14,1 мл) і одержану суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин і при 25°C протягом 16 годин. До реакційної суміші додавали ТГФ (20,00 мл) і цю суміш охолоджували до 0°C і потім додавали воду (0,40 мл, 0,022 моль) з наступним додаванням 1,00 М розчину гідроксиду натрію (0,40 мл). До реакційної суміші потім додавали простий ефір (100,00 мл) і одержану суміш перемішували протягом 10 хвилин, потім фільтрували й фільтрат концентрували з використанням роторного випарника, одержуючи неочищений продукт. Неочищений продукт використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

<sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 3,96 і 3,57 (м, 1Н) мінорний й основний СНОН (співвідношення ~1:5), 3,70 (м, 2Н), 0,94-2,02 (м, 11Н).

Стадія 4: 4-[2-(трилоксі)етил]циклогексанол

4-(2-Гідроксіетил)циклогексанол (неочищений продукт попередньої реакції) (1,88 г, 0,0130 моль) розчиняли в піридині (20,00 мл) і охолоджували до 0°C. До реакційної суміші додавали трифенілметилхлорид (4,0 г, 0,014 моль) і цю суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин і при 25°C протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували з використанням роторного випарника й концентрат екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали водою й



насиченим розчином NaCl, потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували у вакуумі. Концентрат хроматографували на силікагелі (30% EtOAc/гексани), одержуючи транс-ізомер (1,98 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,42-7,45 (м, 6H), 7,20-7,30 (м, 9H), 3,50 (м, 1H), 3,07 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,66 (м, 2H), 1,17-1,60 (м, 5H), 0,89 (м, 2H).

5 Стадія 5: транс-4-[2-(тритилоксі)етил]циклогексилметансульфонат

Транс-4-[2-(тритилоксі)етил]циклогексанол (1,95 г, 0,00504 моль) розчиняли в хлороформі (40,00 мл) і суміш охолоджували до 0°C. До реакційної суміші додавали TEA (0,98 мл, 0,0071 моль) і метансульфонілхлорид (0,47 мл, 0,0060 моль) і цю суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин. Реакційну суміш потім екстрагували етилацетатом і органічні екстракти

10 промивали водою і насиченим розчином NaCl, потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували у вакуумі.  
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,41-7,45 (м, 6H), 7,20-7,32 (м, 9H), 4,55 (м, 1H), 3,07 (м, 2H), 2,10 (м, 2H), 1,70 (м, 2H), 1,20-1,60 (м, 5H), 0,95 (м, 2H).

Стадія 6: 7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-4-(1-цис-4-[2-(тритилоксі)етил]-циклогексил-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин

15 4-(1H-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин (1,0 г, 0,0032 моль) змішували з гідридом натрію (0,23 г, 0,0058 моль) і транс-4-[2-(тритилоксі)етил]циклогексилметансульфонатом (2,10 г, 0,00452 моль) і цю суміш охолоджували до -78°C. До реакційної суміші додавали ДМФ (6,00 мл) і цю суміш залишали нагріватися до 25°C і потім перемішували протягом 20 хвилин. Реакційну суміш перемішували

20 при 55°C протягом 48 годин, у цей момент РХ/мас-спектрометричний аналіз показав переважно наявність продукту. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом і органічні екстракти промивали водою й насиченим розчином NaCl, потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували у вакуумі. Концентрат хроматографували на силікагелі з використанням 40% EtOAc/гексани, одержуючи продукт. РХ/Мас-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 684.

25 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,89 (с, 1H), 8,35 (ушир.с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,50 (м, 6H), 7,44 (д, 1H), 7,27-7,32 (м, 9H), 6,87 (д, 1H), 5,73 (с, 2H), 4,33 (м, 1H), 3,60 (м, 2H), 3,17 (т, 2H), 1,50-2,25 (м, 11H), 0,98 (м, 2H), 0,00 (с, 9H).

Стадія 7: 2-цис-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилетанол (7b)

30 7-[2-(Триметилсиліл)етокси]метил-4-(1-цис-4-[2-(тритилоксі)етил]-циклогексил-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин (1,45 г, 0,00212 моль) розчиняли в метанолі (30,00 мл) і додавали ТГФ (10,00 мл) і 4,0 М НСІ в 1,4-діоксані (2,00 мл). Суміш перемішували при 25°C протягом 2 годин, у цей момент аналіз за допомогою ТШХ показав відсутність вихідної речовини, РХ/мас-спектрометричний аналіз показав наявність продукту. Реакційну суміш додавали до насиченого

35 розчину NaHCO<sub>3</sub> і потім екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали водою й насиченим розчином NaCl, потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували у вакуумі. Концентрат хроматографували на силікагелі з використанням EtOAc як елюенту, одержуючи продукт. РХ/Мас-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 442.

40 Стадія 8: 2-цис-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилетилметансульфонат (8b)

2-Цис-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилетанол (0,89 г, 0,0020 моль) розчиняли в ДХМ (12,00 мл, 0,1872 моль) і охолоджували до 0°C. До реакційної суміші додавали TEA (0,43 мл, 0,0031 моль) і метансульфонілхлорид (0,19 мл, 0,0024 моль), і цю суміш перемішували при 0°C протягом 2

45 годин, у цей момент РХ/мас-спектрометричний аналіз показав в основному присутність продукту. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом і органічні екстракти промивали водою й насиченим розчином NaCl, потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували у вакуумі. РХ/Мас-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 520.

50 <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,90 (с, 1H), 8,38 (ушир.с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,45 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 5,73 (с, 2H), 4,40 (м, 1H), 4,27 (т, 2H), 3,60 (м, 2H), 3,07 (с, 3H), 1,60-2,40 (м, 11H), 0,98 (м, 2H), 0,00 (с, 9H).

Стадія 9: трифторацетат 3-цис-4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилпропаннітрилу (9b)

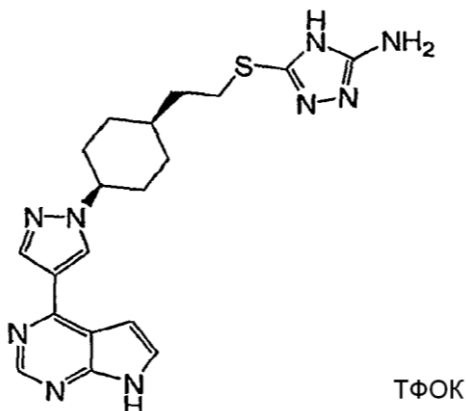
55 2-Цис-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилетилметансульфонат (0,075 г, 0,00014 моль) розчиняли в ДМСО (1,50 мл) і додавали ціанід натрію (0,035 г, 0,00072 моль). Реакційну суміш перемішували при 40°C протягом 16 годин, у цей момент РХ/мас-спектрометричний аналіз показав відсутність вихідної речовини. Реакційну суміш потім екстрагували етилацетатом і органічні екстракти промивали водою й насиченим розчином NaCl, потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували у вакуумі. Залишок

60 розчиняли в ДХМ (3,00 мл) і додавали ТФОК (0,50 мл, 0,0065 моль). Цю суміш перемішували

при 25°C протягом 16 годин, у цей момент РХ/мас-спектрометричний аналіз показав в основному присутність гідроксиметильної проміжної сполуки. Суміш концентрували з використанням роторного випарника й концентрат розчиняли в метанолі (3,00 мл) і додавали концентрований гідроксид амонію (0,50 мл). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 3 годин, у цей момент РХ/мас-спектрометричний аналіз показав відсутність вихідної речовини. Реакційну суміш потім концентрували з використанням роторного випарника й концентрат очищали за допомогою препаративної рідинної хроматографії, одержуючи продукт у вигляді солі ТФОК (47,8 мг). РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 321.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,86 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,31 (д, 1H), 4,48 (м, 1H), 2,51 (м, 2H), 2,28 (м, 2H), 2,00 (м, 2H), 1,80 (м, 5H), 1,67 (м, 2H).

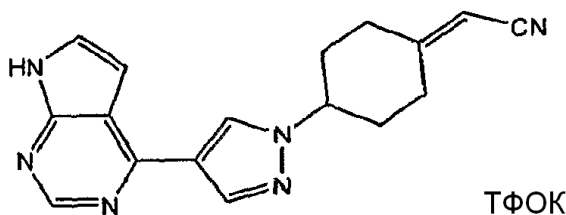
Приклад 684: трифторацетат 5-[(2-цис-4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилетил)тіо]-4H-1,2,4-триазол-3-аміну



2-Цис-4-[4-(7-(триметилсиліл)етокси)метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилетилметансульфонат (0,060 г, 0,00012 моль) розчиняли в ДМФ (1,31 мл) разом з 5-аміно-4H-1,2,4-триазол-3-тіолом (0,020 г, 0,00017 моль) і карбонатом калію (0,024 г, 0,00017 моль). Цю суміш нагрівали при 40°C протягом 18 годин, у цей момент РХ/мас-спектрометричний аналіз показав відсутність вихідної речовини. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, фільтрували й потім концентрували з використанням роторного випарника. Залишок розчиняли в ДХМ (3,60 мл) і додавали ТФОК (0,60 мл, 0,0078 моль). Цю суміш перемішували при 25°C протягом 5 годин і потім концентрували з використанням роторного випарника. Залишок розчиняли в метанолі (3,60 мл), додавали концентрований розчин гідроксиду амонію (0,60 мл), і цю суміш перемішували при 25°C протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували з використанням роторного випарника й концентрат очищали за допомогою препаративної рідинної хроматографії, одержуючи продукт. РХ/Мас-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 410.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): 8,85 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,30 (д, 1H), 4,46 (м, 1H), 3,17 (м, 2H), 2,27 (м, 2H), 2,00 (м, 2H), 1,62-1,90 (м, 7H).

Приклад 685: трифторацетат 4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексиліденацетонітрилу



Стадія 1: 1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-ол

1,4-Діоксаспіро[4,5]декан-8-он (2,00 г, 0,0128 моль) розчиняли в простому ефірі (50 мл) і суміш охолоджували до 0°C. До реакційної суміші додавали 1 М тетрагідроалюмінат літію в простому ефірі (7,0 мл) і цю суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин, у цей момент аналіз методом ТШХ показав відсутність вихідної речовини. Реакційну суміш потім гасили водою й 1N NaOH (по 0,5 мл кожного) і потім фільтрували. Відфільтровані тверді речовини промивали простим ефіром і об'єднаний ефірний фільтрат концентрували з використанням роторного випарника, одержуючи продукт.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 3,94 (м, 4H), 3,81 (м, 1H), 1,79-1,92 (м, 4H), 1,54-1,70 (м, 4H).

Стадія 2: 1,4-діоксаспіро[4,5]декан-8-илметансульфонат

1,4-Діоксаспіро[4,5]декан-8-ол (0,40 г, 0,0025 моль) розчиняли в хлороформі (10,0 мл) і

одержану суміш охолоджували до 0°C. До суміші додавали TEA (0,49 мл, 0,0035 моль) і метансульфонілхлорид (0,23 мл, 0,0030 моль), і цю суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом і органічні екстракти промивали водою й насиченим розчином NaCl, потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували у вакуумі. Неочищений

продукт використовували в наступній реакції без додаткового очищення.  
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 4,85 (м, 1H), 3,95 (м, 4H), 3,02 (с, 3H), 1,98-2,05 (м, 4H), 1,82-1,89 (м, 2H), 1,61-1,70 (м, 2H).

Стадія 3: 4-[1-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-ил)-1H-піразол-4-іл]-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин

Суміш 1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-илметансульфонату (0,50 г, 0,0015 моль), 4-(1H-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (0,36 г, 0,0011 моль) і гідриду натрію (0,082 г, 0,0020 моль) охолоджували до -78°C і додавали ДМФ (2,0 мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до 25°C, потім перемішували протягом 20 хвилин і потім нагрівали при 55°C протягом 24 годин. Реакційну суміш потім екстрагували етилацетатом. Органічні екстракти промивали водою й насиченим розчином NaCl, потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували у вакуумі. Концентрат хроматографували на силікагелі з використанням суміші EtOAc/гексани у співвідношенні 1:1, одержуючи продукт. РХ/Мас-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 456.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,89 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,44 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 5,73 (с, 2H), 4,38 (м, 1H), 4,06 (с, 4H), 3,60 (м, 2H), 2,22-2,31 (м, 4H), 2,00 (м, 2H), 1,86 (м, 2H), 0,98 (м, 2H), 0,00 (с, 9H).

Стадія 4: 4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексанон

До 4-[1-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-8-ил)-1H-піразол-4-іл]-7-[2-(триметилсиліл)-етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (2,13 г, 0,00467 моль) додавали ацетон (85 мл) з наступним додаванням 12 М HCl у воді (4,0 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 1 годину РХМС аналіз показав протікання реакції на 66%. Через 4 години за даними ВЕРХ реакція пройшла на 80%. Через 20 годин за даними ВЕРХ змін не відбулося (і не спостерігалось втрати групи SEM). Реакційну суміш гасили надлишком насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub>. Ацетон видаляли за допомогою роторного випарника. Одержану суміш водного розчину бікарбонату й білої твердої речовини потім екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт струшували з насиченим розчином NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, потім концентрували досуха, одержуючи в залишку 2,0 г неочищеного продукту. ТШХ (5% iPrOH-40% EtOAc-гексан): продукт R<sub>f</sub> 0,12 (кеталь 0,22). Неочищений продукт очищали автоматичною флеш-хроматографією на силікагелі. Використовували колонку на 40 г; потік 40 мл/хв.; [A = 2% iPrOH-гексан] [B = 6% iPrOH-50% EtOAc/гексан]; A, 2 хв.; градієнт до B протягом 25 хвилин, потім B протягом 10 хвилин. Елюент концентрували з використанням роторного випарника, одержуючи 1,3 г білої твердої речовини. Метод ВЕРХ: Zorbax SB C18, 5 мкм, 15 см, 35°C, потік 1,2 мл/хв., 10% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,05% ТФОК), до 100% CH<sub>3</sub>CN протягом 9,0 хвилин; час зупинення 12,3 хвилини; детектор 268 нм; час утримання вихідної речовини - 7,4 хвилини; продукту - 6,9 хв. (УФ макс. 220, 268, 300, 322 нм).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,8 (с, 1H); 8,3 (м, 2H); 7,4 (д, 1H); 7,3 (с, 1H); 6,8 (д, 1H); 5,7 (с, 2H); 4,7 (м, 1H, NCH); 3,6 (т, 2H); 2,3-2,5 (м, 8H); 0,9 (т, 2H); -0,1 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 412 (M+1).

Стадія 5: 4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексиліденацетонітрил

До 1,0 М розчину трет-бутоксиду калію в ТГФ (1,90 мл) при 0°C додавали по краплях розчин діетилціанометилфосфонату (321 мкл, 0,00198 моль) у ТГФ (4 мл). Реакційну суміш витримували протягом 10 хвилин, потім її додавали до розчину 4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексанону (743 мг, 0,00180 моль) у ТГФ (5 мл), перемішуючи при 0°C в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували 1,5 години при кімнатній температурі. РХМС аналіз показав чітке перетворення на цільовий продукт. До реакційної суміші потім додавали воду й EtOAc. Фази розділяли й водну фазу екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний екстракт промивали водою, потім насиченим розчином NaCl, потім сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували досуха, одержуючи 0,76 г білої кристалічної твердої речовини (ТШХ (EtOAc) R<sub>f</sub> 0,33). Продукт очищали автоматичною флеш-хроматографією на силікагелі. Використовували колонку на 40 г, потік 40 мл/хв.; [A = гексан] [B = EtOAc]; A, 2 хвилини; градієнт до B протягом 20 хвилин. Упарювання на роторному випарнику давало 0,70 г білої кристалічної твердої речовини (89% вихід).

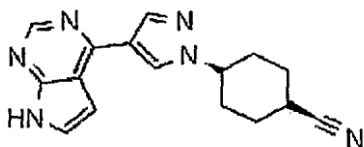
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,9 (с, 1H); 8,3 (с, 2H); 7,4 (д, 1H); 7,3 (с, 1H); 6,9 (д, 1H); 5,7 (с, 2H); 5,3 (с, 1H, олефін); 4,5 (м, 1H, NCH); 3,6 (м, 2H); 3,2 (м, 1H); 2,7 (м, 1H); 2,5 (м, 4H); 2,1 (м, 2H); 1,0 (м, 2H); -0,1 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 435 (M+1).

Стадія 6: 4-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклогексиліденацетонітрил

Розчин ТФОК (0,5 мл, 0,006 моль) і 4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклогексиліденацетонітрилу (22,7 мг, 0,000522 моль) перемішували протягом 1,5 години. Розчин потім концентрували з використанням роторного випарника для видалення ТФОК. РХМС аналіз показав перетворення в гідроксиметильну проміжну сполуку, М+Н 335. Додавали метанол і суміш у метанолі знову концентрували з використанням роторного випарника. Одержаний залишок розчиняли в метанолі (1 мл) і додавали гідроксид амонію (0,25 мл, 0,0064 моль). Одержаний розчин перемішували протягом 16 годин. РХМС аналіз показав завершення видалення захисної групи. Розчин потім концентрували з використанням роторного випарника. Продукт виділяли препаративною ВЕРХ із використанням колонки С18 30 мм×100 мм; 18% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1% ТФОК), 1 хвилина, до 35% протягом 6 хвилин, 60 мл/хв.; детектор установлений на 254 нм; час утримання 4,4 хвилини. Елюат піддавали ліофільному сушінню, одержуючи 7,6 мг білої твердої речовини (сіль ТФОК; рацемічна; 34,6%).

<sup>1</sup>H ЯМР (d<sub>6</sub>-DMCO): 12,9 (ушир.с, 1Н, NH); 8,9 (с, 2Н); 8,5 (с, 1Н); 7,8 (м, 1Н); 7,3 (м, 1Н); 5,6 (с, 1Н, олефін); 4,6 (м, 1Н, NCH); 2,8 (м, 1Н); 2,6 (м, 1Н); 2,5 (м, 2Н); 2,3 (м, 2Н) 2,0 (м, 2Н). Мас-спектр (ES): 305 (M+1).

Приклад 686: трифторацетат цис-4-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклогексанкарбонітрилу



Стадія 1: оксим цис-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклогексанкарбальдегіду

Розчин комплексу триоксид сірки-піридин (53,4 мг, 0,000336 моль) у ДМСО (0,3 мл, 0,004 моль) додавали до розчину цис-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклогексилметанолу (57,4 мг, 0,000134 моль) і ТЕА (56,1 мкл, 0,000403 моль) у ДХМ (0,3 мл, 0,004 моль) при -10°C. Суміш інтенсивно перемішували при 10-20°C протягом однієї години. РХ/мас-спектрометричний аналіз показав перетворення в альдегід. Суміш потім виливали в суміш лід-вода й екстрагували ДХМ. Екстракти промивали 10% лимонною кислотою, водою, насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою й насиченим розчином солі, і потім сушили над сульфатом натрію. Концентрування давало 57 мг осаду.

До одержаного осаду додавали гідроксиламін-HCl (50 мг), 1 мл 20% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і 3 мл MeOH і цю суміш перемішували при кімнатній температурі доти, поки РХ/Мас-спектр не показав перетворення у відповідний оксим, М+Н 441. Продукт виділяли за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії з використанням колонки С18 30 мм×100 мм; 30% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1%ТФОК), 1 хвилина, до 60% протягом 6 хвилин, 60 мл/хв.; детектор установлений на m/z 441; час утримання 6,0 хвилини. Ліофільне сушіння, вихід 17,4 мг білої твердої речовини.

Стадія 2: цис-4-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклогексанкарбонітрил

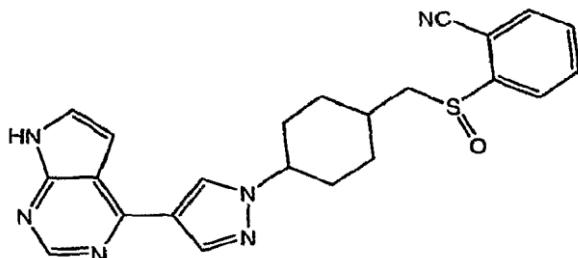
[А] Оксим цис-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклогексанкарбальдегіду (11,0 мг, 0,0000250 моль) розчиняли в піридині (0,25 мл, 0,0031 моль), і додавали бензолсульфонілхлорид (10,0 мкл, 0,0000784 моль) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 15 годин, РХ/мас-спектрометричний аналіз показав утворення продукту, М+Н 423. Продукт виділяли за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії з використанням колонки С18 19 мм×100 мм; 45% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1% NH<sub>4</sub>OH), 1 хвилина, до 75% протягом 6 хвилин; 30 мл/хв.; детектор установлений на m/z 423; час утримання 4,8 хвилини. Елюат концентрували з використанням роторного випарника, одержуючи 8 мг цільового продукту.

Продукт розчиняли в ТФОК (0,25 мл), перемішували протягом 2 годин. Розчин концентрували з використанням роторного випарника для видалення ТФОК. Додавали метанол і суміш знову концентрували. РХ/мас-спектрометричний аналіз показав чітке перетворення в гідроксиметильну проміжну сполуку (М+Н 323). Залишок розчиняли в метанолі (1 мл) і додавали гідроксид амонію (0,25 мл). Розчин перемішували 0,5 години, у цей момент РХ/мас-спектрометричний аналіз показав повне видалення захисної групи з утворенням цільового продукту, М+Н 293. Суміш потім концентрували з використанням роторного випарника, і продукт виділяли за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії з використанням колонки С18 19

мм×100 мм; 15% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1% ТФОК), 1,5 хвилини, до 30% протягом 6 хвилин; 30 мл/хв.; детектор установлений на m/z 293; час утримання 5,2 хвилини. Елюат піддавали ліофільному сушінню, одержуючи 5,5 мг продукту у вигляді солі ТФОК.

<sup>1</sup>H ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО): 12,82 (ушир.с, 1H, NH); 8,87 (с, 1H); 8,85 (с, 1H); 8,48 (с, 1H); 7,82 (м, 1H); 7,24 (м, 1H); 4,40 (м, 1H, NCH); 3,22 (м, 1H); 2,05 (м, 6H); 1,79 (м, 2H). Мас-спектр (ES): 293 (M+1).

Приклад 687: трифторацетат 2-[(цис-4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилметил)сульфініл]бензонітрилу



Стадія 1: 4-[1-(цис-4-[(2-бромфеніл)тіо]метилциклогексил)-1H-піразол-4-іл]-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин

Дану сполуку одержували з цис-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилметилметансульфонату, як у прикладі 686 [A]. Вихід 73%. Продукт очищали з використанням наступного методу ВЕРХ: Zorbax SB C18, 5 мкм, 15 см, 35 С, потік 1,2 мл/хв., 10% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,05% ТФОК), до 100% CH<sub>3</sub>CN протягом 9,0 хвилин; час зупинення 12,3 хвилини; детектор 254 нм; час утримання: вихідний мезилат - 7,5 хвилини; продукт - 9,9 хвилин (УФ макс. 215, 258, 300 і 326 нм). ТШХ: R<sub>f</sub> 0,3 з використанням 35% EtOAc/5% iPrOH/гексан. Продукт очищали автоматичною флеш-хроматографією на силікагелі з використанням 30% EtOAc/5% iPrOH/гексан.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,84 (с, 1H); 8,31 (с, 1H); 8,26 (с, 1H); 7,55 (м, 1H); 7,39 (д, 1H); 7,27 (м, 2H); 7,03 (м, 1H); 6,82 (д, 1H); 5,67 (с, 2H); 4,34 (м, 1H, NCH); 3,55 (м, 2H); 2,98 (д, 2H); 2,28 (м, 2H); 2,02 (м, 3H); 1,83 (м, 4H); 0,92 (м, 2H); -0,06 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 598/600, 1:1 (M+1).

Стадія 2: 2-[(цис-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилметил)тіо]бензонітрил

4-[1-(цис-4-[(2-бромфеніл)тіо]метилциклогексил)-1H-піразол-4-іл]-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин (62,7 мг, 0,000105 моль), ціанід цинку (123 мг, 0,00105 моль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (30,2 мг, 0,0000262 моль) перемішували в ДМФ (3 мл) і розчин продували азотом. Розчин потім нагрівали при 100°C протягом 25 хвилин у мікрохвильовому реакторі. РХ/мас-спектрометричний і ВЕРХ аналіз показали протікання реакції на > 90%. Продукт виділяли за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії з використанням колонки C18 30 мм × 100 мм; 52% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1% ТФОК), 1,5 хвилини, до 75% протягом 6 хвилин; 60 мл/хв.; детектор установлений на 545 нм. Елюент концентрували з використанням роторного випарника, одержуючи 37 мг ТФОК солі 2-ціанофенілсульфіду. ВЕРХ метод: Zorbax SB C18, 5 мкм, 15 см, 35 С, потік 1,2 мл/хв., 10% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,05% ТФОК), до 100% CH<sub>3</sub>CN протягом 9,0 хвилин; час зупинення 12,3 хвилини; детектор 265 нм; час утримання: вихідна речовина - 9,9 хвилини; продукт - 8,9 хвилини. Мас-спектр (ES): 545 (M+1).

Стадія 3: 2-[(цис-4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилметил)сульфініл]бензонітрил

Розчин 2-[(цис-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилметил)тіо]бензонітрилу (30,6 мг, 0,0000562 моль), у ТФОК (1 мл) перемішували протягом 2 годин. Розчин концентрували з використанням роторного випарника для видалення ТФОК. Додавали метанол, і суміш знову концентрували. Одержаний залишок розчиняли в метанолі (1 мл) і додавали гідроксид амонію (1 мл). Одержаний розчин перемішували протягом ночі, у цей момент ВЕРХ показала повне видалення захисної групи. Продукт виділяли за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії з використанням колонки C18 19 мм × 100 мм; 30% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1% ТФОК), 1,5 хвилини, до 59% протягом 6 хвилин; 30 мл/хв.; детектор установлений на m/z 415 нм; час утримання 4,7 хвилини. Елюат концентрували з використанням роторного випарника, одержуючи 36 мг ТФОК солі сульфиду, безбарвна склоподібна речовина.

<sup>1</sup>H ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО): 12,82 (ушир.с, 1H, NH); 8,84 (2 с, 2H); 8,45 (с, 1H); 7,8 (м, 2H); 7,64 (м, 2H); 7,34 (тд, 1H); 7,24 (с, 1H); 4,39 (м, 1H, NCH); 3,23 (д, 2H); 2,19 (м, 2H); 1,89 (м, 3H); 1,72 (м,

4H). Мас-спектр (ES): 415 (M+1).

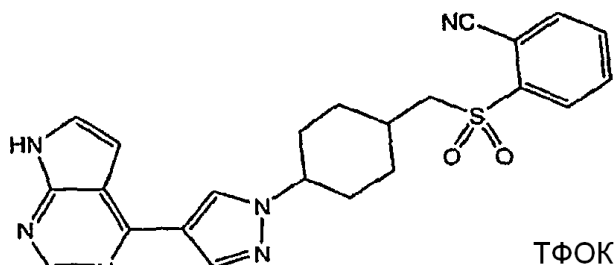
Цю речовину потім розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ . До охолодженої суміші додавали МСРВА (12,9 мг, 0,0000562 моль), і одержану суміш перемішували протягом 1 години. РХ/мас-спектрометрія показала перетворення в продукт і відсутність сульфїду, що залишився.

5 Реакційну суміш концентрували з використанням роторного випарника, і продукт виділяли за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії з використанням колонки C18 19 мм  $\times$  100 мм; 18%  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$  (0,1% ТФОК), 1,0 хвилини, до 35% протягом 6 хвилин; 30 мл/хв.; детектор установлений на  $m/z$  431 нм; час утримання 5,6 хвилини. Продукт виділяли з елюату за допомогою ліофільного сушіння. Вихід склав 27,6 мг солі ТФОК. ВЕРХ метод являв собою:

10 Zorbax SB C18, 5 мкм, 15 см,  $35^\circ\text{C}$ , потік 1,2 мл/хв., 10%  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$  (0,05% ТФОК), до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  протягом 9,0 хвилин; час зупинення 12,3 хвилини; детектор 268 нм; час утримання: вихідна речовина - 5,6 хвилини; сульфоксид - 4,8 хвилини; сульфон - 5,2 хвилини, МСРВА - 6,0 хвилини.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 12,1 (ушир.с, 1H, NH); 9,0 (с, 1H); 8,9 (с, 1H); 8,3 (с, 1H); 8,1 (м, 1H); 7,9 (м, 1H); 7,8 (м, 1H); 7,6 (м, 2H); 7,0 (м, 1H); 4,4 (м, 1H, NCH); 3,1 (дд, 1H); 2,9 (дд, 1H); 2,5 (м, 1H); 2,3 (м, 1H); 2,3-1,7 (м, 7H). Мас-спектр (ES): 431 (M+1).

Приклад 688: трифторацетат 2-[(цис-4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилметил)сульфоніл]бензонітрил



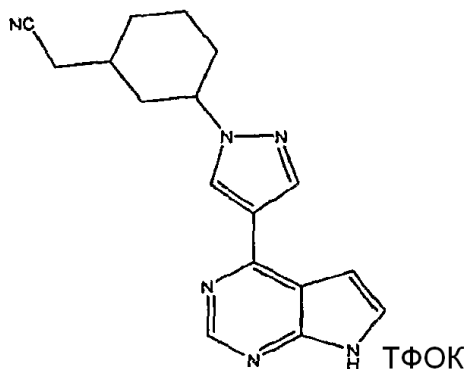
20 2-[(Цис-4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилметил)сульфініл]бензонітрил (17,2 мг, 0,0000400 моль) (21 мг солі ТФОК) розчиняли в ДХМ (10 мл) і охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ . До цієї суміші додавали МСРВА (18 мг, 0,0000800 моль). Одержану суміш перемішували протягом 1 години при  $0^\circ\text{C}$ , і потім протягом 16 годин при кімнатній температурі. ВЕРХ і РХМС показали площу, яка відповідає 80% продукту, і

25 площу, яка відповідає 3% сульфоксиду. МСРВА видаляли з використанням промивання насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , і одержану промиту суміш концентрували з використанням роторного випарника. Продукт виділяли за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії з використанням колонки C18 19 мм  $\times$  100 мм; 23%  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$  (0,1% ТФОК), 1,0 хвилини, до 43% протягом 6 хвилин; 30 мл/хв.; детектор установлений на  $m/z$  447 нм; час утримання 5,1 хвилини.

30 Продукт виділяли з елюату за допомогою ліофільного сушіння. Вихід становив 5 мг солі ТФОК.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $d_6$ -ДМСО): 12,70 (ушир.с, 1H, NH); 8,83 (с, 1H); 8,82 (с, 1H); 8,41 (с, 1H); 8,21 (дд, 1H); 8,16 (дд, 1H); 8,01 (тд, 1H); 7,95 (тд, 1H); 7,78 (с, 1H); 7,19 (с, 1H); 4,34 (м, 1H, NCH); 3,62 (д, 2H); 2,28 (м, 1H); 2,10 (м, 2H); 1,90 (м, 2H); 1,72 (м, 4H). Мас-спектр (ES): 447 (M+1).

35 Приклад 689: трифторацетат 3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилацетонітрилу



Стадія 1: 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексанон

До розчину 4-(1H-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину

(309 мг, 0,980 ммоль) в ACN (6 мл) додавали 2-циклогексен-1-он (190 мкл, 01,96 ммоль), з наступним додаванням ДБУ (40 мкл, 0,3 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом однієї години, у цей момент РХМС аналіз показав завершення приєднання. Суміш упарювали у вакуумі й неочищений продукт очищали колонковою хроматографією, одержуючи продукт (397 мг, 98%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,84 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,45 (д, 1H), 6,79 (д, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,61 (м, 1H), 3,55 (м, 2H), 3,05-2,90 (м, 2H), 2,45-2,30 (м, 4H), 2,05 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 0,92 (м, 2H), -0,06 (с, 9H). Мас-спектр (EI): m/z = 412,2 (M+H).

Стадія 2: (2E,Z)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексиліденацетонітрил

До розчину t-BuOK у ТГФ (1,0 М, 0,255 мл, 0,255 ммоль) при 0°C додавали по краплях розчин діетилціанометилфосфонату (43 мкл, 0,27 ммоль) у ТГФ (0,6 мл). Реакційну суміш витримували протягом 10 хвилин, потім додавали по краплях розчин 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексанону (100,0 мг, 0,2430 ммоль) у ТГФ (0,34 мл). Після завершення додавання охолоджувальну баню забирали й реакційну суміш витримували при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин, у цей момент РХМС аналіз показував завершення приєднання з утворенням цільового продукту у вигляді суміші E- і Z-ізомерів (87,9 мг, 83%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,84 (с, 0,5H), 8,83 (с, 0,5 H), 8,27 (д, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,40 (с, 0,5H), 7,39 (с, 0,5H), 6,81 (д, 0,5H), 6,79 (д, 0,5H), 5,67 (с, 2H), 5,28 (с, 0,5H), 5,24 (с, 0,5H), 4,4 (м, 1H), 3,55 (м, 2H), 3,1-2,8 (м, 2H), 2,5-2,1 (м, 6H), 0,92 (м, 2H), -0,06 (с, 9H). Мас-спектр (EI): m/z = 435,2 (M+H).

Стадія 3: 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилацетонітрил

До (2E,Z)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексиліденацетонітрилу (42,0 мг, 0,0966 ммоль) додавали ТГФ (0,5 мл). Одержаний розчин охолоджували до -78°C, і потім додавали по краплях 1,0 М розчин L-Selectride® у ТГФ (120 мкл, 0,12 ммоль). Реакційну суміш витримували -78°C протягом 1 години, у цей момент РХМС аналіз показував завершення відновлення. Реакційну суміш гасили при -78°C шляхом додавання насиченого водного розчину NH<sub>4</sub>Cl і EtOAc, і потім залишали нагріватися до температури навколишнього середовища. Фази розділяли й водну фазу екстрагували додатково EtOAc. Об'єднану органічну фазу промивали водою, потім насиченим розчином NaCl і потім сушили над MgSO<sub>4</sub>. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією, одержуючи продукт (26,5 мг, 63%).

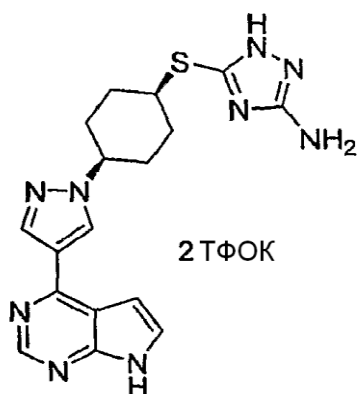
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,84 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,39 (д, 1H), 6,81 (д, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,53 (м, 1H), 3,52 (м, 2H), 2,6-1,4 (м, 1 1H), 0,92 (м, 2H), -0,06 (с, 9H). Мас-спектр (EI): m/z = 437,2 (M+H).

Стадія 4: трифторацетат 3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилацетонітрилу

До 3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилацетонітрилу (30,1 мг, 0,0689 ммоль) додавали ДХМ (1,0 мл) і ТФОК (1,0 мл). Одержану суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, у цей момент РХМС аналіз показував завершення розщеплення з утворенням N-гідроксиметильної проміжної сполуки. Розчинник видаляли й до залишку додавали метанол (1,0 мл) з наступним додаванням етилендіаміну (37 мкл, 0,55 ммоль), після чого реакційну суміш перемішували протягом 5 годин, у цей момент РХМС аналіз показував завершення реакції. Розчинник видаляли й залишок очищали за допомогою препаративної РХМС, одержуючи продукт у вигляді солі ТФОК (24 мг, 83%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,91 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 4,69 (с, 1H), 2,58 (д, 2H), 2,5-1,5 (м, 9H). Мас-спектр (EI): m/z = 307,10 (M+H).

Приклад 690: біс(трифторацетат) 5-({цис-4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексил}тіо)-1H-1,2,4-тріазол-3-аміну



Стадія 1: транс-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклогексанол

Розчин 4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклогексанону (662 мг, 1,61 ммоль) у ТГФ (5 мл) охолоджували до 0°C і повільно додавали тетрагідроалюмінат літію (2 М у ТГФ, 0,804 мл, 1,61 ммоль). Суміш залишали нагріватися повільно до температури навколишнього середовища доти, поки РХМС не показував завершення відновлення. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і гасили, додаючи по краплях воду (0,5 мл). Додавали ДХМ, і суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, після чого тверді речовини, що випали в осад, видаляли фільтруванням. Фільтрат упарювали у вакуумі, одержуючи в залишку білу тверду речовину (0,63 г, 99%). ВЕРХ твердої речовини показала співвідношення транс- до цис-продукту, яке приблизно дорівнює 4:1. ТШХ (6:3:1 EtOAc:гексани:ізопропанол) давала  $R_f$ , що дорівнює 0,25 для цис-продукту, і 0,18 для транс-продукту. Продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі, виділяючи 230 мг чистого транс-спирту й 25 мг чистого цис-спирту, і 350 мг суміші ізомерів.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,83 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,39 (д, 1H), 6,81 (д, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,24 (м, 1H), 3,79 (м, 1H), 3,54 (м, 2H), 2,28 (м, 2H), 2,17 (м, 2H), 1,94 (м, 2H), 1,53 (м, 2H), 0,92 (м, 2H), -0,06 (с, 9H). Мас-спектр (EI):  $m/z$  = 414 (M+H).

Стадія 2: транс-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклогексилметансульфонат

До транс-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклогексанолу (154 мг, 0,372 ммоль) додавали ДХМ (1,0 мл) і ТЕА (73 мкл, 0,52 ммоль). Одержаний розчин потім охолоджували до 0°C і додавали метансульфонілхлорид (34 мкл, 0,45 ммоль). Реакційну суміш витримували протягом 2 годин, у цей момент ТШХ і РХМС показували завершення реакції. Реакційну суміш розподіляли між водою й ДХМ, фази розділяли й водну фазу екстрагували додатково розчинником. Об'єднану органічну фазу промивали водою, потім насиченим розчином NaCl, потім сушили над  $\text{MgSO}_4$  і упарювали у вакуумі, одержуючи неочищений продукт, який використовували без додаткового очищення (173 мг, 95%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,83 (с, 1H), 8,24 (с, 2H), 8,24 (с, 1H), 7,39 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,77 (м, 1H), 4,27 (м, 1H), 3,54 (м, 2H), 3,06 (с, 3H), 2,36 (м, 4H), 2,03 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 1,53 (м, 2H), 0,92 (м, 2H), -0,06 (с, 9H). Мас-спектр (EI):  $m/z$  = 492,1 (M+H).

Стадія 3: біс(трифторацетат) 5-({цис-4-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклогексил}тіо)-1Н-1,2,4-триазол-3-аміну

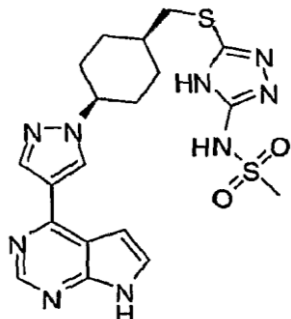
До розчину транс-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклогексилметансульфонату (42 мг, 0,085 ммоль) у ДМФ (800 мкл) додавали 3-аміно-1Н-1,2,4-триазол-5-тіол (30 мг, 0,26 ммоль) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (36 мг, 0,26 ммоль). Реакційну суміш герметично закривали й витримували при 100°C протягом 2 годин, у цей момент РХМС аналіз показував перетворення в цільовий продукт. Реакційну суміш розбавляли водою й екстрагували послідовно простим ефіром, етилацетатом і сумішшю 3:1 хлороформ:ізопропіловий спирт. Об'єднану органічну фазу промивали водою, потім насиченим розчином NaCl, сушили над  $\text{MgSO}_4$  і упарювали у вакуумі, і неочищений продукт очищали колонковою хроматографією, одержуючи 5-({цис-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклогексил}тіо)-1Н-1,2,4-триазол-3-амін (27,3 мг, 63%). До продукту додавали ДХМ (0,5 мл) і ТФОК (0,5 мл), і реакційну суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, у цей момент РХМС аналіз показував повне розщеплення в N-гідроксиметильну проміжну сполуку. Розчинник видаляли й до залишку додавали метанол (1,0 мл), потім  $\text{NH}_4\text{OH}$  (0,3 мл), реакційну суміш перемішували протягом 16 годин, у цей момент



РХМС аналіз показував завершення видалення захисної групи. Розчинник видаляли й залишок очищали за допомогою препаративної РХМС, одержуючи продукт у вигляді біс-тфок солі (15,1 мг, 29%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,77 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,21 (д, 1H), 4,40 (м, 1H), 3,97 (м, 1H), 2,25 (м, 2H), 2,04 (м, 6H). Мас-спектр (EI): m/z = 382,2 (M+H).

Приклад 691: трифторацетат N-5-[(цис-4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексил)метил]тіо]-4H-1,2,4-триазол-3-іл]метансульфонамід



ТФОК

Стадія 1: N-5-[(цис-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилметил)тіо]-4H-1,2,4-триазол-3-ілметансульфонамід

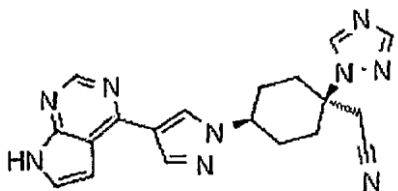
5-[(Цис-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилметил)тіо]-4H-1,2,4-триазол-3-амін (30,00 мг, 5,706×10<sup>-5</sup> моль) розчиняли в ДХМ (2,00 мл, 0,0312 моль) разом з ТЕА (0,024 мл, 0,00017 моль) і охолоджували до 0°C. До реакційної суміші додавали метансульфонілхлорид (0,0066 мл, 0,000086 моль) і одержану суміш перемішували при 0°C протягом 60 хвилин, у цей момент РХМС аналіз показав присутність переважно продукту. Реакційну суміш хроматографували на силікагелі з використанням EtOAc як елюенту, одержуючи продукт. РХ/Мас-спектр (M+1)<sup>+</sup>: 604.

Стадія 2: N-5-[(цис-4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилметил)тіо]-4H-1,2,4-триазол-3-ілметансульфонамід

В 1-горлій круглодонній колбі [A] N-5-[(цис-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)-етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексилметил)-тіо]-4H-1,2,4-триазол-3-ілметансульфонамід (0,025 г, 0,000041 моль) розчиняли в ДХМ (3,00 мл, 0,0468 моль) і додавали ТФОК (мл, 0,006 моль). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 16 годин, у цей момент РХМС аналіз показав відсутність вихідної речовини. Реакційну суміш концентрували з використанням роторного випарника й розчиняли в метанолі (2,00 мл, 0,0494 моль) і додавали 16 М аміаку у воді (0,2 мл). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 3 годин, у цей момент РХМС аналіз показав відсутність вихідної речовини. Реакційну суміш концентрували з використанням роторного випарника й очищали препаративною РХ, одержуючи продукт у вигляді трифторацетатної солі. РХ/Мас-спектр (M+1)<sup>+</sup>: 474.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,87 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,33 (д, 1H), 4,48 (м, 1H), 3,36 (с, 3H), 3,23 (д, 2H), 2,30 (м, 2H), 2,04 (м, 3H), 1,85 (м, 4H).

Приклад 692: [цис-4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)циклогексил]ацетонітрил



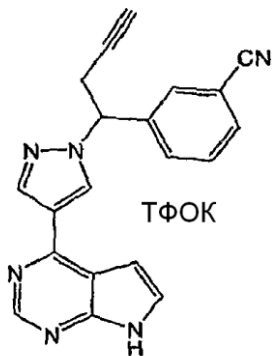
1H-1,2,4-триазол (91,0 мг, 0,00132 моль), ДБУ (174 мкл, 0,00070 моль), [A] 4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексиліденацетонітрил (86,4 мг, 0,000199 моль) і ACN (2,0 мл) перемішували при кімнатної температурі. Через 4 дні, РХМС аналіз показав приблизно 58% площу продукту (два піки, M+H 504, співвідношення 1:1). ДБУ в реакційній суміші нейтралізували з використанням ТФОК. Продукт виділяли препаративною ВЕРХ із використанням колонки C18 30 мм × 100 мм; 32% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1% ТФОК), 1 хвилина, до 47% протягом 6 хвилин; 60 мл/хв.; детектор установлений на 254 нм; час утримання 5,1 хв. (A) і 5,4 хв. (B). Елюат концентрували з використанням роторного випарника, одержуючи 22 мг (A) і 36 мг (B).

Видалення захисної групи. Продукти розчиняли окремо в ТФОК (0,5 мл) і перемішували

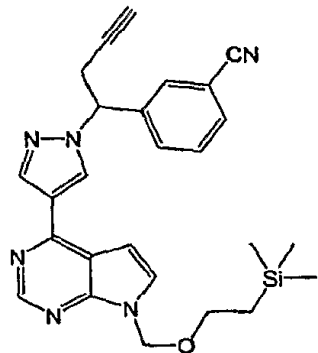
протягом 1 години. РХМС аналіз показав перетворення в гідроксиметильне похідне (M+H 404). Розчини концентрували з використанням роторного випарника для видалення ТФОК. Додавали метанол, і одержані суміші знову концентрували. Одержаний залишок розчиняли в метанолі (1 мл), і додавали гідроксид амонію (0,25 мл). Розчин перемішували 0,5 години. РХМС аналіз показав завершення видалення захисної групи (M+H 374), і суміш потім концентрували з використанням роторного випарника. Кожний ізомер виділяли за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії з використанням колонки C18 19 мм × 100 мм; 15% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1% ТФОК), 1,5 хвилини, до 32% протягом 6 хвилин; 30 мл/хв.; детектор установлений на m/z 374; час утримання 4,5 хв. (А) і 4,7 хв. (В). Елюати піддавали ліофільному сушінню. Вихід 13 мг ізомеру А і 24 мг ізомеру В (ТФОК солі, білі тверді речовини). ЯМР аналіз (включаючи NOE і COSY) відповідав очікуваним структурам, де А = цис і В = транс.

<sup>1</sup>H ЯМР (d<sub>6</sub>-DMSO): Цис: 12,94 (ушир.с, 1H, NH); 8,95 (с, 1H); 8,87 (с, 1H); 8,81 (с, 1H); 8,42 (с, 1H); 8,14 (с, 1H); 7,85 (м, 1H); 7,22 (м, 1H); 4,48 (м, 1H, NCH); 3,12 (с, 2H); 2,84 (м, 2H); 2,07 (м, 4H); 1,69 (м, 2H). Мас-спектр (ES) 374 (M+1). Транс: 12,85 (ушир.с, 1H, NH); 8,94 (с, 1H); 8,89 (с, 1H); 8,84 (с, 1H); 8,47 (с, 1H); 8,11 (с, 1H); 7,84 (м, 1H); 7,26 (м, 1H); 4,50 (м, 1H, NCH); 3,48 (с, 2H); 2,42-2,10 (м, 8H). Мас-спектр (ES): 374 (M+1).

Приклад 705: трифторацетат 3-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бут-3-ин-1-ілбензонітрилу



Стадія 1: 3-{1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бут-3-ин-1-іл}бензонітрил



1 М діізобутилалюмінійгідрид у гексані (0,31 мл) додавали по краплях до розчину метил 3-(3-ціанофеніл)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаноату (100 мг, 0,0002 моль) (одержаний з використанням способу, аналогічного прикладу 712, стадія 1) у ДХМ (3 мл, 0,05 моль) і суміш охолоджували до -78°C. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 4 годин і після цього гасили холодним метанолом (3 мл, 0,07 моль). Реакційну суміш залишали нагріватися до 0°C і додавали карбонат калію (60 мг, 0,0004 моль) і реагент Бестманна-Охіра (1,5 екв., 57 мг) (Quesada, E. et al., Tetrahedron, 62 (2006) 6673-6680). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, і потім розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар промивали насиченим розчином NaCl, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували, одержуючи неочищений продукт. Неочищений продукт очищали з використанням силікагелю (EtOAc/гексан від 1:3 до 1:1), одержуючи цільовий продукт 3-{1-[4-(7-{[2-(триметилсиліл)етокси]метил}-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бут-3-ин-1-іл}бензонітрил (40 мг суміші), m/z = 469 (M+1).

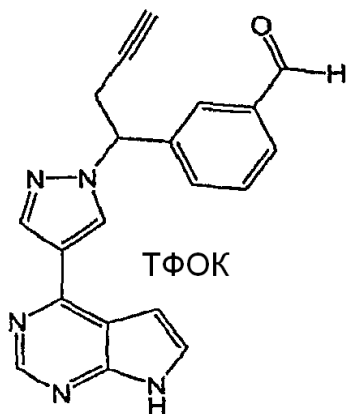
Стадія 2: трифторацетат 3-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бут-3-ин-1-

ілбензонітрилу

Зазначену в заголовку сполуку одержували (4,5 мг, 46%) у вигляді аморфної білої твердої речовини з використанням способу, аналогічного описаному в прикладі 712, стадія 4.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО): δ 12,5 (ушир., 1H), 9 (с, 1H), 8,8 (с, 1H), 8,4 (с, 1H), 8 (с, 1H), 7,8 (м, 2H), 7,7 (с, 1H), 7,6 (м, 1H), 7 (м, 1H), 5,9 (м, 1H), 3,4 (дд, 1H), 3,2 (дд, 1H), 2,9 (с, 1H). m/z = 339 (M+1).

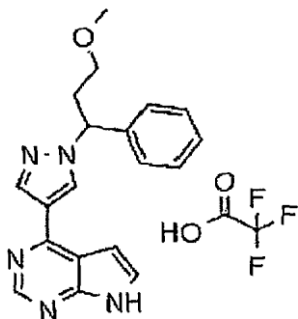
Приклад 706: 3-{1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-іл]бут-3-ин-1-іл}бензальдегід трифторацетат



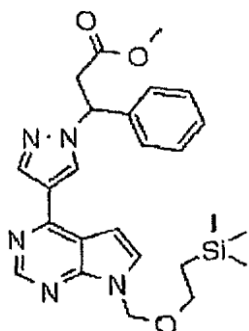
Зазначену в заголовку сполуку одержували у вигляді вторинного продукту (4,5 мг, 46%) з використанням способу прикладу 705, у вигляді аморфної білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ (с, 1H), 9 (с, 1H), 8,8 (с, 1H), 8,4 (с, 1H), 8 (с, 1H), 7,9 (м, 1H), 7,8 (м, 1H), 7,7 (с, 1H), 7,6 (м, 1H), 7,1 (с, 1H), 5,9 (м, 1H), 3,4 (дд, 1H), 3,2 (дд, 1H), 2,9 (с, 1H). m/z = 342.

Приклад 712: трифторацетат 4-[1-(3-метокси-1-фенілпропіл)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідину



Стадія 1: метил 3-феніл-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаноат

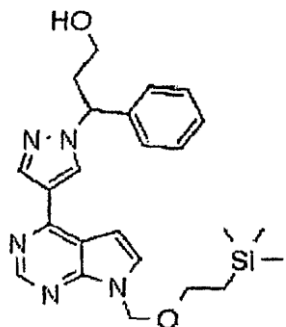


Розчин метил (2E)-3-фенілакрилату (500 мг, 0,003 моль) в ACN (2 мл, 0,04 моль) повільно додавали до розчину 4-(1H-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (0,5 г, 0,002 моль) в ACN (2 мл, 0,04 моль) і ДБУ (500 мкл, 0,003 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом вихідних днів. Реакційну суміш

розподіляли між водою й EtOAc. Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували, одержуючи масло. Продукт очищали FCC на силікагелі з використанням суміші EtOAc/гексан (від 1:2 до 1:1), одержуючи метил 3-феніл-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаноат (500 мг, 70%) у вигляді напівтвердого залишку.

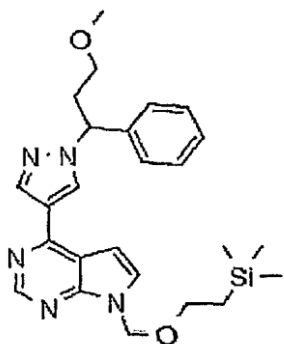
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,9 (с, 1H), 8,4 (с, 2H), 7,4 (м, 5H), 6,8 (д, 1H), 6 (м, 1H), 5,7 (с, 2H), 3,7-3,8 (м, 3H), 3,6 (м, 2H), 2,2 (м, 1H), 1,4 (м, 2H), 1,1 (м, 2H), 0,02 (с, 9H).  $m/z = 478$  ( $M+1$ ).

Стадія 2: 3-феніл-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропан-1-ол



Діізобутилалюмінійгідрид у гексані (1 М, 0,69 мл) додавали до розчину метил 3-феніл-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаноату (150 мг, 0,00031 моль) у ДХМ (3 мл, 0,05 моль) і суміш охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при  $-78^\circ\text{C}$  і залишали нагріватися до кімнатної температури протягом 4 годин. Реакційну суміш гасили метанолом (100 мкл) і насиченим розчином хлориду амонію (100 мкл), потім поміщали в етилацетат, сушили над  $\text{MgSO}_4$  і фільтрували. Фільтрат концентрували, одержуючи 3-феніл-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропан-1-ол (130 мг, 92%) у вигляді масла.  $m/z = 450$  ( $M+1$ ).

Стадія 3: 4-[1-(3-метокси-1-фенілпропіл)-1H-піразол-4-іл]-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин



Гідрид натрію (9,6 мг, 0,00040 моль) додавали до розчину 3-феніл-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропан-1-олу (120 мг, 0,00027 моль) у ДМФ (3 мл, 0,04 моль) і суміш охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин і додавали метилйодид (22 мкл, 0,00035 моль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури й перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між водою й EtOAc. Органічний шар промивали насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували, одержуючи 4-[1-(3-метокси-1-фенілпропіл)-1H-піразол-4-іл]-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин (100 мг, 88%) у вигляді напівтвердої речовини.  $m/z = 464$  ( $M+1$ ).

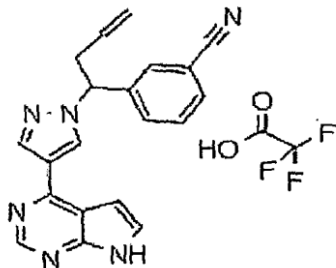
Стадія 4: трифторацетат 4-[1-(3-метокси-1-фенілпропіл)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідину

Трифтороцтову кислоту (2 мл, 0,02 моль) додавали до суміші 4-[1-(3-метокси-1-фенілпропіл)-1H-піразол-4-іл]-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (80 мг, 0,0002 моль) у ДХМ (3 мл, 0,05 моль) при кімнатній температурі. Вихідна речовина витратилася після перемішування протягом 2 годин і реакційний розчин концентрували для видалення ТФОК. Неочищену реакційну суміш розбавляли метанолом (3 мл, 0,07 моль) і обробляли етилендіаміном (0,3 мл, 0,004 моль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш

перемішували протягом 18 годин і концентрували й очищали за допомогою ВЕРХ на колонці С18, елюючи градієнтно сумішшю АСН:вода, що містить 0,2% ТФОК, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (43 мг, 60%) у вигляді білої аморфної твердої речовини.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,9 (с, 1Н), 8,8 (с, 1Н), 8,4 (с, 1Н), 7,8 (с, 1Н), 7,4 (м, 1Н), 7,3 (м, 5Н), 7,2 (ушир., 1Н), 5,7 (м, 1Н), 3,3 (м, 1Н), 3,2 (с, 3Н), 2,7 (м, 1Н), 2,4 (м, 1Н). m/z = 334 (M+1).

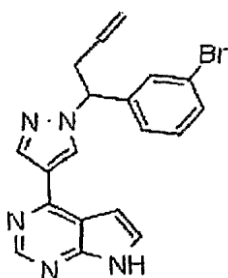
Приклад 715: трифторацетат 3-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бут-3-ен-1-ілбензонітрилу



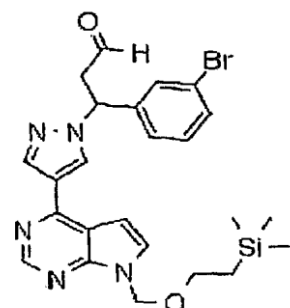
Суміш [4-1-[1-(3-бромфеніл)бут-3-ен-1-іл]-1Н-піразол-4-іл-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (20 мг, 0,00005 моль) у ДМФ (2 мл, 0,02 моль) і ціаніду цинку (60 мг, 0,0005 моль) дегазували струменем азоту. Суміш потім обробляли тетракис(трифенілфосфін)паладієм(0) (40 мг, 0,00003 моль), знову дегазували азотом і потім нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 170°C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися, фільтрували й очищали методом ВЕРХ на колонці С18, елюючи градієнтом суміші АСН/вода/ТФОК, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (10 мг, 40%) у вигляді білої аморфної твердої речовини.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,9 (с, 1Н), 8,8 (с, 1Н), 8,4 (с, 1Н), 7,9 (с, 1Н), 7,8 (м, 3Н), 7,6 (м, 1Н), 7,1 (ушир., 1Н), 5,6-5,8 (м, 2Н), 5,1 (д, 1Н), 5 (д, 1Н), 3,3 (м, 1Н), 3 (м, 1Н). m/z = 341 (M+1).

Приклад 716: 4-1-[1-(3-бромфеніл)бут-3-ен-1-іл]-1Н-піразол-4-іл-7Н-піроло[2,3-d]піримідин



Стадія 1: 3-(3-бромфеніл)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаналь

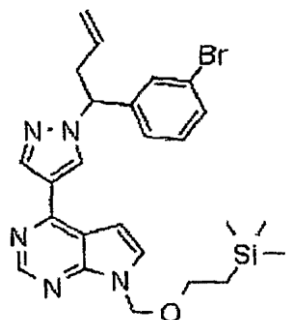


Діізобутилалюмінійгідрид у гексані (1 М, 4 мл) додавали до охолодженого до -78°C розчину етил 3-(3-бромфеніл)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаноату (600 мг, 0,001 моль) у ДХМ (6 мл, 0,09 моль). Після перемішування протягом 4 годин, реакційну суміш гасили холодним метанолом (300 мкл) і потім додавали насичений розчин хлориду амонію (500 мкл) і одержаний розчин перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш розподіляли між водою й EtOAc. Органічний шар промивали насиченим водним розчином солі, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували. Продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю гексан:EtOAc (від 2:1 до 1:2), одержуючи 3-(3-бромфеніл)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)-етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаналь (400 мг, 70%) у вигляді масла.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,9 (с, 1Н), 8,9 (с, 1Н), 8,4 (с, 2Н), 7,6 (д, 1Н), 7,5 (д, 1Н), 7,4 (д,

1H), 7,3-7,4 (м, 2H), 6,8 (д, 1H), 6,1 (м, 1H), 5,7 (с, 2H), 4 (м, 1H), 3,6 (м, 2H), 3,3 (дд, 1H), 1,0 (м, 2H), 0,01 (с, 9H). m/z = 526, 528 (M+1).

Стадія 2: 4-1-[1-(3-бромфеніл)бут-3-ен-1-іл]-1H-піразол-4-іл-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин



5

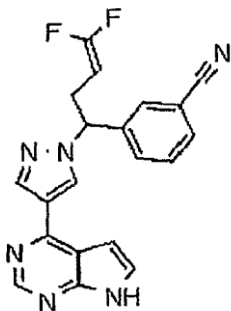
Трет-бутоксид калію в ТГФ (1М, 200 мкл) додавали до розчину йодиду метилтрифенілфосфонію (80 мг, 0,0002 моль) у ТГФ (2 мл, 0,02 моль) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години й потім охолоджували до -78°C. Додавали по краплях 3-(3-бромфеніл)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаналь (90 мг, 0,0002 моль) у ТГФ (2 мл, 0,02 моль). Реакційну суміш залишали поступово нагріватися до кімнатної температури. Реакційну суміш розподіляли між водою й EtOAc. Органічний шар промивали насиченим розчином NaCl, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували, одержуючи масло. Продукт очищали за допомогою FCC на силікагелі, елюючи сумішшю EtOAc:гексан, (1:1), одержуючи 4-1-[1-(3-бромфеніл)бут-3-ен-1-іл]-1H-піразол-4-іл-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин (35 мг, 40%) у вигляді масла. m/z = 524, 526 (M+1).

Стадія 3: 4-1-[1-(3-бромфеніл)бут-3-ен-1-іл]-1H-піразол-4-іл-7H-піроло[2,3-d]піримідин

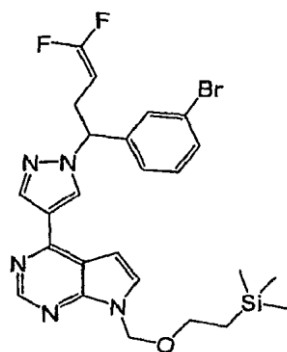
З використанням способу, аналогічного описаному в прикладі 712, стадія 4, але використовуючи 4-1-[1-(3-бромфеніл)бут-3-ен-1-іл]-1H-піразол-4-іл-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин, одержували зазначену в заголовку сполуку (10 мг, 30%) у вигляді білої аморфної твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 8,9 (с, 1H), 8,8 (с, 1H), 8,4 (с, 1H), 7,8 (с, 1H), 7,7 (с, 1H), 7,5 (м, 2H), 7,3 (м, 1H), 7,1 (с, 1H), 5,7 (м, 2H), 5,2 (д, 1H), 5,0 (д, 1H), 3,2 (м, 1H), 3,0 (м, 1H). m/z = 394, 396 (M+1).

Приклад 717: 3-(4, 4-дифтор)-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бут-3-ен-1-ілбензонітрил

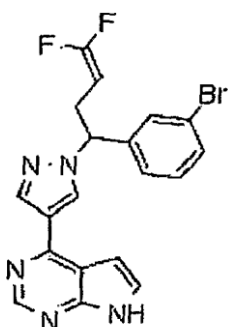


Стадія 1: 4-{1-[1-(3-бромфеніл)-4,4-дифторбут-3-ен-1-іл]-1H-піразол-4-іл}-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин



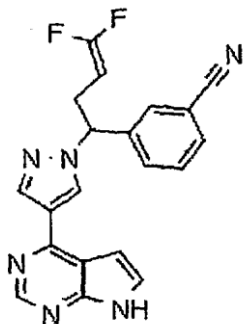
До розчину 3-(3-бромфеніл)-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-  
d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаналю (0,05 г, 0,00009 моль) в N,N-диметилацетаміді (2  
мл, 0,02 моль) додавали трифенілфосфін (0,1 г, 0,0006 моль), дибромдифторметан (50 мкл,  
0,0006 моль) і 0,76 М цинк у ТГФ (0,7 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній  
5 температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш розподіляли між водою й EtOAc. Органічний  
шар промивали насиченим розчином NaCl, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували,  
одержуючи масло. Продукт очищали FCC на силікагелі елювання сумішшю EtOAc:гексан (1:2),  
одержуючи 4-{1-[1-(3-бромфеніл)-4,4-дифторбут-3-ен-1-іл]-1Н-піразол-4-іл}-7-[[2-  
10 (триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-д]піримідин (20 мг, 40%) у вигляді прозорого масла.  
m/z = 560, 562 (M+1).

Стадія 2: 4-1-[1-(3-бромфеніл)-4,4-дифторбут-3-ен-1-іл]-1Н-піразол-4-іл-7Н-піроло[2,3-  
d]піримідин



3 використанням способу, аналогічного описаному в прикладі 712, стадія 4, але  
використовуючи 4-{1-[1-(3-бромфеніл)-4,4-дифторбут-3-ен-1-іл]-1Н-піразол-4-іл}-7-[[2-  
(триметилсиліл)етокси]метил]-7Н-піроло[2,3-д]піримідин, одержували сполуку 4-1-[1-(3-  
бромфеніл)-4,4-дифторбут-3-ен-1-іл]-1Н-піразол-4-іл-7Н-піроло[2,3-д]піримідин (30 мг, 99%) у  
15 вигляді масла. m/z = 430, 432 (M+1).

Стадія 3: 3-4,4-дифтор-1-[4-(7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бут-3-ен-1-  
ілбензонітрил



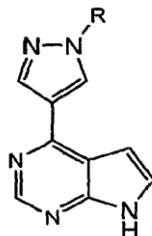
Суміш 4-1-[1-(3-бромфеніл)-4,4-дифторбут-3-ен-1-іл]-1Н-піразол-4-іл-7Н-піроло[2,3-  
d]піримідину (30 мг, 0,00007 моль) у ДМФ (2 мл, 0,02 моль) і ціаніду цинку (80 мг, 0,0007 моль)  
25 дегазували азотом. Суміш потім обробляли тетракіс(трифенілфосфін)паладієм(0) (50 мг,  
0,00004 моль) і дегазували азотом, і потім нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 170°C  
протягом 15 хвилин. Реакційну суміш потім залишали охолоджуватися, фільтрували й очищали  
методом ВЕРХ на колонці C18, при градієнтному елюванні сумішшю ACN/вода/ТФОК,

одержуючи зазначену в заголовку сполуку (10 мг, 30%) у вигляді білої аморфної твердої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО):  $\delta$  8,9 (с, 1H), 8,7 (с, 1H), 8,4 (с, 1H), 7,9 (с, 1H), 7,7 -7,8 (м, 3H), 7,5 (м, 1H), 7,1 (м, 1H), 5,7 (м, 1H), 4,3-4,4 (м, 1H), 3,1 (м, 1H), 2,9 (м, 1H).  $m/z = 377$  (M+1).

5 Наступні сполуки в таблиці 14 були одержані, як зазначено в колонці "Одержання приклад №", і подробиці деяких ілюстративних синтетичних методик наведені в таблиці 14.

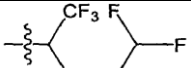
Таблиця 14



Приклад №	Структура	Мас-спектр (M+H)	Назва	Одержання за прикладом №
727		308	трифторацетатна сіль 4-[1-(1-циклопентилбут-3-ен-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідину	727
728		254	трифторацетатна сіль 4-[1-(1-метилбут-3-ен-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідину	727
729		452	трифторацетатна сіль 4-[1-(1-циклопентил-2-циклопропілетил)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідину	727
730		306	трифторацетатна сіль 4-[1-(1-циклопентилбут-3-ин-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідину	727
731		310	трифторацетатна сіль 4-[1-(1-циклопентилбутил)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідину	729
732		344	трифторацетатна сіль 4-[1-(1-циклопентил-4,4-дифторбут-3-ен-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідину	727
733		346	трифторацетатна сіль 4-[1-(4,4-дифтор-1-тетрагідрофуран-3-ілбут-3-ен-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідину	727, стадії 3 і 4, потім 731, стадія 1*
734		254	трифторацетатна сіль 4-[1-(1-метилбут-3-ен-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідину	727, стадії 3 і 4, потім 731
735		316	трифторацетатна сіль 4-[1-(1-циклопропіл-4,4-дифторбут-3-ен-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідину	727, стадії 3 і 4, потім 731

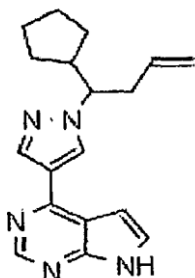


736		346	трифторацетатна сіль 4-[1-(1-циклопентил-4,4-дифторбутил)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідину	731
737		321	трифторацетатна сіль 3-(1-метилциклопентил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	737
738		295	трифторацетатна сіль (3R)- і (3S)-4,4-диметил-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пентаннітрилу	737
739		304	трифторацетатна сіль 1-2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-етилциклопропанкарбонітрилу	739
740		440	N-[1-2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етилциклопентил]метил]-бензамід	740
741		427	трифторацетатна сіль 3-1-[(бензилокси)метил]-циклопентил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	741
742		386	трифторацетатна сіль 3-[1-(метилсульфоніл)піролідин-3-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу	742
743		375	N'-ціано-4-(ціанометил)-4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксімідамід	743
744		348	4-1-[2,2,2-трифтор-1-(1H-імідазол-2-ілметил)етил]-1H-піразол-4-іл-7H-піроло[2,3-d]піримідин	744
7454		379	4-(1-(1R)-2,2,2-трифтор-1-[(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)метил]етил)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин	745
746		306	4-[1-(трифторметил)бут-3-ин-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідин	730
747		308	4-1-[1-(трифторметил)бут-3-ен-1-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин	727
748		310	4-1-[1-(трифторметил)бутил]-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин	731
749		344	4-1-[4,4-дифтор-1-(трифторметил)бут-3-ен-1-іл)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин	732

750		346	4-1-[4,4-дифтор-1-(трифторметил)бутил]-1Н-піразол-4-іл-7Н-піроло[2,3-д]піримідин	731
-----	---	-----	--	-----

\* Стадія 1 прикладу 731 була модифікована в такий спосіб:  $\text{Ph}_3\text{P}$  і  $\text{CF}_2\text{Br}_2$  об'єднували в ДМАС при  $0^\circ\text{C}$  і потім залишали нагріватися до кімнатної температури до завершення утворення іліду за даними РХМС. Розчин іліду потім повторно охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і додавали до розчину іліду альдегід і цинк і реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури.

Приклад 727: трифторацетатна сіль 4-[1-(1-циклопентилбут-3-ен-1-іл)-1Н-піразол-4-іл]-7Н-піроло[2,3-д]піримідину



·ТФОК

5 Стадія 1: (2Е)-3-циклопентилакрилова кислота

До розчину малінової кислоти (1,06 г, 10,2 ммоль) у піридині (1,25 мл) додавали піперидин (0,15 мл) і циклопентанкарбальдегід (1,00 г, 10,2 ммоль). Суміш нагрівали при  $40^\circ\text{C}$  протягом 2 годин з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш потім охолоджували на льодяній бані й додавали для підкислення 2N HCl. Продукт екстрагували простим ефіром. Ефірний екстракт промивали водн. HCl і насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи продукт (1,30 г, 77%), який використовували без додаткового очищення.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 57,06 (дд, 1H), 5,80 (дд, 1H), 2,70-2,54 (м, 1H), 1,93-1,32 (м, 8H). Мас-спектр (ES): 141 (M+H).

15 Стадія 2: метил (2Е)-3-циклопентилакрилат

До розчину (2Е)-3-циклопентилакрилової кислоти (1,3 г, 9,3 ммоль) у ДХМ (65 мл) при  $0^\circ\text{C}$  додавали по краплях оксалілхлорид (3,1 мл, 37 ммоль). Одержаний розчин перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 40 хвилин, потім при кімнатній температурі протягом 2 годин. Леткі компоненти упарювали, одержуючи (2Е)-3-циклопентилакрилоїлхлорид у вигляді безбарвної рідини. Частину даного (2Е)-3-циклопентилакрилоїлхлориду (0,75 г, 4,7 ммоль) розчиняли в метанолі (10 мл) і одержаний розчин перемішували протягом 2 годин. Розчинник упарювали, одержуючи продукт (700 мг, 96%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,94 (дд, 1H), 5,79 (дд, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,66-2,50 (м, 1H), 1,92-1,27 (м, 8H).

25 Стадія 3: метил 3-циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаноат

До розчину 4-(1Н-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідину (2,9 г, 9,2 ммоль) і метил (2Е)-3-циклопентилакрилату (1,70 г, 11,0 ммоль) в АСН (100 мл) додавали ДБУ (2,7 мл, 18 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 96 годин. АСН видаляли у вакуумі, і одержаний залишок розчиняли в етилацетаті. Даний розчин промивали 1,0N HCl, потім насиченим розчином солі, і потім сушили над сульфатом натрію, і розчинник видаляли у вакуумі. За допомогою колонкової флеш-хроматографії (елювання градієнтом 0-70% етилацетату в гексанах) одержували продукт (2,73 г, 63%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,84 (с, 1H), 8,28 (с, 2H), 7,39 (д, 1H), 6,81 (д, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,46 (дт, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,54 (т, 2H), 3,18 (дд, 1H), 2,89 (дд, 1H), 2,59-2,42 (м, 1H), 1,95-1,80 (м, 1H), 1,75-1,10 (м, 7H), 0,92 (т, 2H), -0,06 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 470 (M+H).

Стадія 4. 3-циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаналь

До розчину метил 3-циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаноату (0,501 г, 1,07 ммоль) у ТГФ (5,0 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  додавали по краплях 1,00 М розчин діізобутилалюмінійгідриду в ДХМ (2,35 мл). Реакційну суміш перемішували при поступовому нагріванні до  $-10^\circ\text{C}$  протягом 2 годин. При цій температурі

додавали додаткову порцію 1,0 М розчину діізобутилалюмінійгідриду в ДХМ (1,50 мл). Коли за даними рх/мас-спектрометрії було визначено, що реакція закінчилася, додавали насичений розчин тартрату K/Na, а потім простий ефір. Одержану суміш перемішували протягом двох годин при кімнатній температурі. Органічний шар відокремлювали, промивали водою й насиченим розчином солі, потім сушили над сульфатом натрію й розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи в'язке масло, яке використовували без додаткового очищення. Мас-спектр (ES): 442 (M+H).

До розчину оксалілхлориду (0,108 мл, 1,28 ммоль) у ДХМ (10,0 мл) при -78°C додавали ДМСО (151 мкл, 2,13 ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин додавали 3-циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропан-1-ол (471 мг, 1,07 ммоль) у ДХМ (3,00 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин при -78°C. Потім додавали ТЕА (594 мкл, 4,26 ммоль). Одержану суміш потім залишали нагріватися до кімнатної температури протягом 30 хвилин. Додавали воду, і шари розділяли. Органічний шар промивали послідовно 0,1N HCl, водою, насиченим розчином бікарбонату натрію й насиченим розчином солі, і потім сушили над сульфатом натрію й розчинник видаляли у вакуумі. За допомогою колонкової флеш-хроматографії (елювання градієнтом 0-60% етилацетату в гексанах) одержували продукт (384 мг, 82%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 9,73 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,71 (ушир.с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,47 (ушир.с, 1H), 6,88 (ушир.с, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,66-4,49 (м, 1H), 3,54 (т, 2H), 3,40 (ддд, 1H), 2,95 (ддд, 1H), 2,55-2,44 (м, 1H), 2,01-1,21 (м, 8H), 0,98 (т, 2H), 0,00 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 440 (M+H).

Стадія 5: 4-[1-(1-циклопентилбут-3-ен-1-іл)-1Н-піразол-4-іл]-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин

До 1,0 М розчину трет-бутоксиду калію в ТГФ (0,207 мл) у ТГФ (2,0 мл) при 0°C додавали бромід трифенілметилфосфонію (77,8 мг, 0,218 ммоль). Одержану суміш нагрівали до кімнатної температури й залишали перемішуватися протягом 30 хвилин. Додавали розчин 3-циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропанолу (0,100 г, 0,228 ммоль) у ТГФ (2,0 мл). Через 30 хвилин, суміш гасили шляхом додавання насиченого розчину хлориду амонію й потім продукт екстрагували простим ефіром. Ефірний екстракт сушили над сульфатом натрію й розчинник видаляли у вакуумі. За допомогою колонкової флеш-хроматографії (елювання градієнтом 0-40% етилацетату в гексанах) одержували продукт (40 мг, 44%).

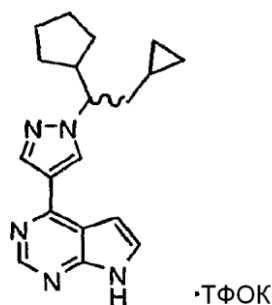
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,84 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,19 (ушир.с, 1H), 7,40 (с, 1H), 6,83 (ушир.с, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,60 (ддт, 1H), 5,01 (дкв., 1H), 4,97-4,93 (м, 1H), 3,99 (дт, 1H), 3,54 (т, 2H), 2,79-2,60 (м, 2H), 2,60-2,40 (м, 1H), 1,99-1,89 (м, 1H), 1,75-1,41 (м, 5H), 1,37-1,12 (м, 2H), 0,92 (т, 2H), -0,06 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 438 (M+H).

Стадія 6: трифторацетатна сіль 4-[1-(1-циклопентилбут-3-ен-1-іл)-1Н-піразол-4-іл]-7Н-піроло[2,3-d]піримідину

4-[1-(1-Циклопентилбут-3-ен-1-іл)-1Н-піразол-4-іл]-7-[2-(триметилсиліл)-етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин (13 мг, 0,030 ммоль) розчиняли в ДХМ (3 мл) і додавали ТФОК (0,5 мл). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в ТГФ (2 мл), і додавали 6N NaOH (1 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, і потім розподіляли між водою й етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом натрію й розчинник видаляли у вакуумі. Очищення методом препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії (колонка C18, елювання градієнтом H<sub>2</sub>O в ACN, що містить 0,1% ТФОК) давало продукт (10 мг, 80%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО): δ 12,73 (с, 1H), 8,88 (с, 2H), 8,43 (с, 1H), 7,79 (т, 1H), 7,19 (дд, 1H), 5,60 (ддт, 1H), 5,00-4,93 (м, 1H), 4,91-4,87 (м, 1H), 4,23 (дт, 1H), 2,76-2,59 (м, 2H), 2,47-2,34 (м, 1H), 1,92-1,82 (м, 1H), 1,68-1,22 (м, 6H), 1,21-1,09 (м, 1H). Мас-спектр (ES): 308 (M+H).

Приклад 729: трифторацетатна сіль 4-[1-(1-циклопентил-2-циклопропілетил)-1Н-піразол-4-іл]-7Н-піроло[2,3-d]піримідину



Стадія 1: трифторацетатна сіль 4-[1-(1-циклопентил-2-циклопропілетил)-1H-піразол-4-іл]-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину

Розчин 4-[1-(1-циклопентилбут-3-ен-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (одержаний у прикладі 727, стадія 5) (54,0 мг, 0,123 ммоль) у ДХМ (1 мл) додавали до свіжоприготованого ефірного розчину надлишку  $\text{CH}_2\text{N}_2$ , що витримується при  $0^\circ\text{C}$ . Додавали ацетат паладію (10,0 мг, 0,044 моль). Після витримування суміші протягом 2 годин, надлишок  $\text{CH}_2\text{N}_2$  гасили шляхом додавання оцтової кислоти. Розчин потім розбавляли додатково ДХМ, промивали послідовно насиченим розчином бікарбонату натрію, водою й насиченим розчином солі, і сушили над сульфатом натрію, і розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії (колонка C18, елювання градієнтом  $\text{H}_2\text{O}$  і  $\text{ACN}$ , що містить 0,1% ТФОК) давало продукт (13 мг, 18%).

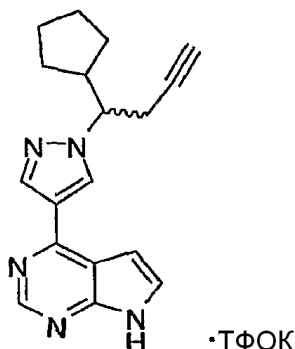
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 9,05 (с, 1H), 8,81 (д, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,59 (т, 1H), 7,03 (т, 1H), 5,76 (с, 2H), 4,10 (т, 1H), 3,59 (т, 2H), 2,57-2,36 (м, 1H), 2,15-2,00 (м, 1H), 2,00-1,83 (м, 1H), 1,79-1,40 (м, 6H), 1,37-1,09 (м, 2H), 0,97 (т, 2H), 0,55-0,26 (м, 3H), 0,07-0,15 (м, 11H). Мас-спектр (ES): 425 (M+H).

Стадія 2: трифторацетатна сіль 4-[1-(1-циклопентил-2-циклопропілетил)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідину

Трифторацетатну сіль 4-[1-(1-циклопентил-2-циклопропілетил)-1H-піразол-4-іл]-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (13 мг, 0,023 моль) перемішували при кімнатній температурі в розчині ДХМ (2 мл), що містить ТФОК (1,5 мл), протягом двох годин. Розчинник видаляли у вакуумі. Одержаний залишок повторно розчиняли в ТГФ (3 мл), і додавали 6N  $\text{NaOH}$  (2 мл). Після перемішування протягом однієї години, суміш розподіляли між водою й етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом натрію й розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії (колонка C18, елювання градієнтом  $\text{H}_2\text{O}$  в  $\text{ACN}$ , що містить 0,1% ТФОК) давало продукт (9 мг, 90%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -ДМСО): 12,75 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 4,19 (дт, 1H), 2,43-2,29 (м, 1H), 2,03-1,92 (м, 1H), 1,88-1,76 (м, 1H), 1,68-1,37 (м, 5H), 1,35-1,08 (м, 3H), 0,43-0,26 (м, 2H), 0,24-0,13 (м, 1H), 0,07-0,03 (м, 1H), 0,14-0,24 (м, 1H). Мас-спектр (ES): 322 (M+H).

Приклад 730: трифторацетатна сіль 4-[1-(1-циклопентилбут-3-ин-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідину



Стадія 1: 4-[1-(1-Циклопентилбут-3-ин-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин

До суміші карбонату калію (38,4 мг, 0,278 ммоль) у метанолі (2,0 мл) при  $0^\circ\text{C}$  додавали розчин 3-циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаналю (одержаний, як у прикладі 727, стадія 4) (61,0 мг, 0,139 ммоль) у метанолі (1,0 мл), з наступним додаванням розчину диметил (1-діазо-2-оксипропіл)фосфонату

(40,0 мг, 0,208 ммоль) у метанолі (1,0 мл). Суміш повільно нагрівали до температури навколишнього середовища й перемішували протягом 16 годин. Суміш потім розбавляли водою й екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали водою, насиченим розчином хлориду амонію, і потім сушили над сульфатом натрію й розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи продукт, який використовували без додаткового очищення (52 мг, 86%).

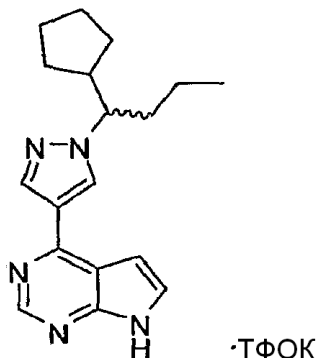
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,85 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,41 (д, 1H), 6,84 (д, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,14 (ддд, 1H), 3,53 (т, 2H), 2,90 (ддд, 1H), 2,79 (ддд, 1H), 2,66-2,49 (м, 1H), 1,98 (т, 1H), 2,00-1,88 (м, 1H), 1,78-1,44 (м, 5H), 1,39-1,11 (м, 2H), 0,92 (т, 2H), -0,06 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 436 (M+H).

Стадія 2: трифторацетатна сіль 4-[1-(1-циклопентилбут-3-ин-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідину

Розчин 4-[1-(1-циклопентилбут-3-ин-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (52 мг, 0,12 ммоль) у ДХМ (3 мл) і ТФОК (1 мл) перемішували протягом 2 годин. Розчинники видаляли у вакуумі. Одержаний залишок розчиняли в ТГФ (3 мл) і додавали 6N NaOH (2 мл). Після перемішування протягом 1 години, суміш розподіляли між водою й етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом натрію й розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії (колонка C18, елювання градієнтом H<sub>2</sub>O в ACN, що містить 0,1% ТФОК) давало продукт (30 мг, 60%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 12,72 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 4,34 (дт, 1H), 2,97-2,69 (м, 3H), 2,50-2,32 (м, 1H), 1,93-1,77 (м, 1H), 1,70-1,09 (м, 7H). Мас-спектр (ES): 306 (M+H).

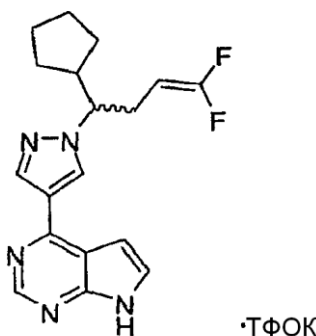
Приклад 731: трифторацетатна сіль 4-[1-(1-циклопентилбутил)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідину



Трифторацетатну сіль 4-[1-(1-циклопентилбут-3-ин-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідину (одержаний у прикладі 729) (20 мг, 0,048 ммоль) розчиняли в метанолі (2 мл) і додавали каталітичну кількість 5% Pd-C. Суміш перемішували при одній атмосфері водню з наявного балона. Через 2 години суміш фільтрували й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії (колонка C18, елювання градієнтом H<sub>2</sub>O і CAN, що містить 0,1% ТФОК), одержуючи продукт (14 мг, 69%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 12,73 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,79 (т, 1H), 7,20 (д, 1H), 4,11 (дт, 1H), 2,43-2,26 (м, 1H), 2,02-1,70 (м, 3H), 1,68-1,35 (м, 4H), 1,33-0,89 (м, 5H), 0,83 (т, 3H). Мас-спектр (ES): 310 (M+H).

Приклад 732: трифторацетатна сіль 4-[1-(1-циклопентил-4,4-дифторбут-3-ен-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідину



Стадія 1: 4-[1-(1-циклопентил-4,4-дифторбут-3-ен-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-7-[2-

(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин

До розчину 3-циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаналю (одержаний, як у прикладі 727, стадія 4) (181 мг, 0,41 ммоль) в N,N-диметилацетаміді (3,6 мл) додавали трифенілфосфін (294 мг, 1,12 ммоль), а потім

дибромдифторметан (235 мг, 1,12 ммоль). Потім додавали у вигляді однієї порції цинк Rieke® (1,8 мл суспензії 2,5 г в 50 мл ТГФ). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4,5 години. Суміш фільтрували через діатомову землю. Фільтрат розподіляли між простим ефіром і водою. Ефірний шар промивали водою й насиченим розчином солі, потім сушили над сульфатом натрію, і розчинник видаляли у вакуумі. За допомогою колонкової

флеш-хроматографії (елювання градієнтом 0-30% етилацетату в гексанах) одержували продукт (104 мг, 53%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,91 (с, 1H), 8,51 (ушир.с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,51 (д, 1H), 6,93 (д, 1H), 5,74 (с, 2H), 4,05 (ддд, 1H), 4,04-3,96 (м, 1H), 3,60 (т, 2H), 2,78-2,62 (м, 2H), 2,58-2,45 (м, 1H), 2,07-0,87 (м, 10H), 0,00 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 474 (M+H).

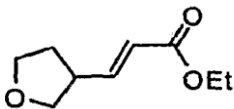
Стадія 2: трифторацетатна сіль 4-[1-(1-циклопентил-4,4-дифторбут-ен-1-іл)-1Н-піразол-4-іл]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідину

Розчин 4-[1-(1-циклопентил-4,4-дифторбут-ен-1-іл)-1Н-піразол-4-іл]-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідину (41 мг, 0,086 ммоль) у ДХМ (3 мл) і ТФОК (1,5 мл) перемішували протягом двох годин при кімнатній температурі. Розчин потім концентрували у вакуумі. Одержаний залишок повторно розчиняли в ТГФ (3 мл), і додавали 6N NaOH (2 мл). Після перемішування протягом 1 години суміш розподіляли між водою й етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом натрію й розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії (колонка C18, елювання градієнтом H<sub>2</sub>O в ACN, що містить 0,1% ТФОК) давало цільовий продукт (39 мг, 98%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 12,72 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,80 (т, 1H), 7,18 (д, 1H), 4,32 (ддт, 1H), 4,20 (дт, 1H), 2,72-2,37 (м, 3H), 1,95-1,81 (м, 1H), 1,69-1,06 (м, 7H). Мас-спектр (ES): 344 (M+H).

Коли сполучені акцептори, такі як використані в прикладі 737, стадія 3, були комерційно не доступними, такі сполуки одержували відповідно до методики, наведеної нижче для етил (2E)-3-(тетрагідрофуран-3-іл)акрилату (для одержання за прикладом 733).

Одержання етил (2E)-3-(тетрагідрофуран-3-іл)акрилату



Стадія А: тетрагідрофуран-3-карбальдегід

До розчину періодинану Десса-Мартіна (3,37 г, 7,95 ммоль) у ДХМ (20 мл) додавали тетрагідрофуран-3-ілметанол (0,701 мл, 7,23 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин, і розчинник потім видаляли у вакуумі. За допомогою колонкової флеш-хроматографії (з використанням ДХМ як елюенту) одержували продукт у вигляді прозорого масла, яке використовували без додаткового очищення.

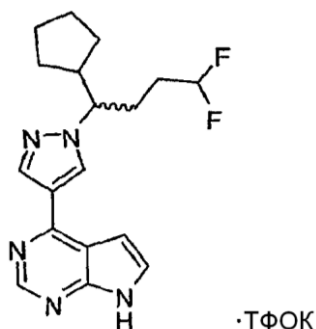
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,65 (д, 1H), 4,12-4,07 (м, 1H), 3,92-3,85 (м, 2H), 3,80-3,73 (м, 1H), 3,10-3,02 (м, 1H), 2,26-2,10 (м, 2H).

Стадія В: етил (2E)-3-(тетрагідрофуран-3-іл)акрилат

При 0°C до суміші гідриду натрію (60% у мінеральному маслі) (382 мг, 9,40 ммоль) у ДМФ (15,0 мл) (також можна використовувати ТГФ) додавали по краплях триетилфосфонацетат (1,72 мл, 8,68 ммоль). Одержану суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 30 хвилин, потім повторно охолоджували до 0°C, і в цей момент додавали по краплях розчин тетрагідрофуран-3-карбальдегіду (724 мг, 7,23 ммоль) у ДМФ (4,0 мл). Одержану суміш перемішували при цій температурі протягом 1,5 години, у цей момент суміш розбавляли водою й продукт екстрагували простим ефіром. Об'єднані екстракти промивали водою й насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію й розчинник видаляли у вакуумі. За допомогою колонкової флеш-хроматографії (елювання градієнтом 0-40% етилацетату в гексанах) одержували продукт (640 мг, 52%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,87 (дд, 1H), 5,86 (дд, 1H), 3,96-3,88 (м, 2H), 3,81 (дд, 1H), 3,53 (дд, 1H), 3,04-2,93 (м, 1H), 2,20-2,10 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,79 (дкв., 1H).

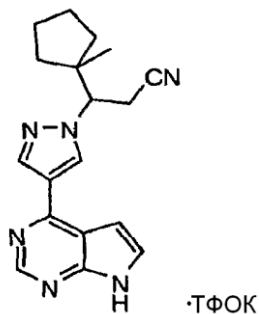
Приклад 736: трифторацетатна сіль 4-[1-(1-циклопентил-4,4-дифторбутил)-1Н-піразол-4-іл]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідину



Трифторацетатну сіль 4-[1-(1-циклопентил-4,4-дифторбут-3-ен-1-іл)-1Н-піразол-4-іл]-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідину (одержана, як у прикладі 731) (20,0 мг, 0,041 ммоль) розчиняли в метанолі (3 мл), і додавали каталітичну кількість 5% Pd-C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, в атмосфері водню, забезпечуваній наявним балоном. Суміш фільтрували й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії (колонка C18, елюювання градієнтом H<sub>2</sub>O в ACN, що містить 0,1% ТФОК), одержуючи продукт (4 мг, 21%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО): δ 12,74 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,80 (т, 1H), 7,20 (дд, 1H), 6,05 (тт, 1H), 4,17 (дт, 1H), 2,47-2,34 (м, 1H), 2,14-1,08 (м, 12H). Мас-спектр (ES): 346 (M+H).

Приклад 737: трифторацетатна сіль 3-(1-метилциклопентил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу



Стадія 1: 1-метилциклопентанкарбальдегід

До розчину циклопентанкарбальдегіду (1,00 мл, 9,36 ммоль) у ДХМ (47 мл) при 0°C додавали твердий трет-бутоксид калію (1,44 г, 12,2 ммоль) у вигляді однієї порції з наступним додаванням метилйодиду (1,7 мл, 28 ммоль) у вигляді однієї порції. Через 30 хвилин при 0°C, реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури й перемішували при цій температурі протягом 16 годин. Суміш виливали в насичений розчин солі, і шари розділяли. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, декантували й концентрували, й використовували на стадії 2 без додаткового очищення.

Стадія 2: (2Z)- і (2E)-3-(1-метилциклопентил)акрилонітрил

До 1,0 М розчину трет-бутоксиду калію в ТГФ (9,36 мл) при 0°C додавали по краплях розчин діетилціанометилфосфонату (1,59 мл, 9,81 ммоль) у ТГФ (10 мл). Охолоджувальну баню забирали й реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури з наступним повторним охолодженням до 0°C, і в цей момент додавали по краплях розчин 1-метилциклопентанкарбальдегіду (1,0 г, одержаний на стадії 1) у ТГФ (2 мл). Баню забирали й реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин. До суміші додавали воду й етиловий ефір. Водний шар додатково екстрагували етиловим ефіром. Об'єднані екстракти промивали насиченим водним розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й адсорбували на силікагелі у вакуумі. За допомогою колонкової флеш-хроматографії (елюювання градієнтом 0-10% етилацетату в гексанах) одержували продукт у вигляді суміші з гексанами, цей продукт використовували без додаткового очищення на стадії 3.

Стадія 3: трифторацетатна сіль 3-(1-метилциклопентил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу

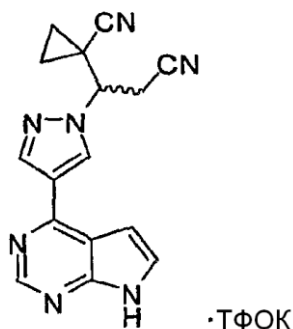
До суміші 4-(1Н-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідину (0,134 г, 0,426 ммоль) в ACN (3 мл) додавали суміш (2Z)- і (2E)-3-(1-метилциклопентил)акрилонітрилу (0,12 г, 0,9 ммоль) з наступним додаванням ДБУ (0,13 мл, 0,90 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом 6 годин. ACN видаляли у вакуумі. Додавали етилацетат, а потім 0,1N HCl. Водний шар екстрагували трьома порціями

етилацетату. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й розчинник упарювали. У неочищеній речовині видаляли захисну групу шляхом перемішування із ТФОК (2 мл) у ДХМ (8 мл) протягом 2 годин. Розчинник і ТФОК видаляли у вакуумі. ТГФ (8 мл) використовували для розчинення залишку й

5 додавали 6,0 М гідроксид натрію у воді (8 мл). Реакційну суміш перемішували в цій основній суміші протягом 2 годин. Етилацетат використовували для екстракції продукту. Об'єднані екстракти сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії (колонка C18, елювання градієнтом  $\text{H}_2\text{O}$  в ACN, що містить 0,1% ТФОК) давало продукт (44 мг, 24%).

10  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -ДМСО):  $\delta$  12,71 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 4,72 (дд, 1H), 3,47 (дд, 1H), 3,21 (дд, 1H), 1,74-1,51 (м, 6H), 1,44-1,32 (м, 1H), 1,09-1,00 (м, 1H), 0,97 (с, 3H). Мас-спектр (ES): 321 (M+H).

Приклад 739: трифторацетатна сіль 1-2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етилциклопропанкарбонітрилу



15 Стадія 1: 1-(гідроксиметил)циклопропанкарбонітрил

Етил 1-ціаноциклопропанкарбоксилат (801 мг, 5,76 ммоль) в ТГФ (12,0 мл) обробляли тетрагідроборатом літію (251 мг, 11,5 ммоль). Розчин нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 1,5 години. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш гасили водою й екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували, одержуючи прозоре масло, яке використовували без

20 додаткового очищення на наступній стадії (482 мг, 86%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,61 (с, 2H), 1,27 (дд, 2H), 0,98 (дд, 2H).

Стадія 2: 1-формілциклопропанкарбонітрил

25 Періодинан Десса-Мартіна (1,11 г, 2,62 ммоль) розчиняли в ДХМ (12 мл) і додавали 1-(гідроксиметил)циклопропанкарбонітрил (231 мг, 2,38 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом однієї години. Суміш потім очищали колонковою флеш-хроматографією (елювання градієнтом 0-80% етилацетату в гексанах), одержуючи продукт (106 мг, 46%).

30  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,35 (с, 1H), 1,79-1,74 (м, 4H).

Стадія 3: 1-[(E)-2-ціановініл]циклопропанкарбонітрил

До 1,0 М розчину трет-бутоксиду калію в ТГФ (1,12 мл) при  $0^\circ\text{C}$  додавали повільно по краплях розчин діетилціанометилфосфонату (210 мг, 1,2 ммоль) у ТГФ (2 мл). Охолоджувальну баню забирали й реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища. Розчин потім повторно охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і додавали по краплях розчин 1-формілциклопропанкарбонітрилу (101 мг, 1,06 ммоль) у ТГФ (1,0 мл). Охолоджувальну баню забирали й реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при температурі навколишнього середовища. Суміш потім розбавляли простим ефіром і водою, ефірний розчин відокремлювали, промивали насиченим водним розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й розчинник видаляли у вакуумі. За допомогою колонкової флеш-хроматографії (елювання градієнтом 0-60% етилового ефіру в гексанах) одержували продукт (24 мг, 19%).

40  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,94 (д, 1H), 5,82 (д, 1H), 1,80 (дд, 2H), 1,39 (дд, 2H).

Стадія 4: 1-2-ціано-1-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етилциклопропанкарбонітрил

45 До розчину 4-(1H-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (61,4 мг, 0,195 ммоль) і 1-[(E)-2-ціановініл]циклопропанкарбонітрилу (23 мг, 0,19 ммоль) в ACN (2 мл) додавали ДБУ (58 мкл, 0,39 ммоль) і одержану суміш перемішували протягом 16 годин. ACN упарювали і залишок розчиняли в етилацетаті. Даний розчин промивали 1,0N HCl, водою й насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, і розчинник видаляли у вакуумі. За допомогою колонкової флеш-хроматографії (елювання градієнтом 0-80% етилацетату в

50



гексанах) одержували продукт (49 мг, 58%).

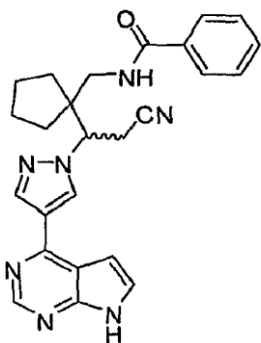
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,85 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 5,68 (с, 2H), 3,54 (дд, 1H), 3,51 (дд, 1H), 3,36 (дд, 1H), 1,62 (ддд, 1H), 1,45 (ддд, 1H), 1,34 (ддд, 1H), 1,25 (ддд, 1H), 0,92 (т, 2H), -0,06 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 434 (M+H).

5 Стадія 5: трифторацетатна сіль 1-2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етилциклопропанкарбонітрил

1-2-Ціано-1-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етилциклопропанкарбонітрил (48 мг, 0,11 ммоль) перемішували в суміші ДХМ (3 мл) і ТФОК (2 мл) протягом 3 годин. Розчинники видаляли у вакуумі й залишок повторно розчиняли в ТГФ (3 мл). Додавали 6N NaOH (2 мл) і одержану суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин. Неочищену реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою. Шари розділяли й органічний шар сушили над сульфатом натрію й розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії (колонка C18, елювання градієнтом H<sub>2</sub>O в ACN, що містить 0,1% ТФОК) давало продукт (20 мг, 43%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): 12,74 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,83 (т, 1H), 7,17 (дд, 1H), 4,55 (дд, 1H), 3,66 (дд, 1H), 3,54 (дд, 1H), 1,55-1,30 (м, 4H). Мас-спектр (ES): 304 (M+H).

20 Приклад 740: N-[(1-2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етилциклопентил)метил]бензамід



Стадія 1: метил 1-ціаноциклопентанкарбоксилат

25 До розчину метилового ефіру ціанооцтової кислоти (2,66 мл, 30,3 ммоль) і 1,4-дибромбутану (3,62 мл, 30,3 ммоль) в ацетоні (50 мл) додавали карбонат калію (8,37 г, 60,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували через діатомову землю й концентрували. Одержаний залишок розподіляли між простим ефіром і насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl, і водний шар екстрагували двома додатковими порціями ефіру. Об'єднані ефірні екстракти промивали насиченим водним розчином солі, і сушили над сульфатом натрію, потім фільтрували й розчинник видаляли у вакуумі. За допомогою колонкової флеш-хроматографії (елювання градієнтом 0-30% етилацетату в гексанах) одержували продукт (2,92 г, 63%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 3,82 (с, 3H), 2,30-2,21 (м, 4H), 1,93-1,82 (м, 4H).

Стадія 2: метил 1-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]метилциклопентанкарбоксилат

35 До розчину метил 1-ціаноциклопентанкарбоксилату (1,26 г, 8,22 ммоль) у метанолі (100 мл) додавали дихлорид кобальту (2,1 г, 16,0 ммоль). Пурпурну суміш охолоджували на льодяній бані. Порціями з обережністю (екзотермічна реакція) додавали тетрагідроборат натрію (3,11 г, 82,2 ммоль), одержуючи чорну суміш. Після завершення додавання, охолодження знімали й реакційну суміш перемішували протягом 40 хвилин в атмосфері азоту й реакцію гасили шляхом обережного додавання 1N HCl (700 мл). Метанол видаляли у вакуумі, і розчин потім підлговували (pH ~ 9) шляхом додавання концентрованого NH<sub>4</sub>OH (водний). Суміш екстрагували ДХМ (6 разів), і об'єднані екстракти в ДХМ сушили над сульфатом натрію й концентрували, одержуючи неочищений продукт у вигляді ясно-жовтого масла. До цього неочищеного аміну в ДХМ (50 мл) додавали ди-трет-бутилкарбонат (1,31 г, 6,01 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою й екстрагували етилацетатом три рази. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і розчинник видаляли у вакуумі. Неочищений залишок очищали колонковою флеш-хроматографією, одержуючи цільовий продукт (1,5 г, 71%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,03 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,26 (д, 2H), 2,02-1,33 (м, 17H).

Стадія 3: трет-бутил [1-(гідроксиметил)циклопентил]метилкарбамат

50 До розчину метил 1-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]метилциклопентанкарбо-ксилату (1,50 г,

5,83 ммоль) у ТГФ (25,0 мл) при -78°C додавали по краплях 1,0 М розчин діізобутилалюмінійгідриду в ДХМ (17,5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при повільному нагріванні до -10°C. Додавали насичений розчин тартрату K/Na з наступним додаванням простого ефіру. Цю суміш перемішували протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища й органічний шар відокремлювали й промивали водою й насиченим розчином солі. Органічний шар потім сушили над сульфатом натрію, і розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи продукт (1,03 г, 77%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,90 (ушир.с, 1H), 3,27 (с, 2H), 3,06 (д, 2H), 1,5-1,17 (м, 8H), 1,44 (с, 9H).

Стадія 4: трет-бутил [(1-формілциклопентил)метил]карбамат

До розчину оксалілхлориду (456 мкл, 5,38 ммоль) у ДХМ (30,0 мл) при -78°C додавали ДМСО (637 мкл, 8,97 ммоль) і одержану суміш перемішували протягом 5 хвилин. Додавали трет-бутил [1-(гідроксиметил)циклопентил]метилкарбамат (1,03 г, 4,48 ммоль) у ДХМ (10,0 мл) і одержану суміш перемішували протягом 30 хвилин при -78°C. Додавали ТЕА (2,50 мл, 17,9 ммоль) і одержану суміш залишали нагріватися до температури навколишнього середовища протягом 30 хвилин. Додавали воду. Органічну фазу промивали послідовно 0,1N HCl, водою, насиченим розчином бікарбонату натрію й насиченим розчином солі, і потім сушили над сульфатом натрію й розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи продукт (957 мг, 94%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,39 (с, 1H), 4,94 (ушир.с, 1H), 3,25 (д, 2H), 1,89-1,46 (м, 8H), 1,41 (с, 9H).

Стадія 5: трет-бутил (1-[(E)-2-ціановініл]циклопентилметил)карбамат і трет-бутил (1-[(Z)-2-ціановініл]циклопентилметил)карбамат

До 1,0 М розчину трет-бутоксиду калію в ТГФ (4,4 мл) при 0°C додавали по краплях розчин діетилціанометилфосфонату (820 мг, 4,6 ммоль) у ТГФ (6,0 мл). Охолоджувальну баню забирали й реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища. Суміш потім повторно охолоджували до 0°C і додавали по краплях розчин трет-бутил [(1-формілциклопентил)метил]карбамату (952 мг, 4,19 ммоль) у ТГФ (4,0 мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до температури навколишнього середовища й суміш, що нагрілася, перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш потім розбавляли простим ефіром і водою. Органічний шар відокремлювали й промивали послідовно водою й насиченим розчином солі, потім сушили над сульфатом натрію, потім фільтрували, і розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи продукт (1,05 г, 99%) у вигляді суміші (E)- і (Z)-ізомерів.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,71 (д, 1H, E), 6,46 (д, 1H, Z), 5,36 (д, 1H, E), 5,36 (д, 1H, E), 4,70 (ушир.с, 1H, Z), 4,51 (ушир.с, 1H, E), 3,25 (д, 2H, Z), 3,18 (д, 2H, E), 1,88-1,48 (м, 8H (E) і 8H (Z)), 1,43 (с, 9H (E) і 9H (Z)). Мас-спектр (ES): 151 (M+H-Boc).

Стадія 6: трет-бутил [(1-2-ціано-1-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етилциклопентил)метил]карбамат

До розчину 4-(1H-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (355 мг, 1,12 ммоль) і трет-бутил (1-[(E)-2-ціановініл]циклопентилметил)карбамату й трет-бутил (1-[(Z)-2-ціановініл]циклопентилметил)карбамату у вигляді суміші ізомерів (329 мг, 1,31 ммоль) в ACN (10 мл) додавали ДБУ (0,168 мл, 1,12 ммоль). Одержану суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин з наступним нагріванням при 60°C протягом 2,5 години. ACN видаляли у вакуумі й одержаний залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (елювання 0-55% етилацетату в гексанах), одержуючи продукт (350 мг, 55%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,85 (с, 1H), 8,37 (ушир.с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,41 (д, 1H), 6,82 (д, 1H), 5,68 (с, 2H), 5,37 (ушир.с, 1H), 4,52 (дд, 1H), 3,54 (т, 2H), 3,40 (дд, 1H), 3,23 (дд, 1H), 3,08 (д, 1H), 2,90 (дд, 1H), 1,84-1,47 (м, 8H), 1,45 (с, 9H), 0,92 (т, 2H), -0,06 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 566 (M+H).

Стадія 7: N-[(1-2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етилциклопентил)метил]бензамід

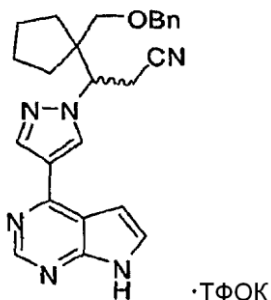
Розчин трет-бутил [(1-2-ціано-1-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етилциклопентил)метил]карбамату (175 мг, 0,309 ммоль) у ДХМ (5 мл) і ТФОК (5 мл) перемішували протягом 3 годин і розчинники потім видаляли у вакуумі. Одержаний залишок перемішували в суміші ТГФ (3 мл) і 6N NaOH (3 мл) протягом 3 годин. ТГФ видаляли у вакуумі і додавали воду (10 мл). Суміш екстрагували декількома порціями ДХМ, що містить 15% ізопропанолу. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію й розчинники видаляли у вакуумі, одержуючи продукт, який використовували без додаткового очищення. Мас-спектр (ES): 336 (M+H).

До розчину 3-[1-(амінометил)циклопентил]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-

1-іл]пропаннітрилу (31 мг, 0,060 ммоль) і бензоїлхлориду (7,0 мкл, 0,060 моль) у ДХМ (1,0 мл) додавали ТЕА (17 мкл, 0,12 ммоль). Через 15 хвилин розчинник видаляли у вакуумі, і суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії (колонка C18, первісне елюювання градієнтом  $H_2O$  в ACN, що містить 0,1% ТФОК, з наступним хроматографічним очищенням, елюювання градієнтом  $H_2O$  в ACN, що містить 0,15%  $NH_4OH$ ), одержуючи продукт (7 мг, 27%).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -ДМСО): 12,12 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,92-7,87 (м, 2H), 7,60 (д, 1H), 7,59-7,48 (м, 3H), 7,02 (д, 1H), 4,83 (дд, 1H), 3,52-3,45 (м, 2H), 3,42 (дд, 1H), 3,27 (дд, 1H), 2,06-1,95 (м, 1H), 1,68-1,12 (м, 7H). Мас-спектр (ES): 440 (M+H).

Приклад 741: трифторацетатна сіль 3-1-[(бензилокси)метил]-циклопентил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу



Стадія 1: 1-(гідроксиметил)циклопентанкарбонітрил

Суміш метил 1-ціаноциклопентанкарбоксилату (одержаний у прикладі 740, стадія 1) (500 мг, 3,0 ммоль) у ТГФ (7 мл) обробляли тетрагідроборатом літію (100 мг, 6,0 ммоль). Одержаний розчин нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 3 годин, потім перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. Суміш гасили додаванням води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти сушили над  $Na_2SO_4$ , потім фільтрували й розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи продукт (387 мг, 95%).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  3,62 (с, 2H), 2,39-1,60 (м, 8H).

Стадія 2: 1-[(бензилокси)метил]циклопентанкарбонітрил

До розчину 1-(гідроксиметил)циклопентанкарбонітрилу (0,30 г, 2,0 ммоль) у ДМФ (4 мл) додавали гідрид натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі, 0,101 г, 2,52 моль). Одержану суміш перемішували протягом 20 хвилин, з наступним додаванням бензилброміду (0,28 мл, 2,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 64 годин. Додатково додавали гідрид натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі, 0,060 г, 1,5 ммоль) і бензилбромід (0,18 мл, 1,5 ммоль) і реакційну суміш перемішували додатково протягом 30 хвилин. Потім до суміші додавали воду, потім насичений розчин солі, і водний шар екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували й сушили над сульфатом натрію, і розчинник потім видаляли у вакуумі. До одержаного залишку додавали воду. Продукт виділяли екстракцією діетиловим ефіром. Ефірні екстракти сушили над сульфатом натрію і розчинник упарювали. За допомогою колонкової флеш-хроматографії (елюювання градієнтом 0-30% етилацетату в гексанах) одержували продукт (330 мг, 64%).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,40-7,27 (м, 5H), 4,62 (с, 2H), 3,44 (с, 2H), 2,18-2,03 (м, 2H), 1,90-1,62 (м, 6H).

Стадія 3: 1-[(бензилокси)метил]циклопентанкарбальдегід

До суміші, що містить 1-[(бензилокси)метил]циклопентанкарбонітрил (0,16 г, 0,75 ммоль) у толуолі (5 мл) при 0°C додавали 1,0 М діізобутилалюмінійгідрид у гексанах (0,8 мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1,5 години, за цей час вихідний нітрил витратився. Реакційну суміш охолоджували до -78°C і гасили шляхом додавання метанолу. Суміш нагрівали до температури навколишнього середовища й додавали 3N HCl. Після перемішування протягом 45 хвилин додавали твердий NaCl, і суміш екстрагували трьома порціями етилацетату. Об'єднані екстракти сушили ( $Na_2SO_4$ ) і фільтрували, і розчинник видаляли у вакуумі. За допомогою колонкової флеш-хроматографії одержаного залишку (елюювання градієнтом 0-30% етилацетату в гексанах) одержували продукт (20 мг, 12%).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,60 (с, 1H), 7,38-7,26 (м, 5H), 4,52 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,00-1,89 (м, 2H), 1,66-1,46 (м, 6H).

Стадія 4: (2E)- і (2Z)-3-1-[(Бензилокси)метил]циклопентилакрілонітрил

До перемішаного розчину діетилціанометилфосфонату (18 мкл, 0,11 ммоль) у ТГФ (1 мл) додавали 1,0 M трет-бутоксид калію в ТГФ (0,10 мл). Одержану суміш перемішували 30 хвилин,

після чого додавали розчин 1-[(бензилокси)метил]циклопентанкарбальдегіду (0,020 г, 0,092 ммоль) у ТГФ (1 мл). Одержану суміш перемішували протягом 16 годин. Потім додавали воду до реакційної суміші й одержану суміш екстрагували трьома порціями етилового ефіру. Об'єднані екстракти промивали насиченим водним розчином солі, потім сушили над сульфатом натрію, декантували з сульфату натрію, і розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи продукт, який використовували без додаткового очищення на наступній стадії сполученого приєднання.

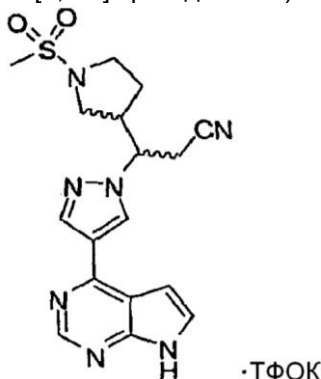
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,37-7,27 (м, 5H), 6,80 (д, 1H (E)), 6,59 (д, 1H (Z)), 5,34 (д, 1H (E)), 5,33 (д, 1H (Z)), 4,53 (с, 2H (Z)), 4,50 (с, 2H (E)), 3,45 (с, 2H (Z)), 3,31 (с, 2H (E)), 1,80-1,55 (м, 8H). Мас-спектр (ES): 242 (M+H).

Стадія 5: трифторацетатна сіль 3-1-[(бензилокси)метил]циклопентил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу

До суміші (2E)- і (2Z)-3-1-[(бензилокси)метил]циклопентилакрилонітрилу (одержаний на стадії 4) і 4-(1H-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (0,037 г, 0,12 ммоль) в ACN (1,5 мл) додавали ДБУ (18 мкл, 0,12 ммоль). Одержану суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин, і потім нагрівали при 60°C протягом 28 годин. Реакційну суміш розбавляли діетиловим ефіром і 0,1N HCl. Шари розділяли й водний шар екстрагували етилацетатом. Етилацетатний екстракт промивали насиченим водним розчином солі, сушили над сульфатом натрію, декантували й розчинник видаляли у вакуумі. Одержаний залишок розчиняли в ДХМ (3 мл) і ТФОК (0,75 мл), і даний розчин перемішували протягом 3 годин. Розчинники видаляли у вакуумі і одержаний залишок розчиняли в ТГФ (5 мл) і 6,0 M гідроксиді натрію у воді (3 мл) і перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш екстрагували трьома порціями етилацетату. Об'єднані екстракти промивали насиченим водним розчином солі, сушили над сульфатом натрію, декантували й розчинник видаляли у вакуумі. Неочищену суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії (колонка C18, елювання градієнтом H<sub>2</sub>O в ACN, що містить 0,1% ТФОК) і ліофілізували, одержуючи цільовий продукт (10 мг, 20% по двох стадіях).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 12,71 (ушир.с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,38-7,23 (м, 5H), 7,19-7,16 (м, 1H), 4,92 (дд, 1H), 4,50 (д, 1H), 4,44 (д, 1H), 3,49 (дд, 1H), 3,35 (д, 1H), 3,23 (дд, 1H), 3,05 (д, 1H), 1,92-1,82 (м, 1H), 1,66-1,27 (м, 7H). Мас-спектр (ES): 427 (M+H).

Приклад 742: трифторацетатна сіль 3-[1-(метилсульфоніл)піролідин-3-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу



Стадія 1: бензил 3-(гідроксиметил)піролідин-1-карбоксилат

До розчину 1-[(бензилокси)карбоніл]піролідин-3-карбонової кислоти (1,0 г, 4,0 ммоль) у ТГФ (37 мл) при 0°C додавали по краплях розчин 1,0 M борану в ТГФ (16,4 мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури й перемішували протягом 16 годин. Суміш охолоджували до 0°C і додавали 10% HCl (50 мл). Після додавання суміш екстрагували ДХМ, і екстракт промивали послідовно насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і насиченим розчином солі, потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували й розчинник видаляли у вакуумі. Продукт використовували без додаткового очищення на наступній стадії окислювання.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,39-7,26 (м, 5H), 5,11 (с, 2H), 3,61-3,31 (м, 5H), 3,18 (дт, 1H), 2,75 (ушир.с, 0,45H), 2,59 (ушир.с, 0,45H), 2,49-2,31 (м, 1H), 2,19 (ушир.с, 0,1H), 2,05-1,89 (м, 1H), 1,77-1,58 (м, 1H). Мас-спектр (ES): 236 (M+H).

Стадія 2: бензил 3-формілпіролідин-1-карбоксилат

DMCO (597 мкл, 8,42 ммоль) додавали до розчину оксалілхлориду (427 мкл, 5,05 ммоль) у ДХМ (25 мл) при -78°C. Через 5 хвилин додавали бензил 3-(гідроксиметил)піролідин-1-карбоксилат (одержаний на стадії 1). Реакцію продовжували протягом 30 хвилин при -78°C. Потім додавали TEA (2,3 мл, 17 ммоль). Одержану суміш потім залишали нагріватися до

кімнатної температури протягом 30 хвилин. Потім додавали воду. Шари розділяли й органічну фазу промивали послідовно 0,1N HCl, водою, насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і насиченим розчином солі. Органічну фазу потім сушили над сульфатом натрію й розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи продукт (0,82 г, 88% по двох стадіях).

5 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,68 (д, 1H), 7,38-7,28 (м, 5H), 5,13 (с, 2H), 3,79 (дд, 1H), 3,65-3,35 (м, 3H), 3,11-2,99 (м, 1H), 2,32-2,04 (м, 2H).

Стадія 3: бензил 3-[(E)-2-ціановініл]піролідін-1-карбоксилат і бензил 3-[(Z)-2-ціановініл]піролідін-1-карбоксилат

10 До 1,0 M розчину трет-бутоксиду калію в ТГФ (4,40 мл) при 0°C додавали по краплях розчин діетилціанометилфосфонату (820 мг, 4,6 ммоль) у ТГФ (6,0 мл). Охолоджувальну баню забирали й реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 15 хвилин. Суміш охолоджували до 0°C і додавали по краплях розчин бензил 3-формілпіролідін-1-карбоксилату (0,82 г, 2,3 ммоль) у ТГФ (4,00 мл). Охолодження припиняли й реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при температурі навколишнього середовища. Суміш розбавляли простим ефіром і водою, шари розділяли й органічний шар промивали водою, потім насиченим розчином солі й потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували й розчинник видаляли у вакуумі. Одержаний залишок очищали колонковою флеш-хроматографією (елювання градієнтом 0-35% етилацетату в гексанах), одержуючи продукт у вигляді суміші E- і Z-ізомерів (246 мг, 42%).

20 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,41-7,27 (м, 5H), 6,70-6,58 (м, 0,3H (E)), 6,38 (дт, 0,7H (Z)), 5,50-5,30 (м, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,79-3,11 (м, 5H), 2,27-2,06 (м, 1H), 1,90-1,70 (м, 1H). Мас-спектр (ES): 279 (M+Na).

Стадія 4: бензил 3-2-ціано-1-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етилпіролідін-1-карбоксилат

25 До суміші бензил 3-[(E)-2-ціановініл]піролідін-1-карбоксилату й бензил 3-[(Z)-2-ціановініл]піролідін-1-карбоксилату (241 мг, 0,940 ммоль) і ДБУ (234 мкл, 1,57 ммоль) в ACN (13 мл) додавали 4-(1H-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин (250 мг, 0,78 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин. Розчинник видаляли у вакуумі. Одержаний залишок розчиняли в етилацетаті, і органічний шар промивали послідовно 1N HCl, водою, насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і насиченим розчином солі. Промитий розчин сушили над сульфатом натрію й розчинник видаляли у вакуумі. Очищення за допомогою колонкової флеш-хроматографії (елювання градієнтом 0-100% [5% MeOH/ДХМ] у гексанах) давало продукт у вигляді суміші діастереомерів (400 мг, 89%).

35 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>; суміш діастереомерів): δ 8,85 (с, 1H), 8,35-8,28 (м, 2H), 7,42-7,25 (м, 6H), 6,80-6,76 (м, 1H), 5,69-5,66 (м, 2H), 5,15-5,04 (м, 2H), 4,46-4,32 (м, 1H), 3,84-3,84 (м, 6H), 3,54 (т, 2H), 2,26-2,13 (м, 1H), 1,84-1,54 (м, 2H), 0,95-0,89 (м, 2H), -0,06 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 572 (M+H).

40 Стадія 5: 3-піролідін-3-іл-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил

45 Бензил 3-2-ціано-1-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етилпіролідін-1-карбоксилат (161 мг, 0,282 ммоль) розчиняли в метанолі (5 мл), і додавали каталітичну кількість 5% Pd-C. Суспензію перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1 години на атмосфері водню, забезпечуваного з балона. Потім додавали каталітичну кількість 10% Pd-C, і реакційну суміш перемішували протягом 2 годин в атмосфері водню, забезпечуваного з балона. Суміш потім фільтрували й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії (колонка C18, елювання градієнтом H<sub>2</sub>O і ACN, що містить 0,15% NH<sub>4</sub>OH), одержуючи продукт у вигляді суміші діастереомерів (57 мг, 46%).

50 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>; суміш діастереомерів): δ 8,84 (с, 1H), 8,34-8,32 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 6,81-6,78 (м, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,38 (дт, 1H), 3,54 (т, 2H), 3,30-1,38 (м, 9H), 0,92 (т, 2H), -0,06 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 438 (M+H).

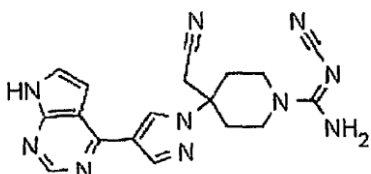
Стадія 6: трифторацетатна сіль 3-[1-(метилсульфоніл)піролідін-3-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу

55 До розчину 3-піролідін-3-іл-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу (25 мг, 0,057 ммоль) і ТЕА (10 мкл, 0,074 ммоль) у ДХМ (1,0 мл) при 0°C додавали метансульфонілхлорид (6 мкл, 0,074 ммоль). Реакційну суміш залишали досягати температури навколишнього середовища й перемішували протягом 16 годин. Половину розчинника видаляли у вакуумі й у колбу додавали ТФОК (1 мл). Після перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі, розчинники видаляли у вакуумі й

одержаний залишок розчиняли в ТГФ (0,5 мл). До цього розчину додавали 6N NaOH (1 мл) і даний розчин перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш екстрагували п'ятьма порціями етилацетату. Об'єднані екстракти сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), декантували й концентрували. Для одержання продукту (16 мг, 57%) використовували препаративну ВЕРХ/Мас-спектрометрію

(колонка C18, елюювання градієнтом  $\text{H}_2\text{O}$  і ACN, що містить 0,1% ТФОК).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -ДМСО; суміш діастереомерів):  $\delta$  12,69 (с, 1H), 8,98 (с, 0,5H), 8,95 (с, 0,5H), 8,84 (с, 1H), 8,53-8,51 (м, 1H), 7,80-7,77 (м, 1H), 7,16-7,13 (м, 1H), 4,86-4,75 (м, 1H), 3,55-3,48 (м, 1H), 3,42-3,08 (м, 4H), 2,99-2,91 (м, 1H), 2,90 (с, 1,5H), 2,85 (с, 1,5H), 2,16-2,07 (м, 1H), 1,82-1,70 (м, 1H), 1,64-1,48 (м, 1H). Мас-спектр (ES): 386 (M+H).

Приклад 743: N'-ціано-4-(ціанометил)-4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксимід



Стадія 1: трет-бутил 4-(ціанометил)піперидин-1-карбоксилат

До 1,0 М розчину трет-бутоксида калію в ТГФ (10,1 мл) при 0°C додавали по краплях розчин діетилціанометилфосфонату (1,66 мл, 0,0102 моль) у ТГФ (20 мл). Реакційну суміш витримували протягом 10 хвилин, потім додавали до розчину трет-бутил 4-оксо-1-піперидинкарбоксилату (2,00 г, 0,0100 моль) у ТГФ (30 мл), перемішуючи при 0°C в атмосфері азоту. Після завершення додавання охолоджувальну баню забирали й реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 1,0 години при 20°C. РХМС аналіз показав цільовий продукт і відсутність вихідної речовини, що залишилася. ВЕРХ показував продукт при УФ макс. 200 і 230 нм.

До реакційної суміші додавали воду й EtOAc. Фази розділяли і водну фазу екстрагували EtOAc. Об'єднану органічну фазу промивали водою, потім насиченим розчином NaCl, потім сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували досуха, одержуючи 2,5 г продукту у вигляді жовтого масла. ТШХ (25% EtOAc/гексан)  $R_f$  0,22. Продукт очищали автоматичною флеш-хроматографією на силікагелі. Використовували колонку на 40 г, потік 40 мл/хв.; [A = гексан] [B = EtOAc]; A, 4 мхв.; градієнт до 20% B протягом 30 хв. Збирали фракції по 44 мл. Продукт елюювали при 21-27 хвиликах. Фракції зменшували в об'ємі, одержуючи 0,67 г білої твердої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,19 (с, 1H); 3,51 (м, 4H); 2,56 (т, 2H); 2,33 (т, 2H); 1,50 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 245 (M+Na, слабкий; основний пік M+H-56 = 167).

Стадія 2: трет-бутил 4-(ціанометил)-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилат

4-(1H-піразол-4-іл)-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин (0,840 г, 2,66 ммоль) суспендували в суміші ACN (20 мл) і ДБУ (398 мкл, 2,66 ммоль), і додавали трет-бутил 4-(ціанометил)піперидин-1-карбоксилат (0,651 г, 2,93 ммоль). Піразол не розчинявся при 20°C, але розчин утворювався, коли суміш нагрівали при 40°C протягом 1 години. РХМС і ВЕРХ аналізи показали перетворення на продукт приблизно на 20%. Суміш перемішували при 40-45°C протягом ночі. ВЕРХ показала 60%-ну площу, яка відповідає продукту. ACN видаляли за допомогою роторного випарника при 20°C. До одержаного залишку додавали насичений розчин  $\text{NaHCO}_3$  і EtOAc. Органічний шар струшували з додатковою кількістю водного насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$ , потім сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і упарювали з використанням роторного випарника, одержуючи 1,6 г коричневого маслянистого залишку. ТШХ (60% EtOAc/гексан): продукт  $R_f$  = 0,25. Продукт очищали за допомогою автоматичної флеш-хроматографії на силікагелі, з використанням колонки на 40 г, при швидкості потоку 40 мл/хв.; [A = гексан] [B = EtOAc]; A, 3 хвилини; градієнт до 100% B протягом 50 хвилин. Збирали фракції об'ємом 44 мл. Продукт елюювали при 24-29 хвиликах; піразол - при 39-46 хвиликах і олефін - при 13-15 хвиликах. Розчинник у придатних фракціях видаляли у вакуумі, одержуючи 0,27 г олефіну; 0,30 г піразолу; і вихід продукту склав 0,67 г, всі сполуки були виділені у вигляді білих твердих речовин.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,84 (с, 1H); 8,42 (с, 1H); 8,33 (с, 1H); 7,40 (д, 1H); 6,79 (д, 1H); 5,67 (с, 2H); 3,94 (м, 2H); 3,54 (м, 2H); 3,07 (м, 2H); 2,90 (с, 2H); 2,72 (м, 2H); 2,08 (м, 2H); 1,45 (с, 9H); 0,91 (м, 2H); -0,06 (с, 9H). Мас-спектр (ES): 538 (M+H).

Стадія 3: 4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]піперидин-4-ілацетонітрил

Трет-бутил 4-(ціанометил)-4-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксилат (0,670 г, 1,24 ммоль) розчиняли в ТФОК (5,0 мл,

65 ммоль) і перемішували протягом 1,3 години. РХМС показала перетворення в гідроксиметильну проміжну сполуку, М+Н 338. Розчин концентрували для видалення ТФОК. Метанол додавали до одержаного залишку, і одержану суміш концентрували. Одержаний залишок розчиняли в метанолі (10 мл) і додавали 15,0 М гідроксиду амонію у воді (1,66 мл).

5 Одержаний розчин перемішували протягом 2 годин. РХМС і ВЕРХ аналізи показали повне видалення захисної групи. Суміш концентрували. До одержаного залишку додавали толуол і одержану суміш концентрували, одержуючи білу напівтверду речовину. Більшу частину даного проміжного продукту використовували на наступній стадії. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ із використанням колонки С18 30 мм × 100 мм; 8% АСН-Н<sub>2</sub>О (0,1% NH<sub>4</sub>ОН), 1,0 хвилини, до 27% протягом 6 хвилин; 60 мл/хв.; детектор установлений на m/z 308; час утримання 5,4 хвилини. Пробірки, що містять чистий продукт, об'єднували й піддавали ліофільному сушінню, одержуючи 13,6 мг продукту.

<sup>1</sup>Н ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО): δ 12,07 (с, 1Н); 8,68 (с, 1Н); 8,62 (с, 1Н); 8,36 (с, 1Н); 7,54 (д, 1Н); 7,00 (д, 1Н); 3,16 (с, 2Н); 2,87 (м, 2Н); 2,55 (м, 4Н); 1,94 (м, 2Н). Мас-спектр (ES): 308 (М+Н).

15 Стадія 4: метил N-ціано-4-(ціанометил)-4-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-карбамідотіоат

4-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]піперидин-4-ілацетонітрил (361 мг, 1,17 ммоль) і N-ціано-S,S'-диметилдитіокарбонат (344 мг, 2,35 ммоль) розчиняли в ізопропіловому спирті (2,5 мл) і ДМСО (2,5 мл) при 20°C. Через 16 годин реакційного часу РХМС аналіз показав присутність деякої кількості продукту, М+Н 406; реагенту, М+Н 147; і піперидину, М+Н 308. ВЕРХ аналіз показав протікання реакції приблизно на 2%. Метод ВЕРХ: Zorbax SB C18, 5 мкм, 15 см, 35°C, потік 1,2 мл/хв., 5% АСН-Н<sub>2</sub>О (0,05% ТФОК), 1,5 хвилини, до 100% АСН протягом 15,0 хвилин; детектор установлений на 324, 225 і 265 нм. Час утримання вихідної речовини становив 4,9 хвилини (УФ макс. 224, 262, 292 і 325 нм); продукту - 6,5 хвилини (УФ макс. 226, 262, 290 і 324 нм); і реагенту - 7,7 хвилини (УФ макс. 265 нм). До продукту додавали ТЕА (327 мкл, 2,35 ммоль), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 3 годин, ВЕРХ і РХМС аналізи показали 60% протікання реакції. Продукт і піперидин, що не вступив у реакцію, виділяли за допомогою препаративної ВЕРХ із використанням колонки С18 30 мм × 100 мм; 5% АСН-Н<sub>2</sub>О (0,1% ТФОК), 1,0 хвилини, до 35% протягом 6 хвилин; 60 мл/хв.; детектор установлений на 326 нм. Час утримання для продукту становив 5,9 хвилини й для вихідного піперидину - 3,5-4,3 хвилини. Продукт піддавали ліофільному сушінню, одержуючи 301 мг білої твердої речовини, солі ТФОК.

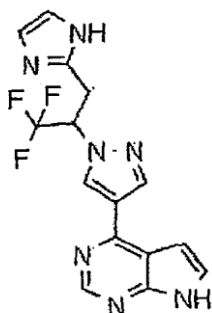
<sup>1</sup>Н ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО): δ 12,85 (с, 1Н); 9,01 (с, 1Н); 8,90 (с, 1Н); 8,59 (с, 1Н); 7,85 (м, 1Н); 7,30 (м, 1Н); 4,23 (м, 2Н); 3,35 (м, 2Н); 3,30 (с, 2Н); 2,78 (м, 2Н); 2,68 (с, 3Н); 2,16 (м, 2Н). Мас-спектр (ES): 406 (М+Н).

35 Стадія 5: N'-ціано-4-(ціанометил)-4-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-карбоксिमідамід

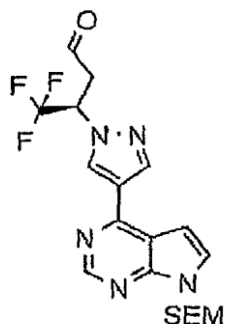
Метил N-ціано-4-(ціанометил)-4-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-карбамідотіоат (41,3 мг, 0,102 ммоль) (53 мг солі ТФОК) розчиняли в 2,0 М аміаку в ізопропіловому спирті (4,00 мл). Одержану суміш нагрівали при 100°C протягом 1 години на мікрохвильовому реакторі. Аналіз із використанням методів ВЕРХ і РХМС аналіз показав 60% протікання реакції, з утворенням очікуваного М+Н 375 (50% площа). До цієї суміші додавали 2 мл 7N NH<sub>3</sub>/MeOH. Одержану суміш нагрівали при 120°C протягом однієї години. ВЕРХ і РХМС аналізи показали відсутність вихідної речовини. Реакційну суміш концентрували з використанням роторного випарника. Продукт виділяли за допомогою препаративної ВЕРХ/мас-спектрометрії з використанням колонки С18 30 мм × 100 мм; елювання градієнтом розчинника; 10% АСН-Н<sub>2</sub>О (0,1% ТФОК), 1,5 хвилини до 30% протягом 6 хвилин; 60 мл/хв.; детектор установлений на 375 нм; час утримання 4,7 хвилини. Елюат піддавали ліофільному сушінню, одержуючи 11,7 мг солі ТФОК продукту у вигляді білої твердої речовини.

50 <sup>1</sup>Н ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО): δ 12,69 (с, 1Н, NH); 8,92 (с, 1Н); 8,81 (с, 1Н); 8,51 (с, 1Н); 7,75 (м, 1Н); 7,22 (м, 1Н); 7,18 (с, 2Н, NH<sub>2</sub>); 3,84 (м, 2Н); 3,23 (с, 2Н); 2,99 (м, 2Н); 2,60 (м, 2Н); 1,97 (м, 2Н). Мас-спектр (ES): 375 (М+Н).

Приклад 744: 4-1-[2,2,2-трифтор-1-(1Н-імідазол-2-ілметил)етил]-1Н-піразол-4-іл-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин



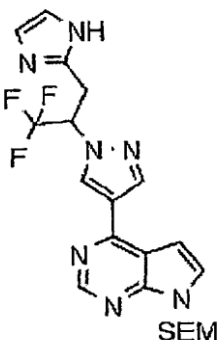
Стадія 1: (3R)-4,4,4-трифтор-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-  
d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бутаналь



- 5 При  $-70^{\circ}\text{C}$  до розчину (3R)-4,4,4-трифтор-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]-метил-7Н-  
піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бутаннітрилу (1,06 г, 0,00243 моль) (див. приклад 93,  
стадія 1) у ДХМ (10 мл, 0,2 моль) додавали 1,0 М діізобутилалюмінійгідрид в ДХМ (4,8 мл).  
Одержану суміш перемішували протягом 3 годин і залишали нагріватися під час даного  
10 проміжку часу від  $-70$  до  $-25^{\circ}\text{C}$ , після чого реакційну суміш знову охолоджували до  $-70^{\circ}\text{C}$ .  
Додавали метанол (1,5 мл, 0,037 моль), з наступним додаванням 2,0 М HCl у воді (15 мл).  
Нерозчинну речовину потім відфільтровували з реакційної суміші. Органічний фільтрат  
промивали послідовно: 2,0 М HCl у воді, водою й насиченим водним розчином NaCl. Промиту  
органічну фазу сушили над сульфатом натрію й концентрували з використанням роторного  
15 випарника, одержуючи 0,58 г неочищеного продукту у вигляді блідо-жовтої спіненої/твердої  
речовини. Неочищений продукт хроматографували з використанням 0-80% етилацетат/гексани,  
одержуючи очищений продукт (0,9 г) у вигляді блідо-оранжевого масла (47% вихід).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,85 (1H, c); 8,95 (1H, c); 8,5 (1H, c); 8,4 (1H, c); 7,5 (1H, d); 6,85  
(1H, d); 5,75 (2H, c); 5,5 (1H, m); 4,0 (1H, dd); 3,6 (2H, t); 3,3 (1H, dd); 1,99 (2H, t); 0,0 (9H, c). Мас-  
спектр (M+H): 440.

- 20 Стадія 2: 4-1-[2,2,2-трифтор-1-(1Н-імідазол-2-ілметил)етил]-1Н-піразол-4-іл-7-[2-  
(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин



- 25 Розчин 4,4,4-трифтор-3-[4-(7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-  
іл)-1Н-піразол-1-іл]бутаналю (0,138 г, 0,000314 моль), 7,0 М аміаку в метанолі (1 мл), етандіалю  
(0,5 мл, 0,004 моль) і оцтової кислоти (20 мкл, 0,0004 моль) у метанолі (2 мл, 0,05 моль)  
піддавали мікрохвильовому опроміненню при 100 Вт, при  $80^{\circ}\text{C}$  протягом 60 хвилин. Після  
реакції при мікрохвильовому опроміненні додавали етилацетат/воду. Органічну фазу  
відокремлювали й промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  і насиченим розчином NaCl.



Промиту органічну фазу сушили й концентрували (роторний випарник), одержуючи 196 мг неочищеного продукту у вигляді оранжевої склоподібної речовини. Неочищений продукт очищали хроматографією з використанням 0-100% етилацетат/гексани, одержуючи 57 мг очищеного продукту у вигляді практично білої твердої речовини (38% вихід).

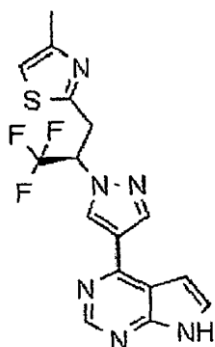
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,91 (1H, с); 8,4 (1H, с); 8,2 (1H, с); 7,5 (1H, д); 7,0 (2H, с); 6,83 (1H, д); 5,75 (2H, с); 5,62 (1H, м); 4,15 (1H, дд); 3,8 (1H, дд); 3,6 (2H, т); 1,99 (2H, т); 0,0 (9H, с). Мас-спектр (M+H): 478.

Стадія 3: 4-1-[2,2,2-трифтор-1-(1H-імідазол-2-ілметил)етил]-1H-піразол-4-іл-7H-піроло[2,3-d]піримідин

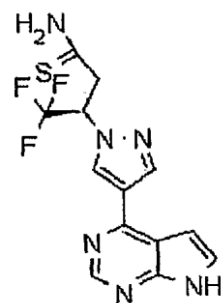
Розчин 4-1-[2,2,2-трифтор-1-(1H-імідазол-2-ілметил)етил]-1H-піразол-4-іл-7-[2-(триметилсиліл)етокси]метил-7H-піроло[2,3-d]піримідину (0,055 г, 0,12 ммоль) в 1,2-дихлоретані (1 мл, 10 ммоль) і ТФОК (0,5 мл, 6 ммоль) перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, одержуючи оранжеве масло. Масло перемішували в метанолі (1 мл, 20 ммоль) і 8,0 М гідроксиді амонію у воді (1 мл) протягом 4 годин. Цю суміш потім концентрували, одержуючи неочищений продукт у вигляді оранжевої склоподібної/твердої речовини. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (pH 10), одержуючи 28 мг очищеного продукту у вигляді безбарвної склоподібної речовини, яку розтирали з 2-метокси-2-метилпропаном (1 мл, 8 ммоль) і потім фільтрували й промивали, одержуючи 15 мг продукту у вигляді білої твердої речовини (38% вихід), яку потім сушили при температурі від кімнатної до 50°C протягом 3 годин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 12,13 (1H, с); 11,89 (1H, с); 8,65 (1H, с); 8,37 (1H, с); 7,6 (1H, д); 6,95 (1H, д); 6,92 (1H, д); 5,91 (1H, м); 3,78 (1H, дд); 3,47 (H, дд). Мас-спектр (M+H): 348.

Приклад 745: 4-(1-(1R)-2,2,2-трифтор-1-[(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)метил]етил)-1H-піразол-4-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин



Стадія 1: (3R)-4,4,4-трифтор-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутантіоамід



Суспензію пентасульфіді фосфору (0,46 г, 1,0 ммоль) в етанолі (0,5 мл, 8 ммоль) перемішували протягом 1 години. Додавали (3R)-4,4,4-трифтор-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутаннітрил (0,15 г, 0,50 ммоль) (див. приклад 93) і одержану суміш нагрівали при 80°C у запаяній ампулі протягом 0,5 години, під час чого реакційна суміш перетворювалася на жовтий розчин. Реакційну суміш нагрівали протягом ночі. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали до суміші воду (1 г, 60 ммоль) і етилацетат. Органічну фазу відокремлювали й промивали насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і насиченим водним розчином NaCl. Промиту органічну фазу потім сушили й концентрували, одержуючи 387 мг неочищеного продукту у вигляді білої склоподібної речовини/масла. Неочищений продукт хроматографували з використанням 0-10% MeOH/ДХМ, 0-1% NH<sub>4</sub>OH, одержуючи 0,13 г очищеного продукту у вигляді білої твердої речовини (76% вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,7 (1H, с); 8,5 (1H, с); 8,3 (1H, с); 7,4 (1H, д); 7,0 6,75 (1H, д); 5,82

(1H, м); 3,75 (1H, дд); 3,2 (1H, дд). Мас-спектр (M+H): 341.

Суспензію (3R)-4,4,4-трифтор-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутантіоаміду (0,038 г, 0,00011 моль), хлорацетону (15 мкл, 0,00019 моль) в етанолі (1 мл, 0,02 моль) і 1,2-дихлоретані (1 мл, 0,01 моль) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Після цього реакційну суміш фільтрували для видалення нерозчинної речовини. Фільтрат розчиняли в MeOH (1 мл) і ДМФ (1 мл) і очищали за допомогою препаративної ВЕРХ при рН 10, одержуючи 6 мг очищеного продукту у вигляді безбарвної склоподібної речовини/масла, яке потім розтирали із сумішшю МТВЕ/гексани й сушили при 40°C протягом ночі, одержуючи 5,2 мг очищеного продукту у вигляді практично білої твердої речовини (13% вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,11 (1H, с); 8,88 (1H, с); 8,42 (1H, с); 8,38 (1H, с); 7,45 (1H, д); 6,79 (1H, с); 6,65 (1H, д); 5,41 (1H, м); 4,15 (1H, дд); 3,75 (H, дд); 2,18 (3H, с). Мас-спектр (M+H): 379.

#### Приклад А: Аналіз кінази JAK in vitro

Дані сполуки протестовані на інгібувальну активність відносно мішеней JAK згідно з наступним аналізом in vitro, описаним in Park et al., Analytical Biochemistry 1999, 269, 94-104. Каталітичні домени JAK1 (a.a. 837-1142), Jak2 (a.a. 828-1132) і Jak3 (a.a. 781-1124) людини з N-кінцевим тагом His експресували з використанням бакуловірусу в клітинах комах і очищали. Каталітичну активність JAK1, JAK2 або JAK3 оцінювали шляхом вимірювання ступеня фосфорилювання біотинільованого пептиду. Фосфорилований пептид виявляли за допомогою методу гомогенної флуоресценції з часовим розрізненням (HTRF). Значення IC<sub>50</sub> сполук для кожної кінази вимірювали в реакційних сумішах, які містили фермент, АТФ і 500 нМ пептиду в 50 мМ буфері Tris (рН 7,8) з 100 мМ NaCl, 5 мМ DTT і 0,1 мг/мл (0,01%) BSA. Концентрація АТФ у реакціях становила 90 мкл для JAK1, 30 мкМ для Jak2 і 3 мкМ для JAK3. Реакції проводили при кімнатній температурі протягом 1 години й потім зупиняли з використанням 20 мкл 45 мМ EDTA, 300 нМ SA-APC, 6 нМ Eu-Py20 у буфері для аналізу (Perkin Elmer, Boston, MA). Зв'язування з міченим європієм антитілом відбувалося протягом 40 хвилин і сигнал HTRF вимірювали на планшетному ридері Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA). Сполуки, що мали значення IC<sub>50</sub> 10 мкМ або менше для будь-якої з вищевказаних мішеней JAK, розглядали як активні.

#### Приклад В: Клітинні аналізи

Одна або кілька описаних сполук були протестовані на інгібувальну активність відносно мішеней JAK відповідно до принаймні одного з наступних клітинних аналізів.

Ракові клітинні лінії, залежні від цитокінів і відповідно сигнальної трансдукції JAK/STAT, розміщали в планшетах з розрахунку 6000 клітин на ямку (96-ямковий формат планшета) в RPMI 1640, 10% FBS у присутності 1 нг/мл придатного цитокіну. Сполуки додавали до клітин у ДМСО/середовищі (кінцева концентрація 0,2% ДМСО) і інкубували протягом 72 годин при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Оцінювали вплив сполуки на виживаність клітин з використанням люмінесцентного аналізу виживаності клітин CellTiter-Glo (Promega) з наступною кількісною оцінкою за допомогою TorCount (Perkin Elmer, Boston, MA). Паралельно вимірювали потенційний недейовий ефект сполук з використанням некерованої JAK клітинної лінії з таким же самим принципом виведення даних в аналізі. Сполуки, що мали значення IC<sub>50</sub> 10 мкМ або менше із селективністю для керованої JAK проліферації, розглядали як активні. Всі експерименти проводили у дворазовій повторності.

Вищевказані клітинні лінії також можуть бути використані для дослідження дії сполук на фосфорилювання кіназ JAK або потенційних субстратів у прямому (5'-3') напрямку, таких як білки STAT, Akt, Shp2 або Erk. Дані експерименти можуть бути виконані після вирощування клітин на мінімальному середовищі без цитокінів з наступним коротким періодом попередньої інкубації зі сполукою (2 години або менше) і стимуляцією цитокіном протягом приблизно 1 години або менше. Білки потім екстрагують із клітин і аналізують методами, знайомими фахівцям у даній галузі, включаючи вестерн-блотинг або ELISA з використанням антитіл, які розрізняють фосфориловані й загальні білки. У даних експериментах можна використовувати звичайні або ракові клітини для дослідження активності сполук на біологію виживання пухлинних клітин або на медіатори запального захворювання. Наприклад, стосовно останнього, цитокіни, такі як IL-6, IL-12, IL-23 або IFN, можна використовувати для стимуляції активації JAK, що приводить до фосфорилювання білка(ів) STAT і потенційно до транскрипційних профілів (оцінюваних по ранжованому ряду або методом qPCR) або продукування й/або секреції білків, таких як IL-17. Здатність сполук інгібувати дані опосередковані цитокінами дії може бути виміряна з використанням способів, звичайних для фахівців у даній галузі.

Дані сполуки також можуть бути протестовані на клітинних моделях, розроблених для оцінки їхньої ефективності й активності проти мутантних JAK, наприклад, мутації JAK2V617F, що

виявляється при мієлоїдних проліферативних порушеннях. У даних експериментах часто використовують цитокінзалежні клітини гематологічного походження (наприклад, BaF/3), у які ектопічно експресують кінази JAK дикого типу або мутантні кінази JAK (James, C., et al. Nature 434:1144-1148; Staerk, J., et al. JBC 280:41893-41899). Кінцева точка включає вплив сполук на виживання, проліферацію клітин і фосфорилування білки JAK, STAT, Akt або Erk.

Для деяких сполук даного винаходу була або могла бути оцінена їхня активність відносно інгібування проліферації Т-клітин. Такий аналіз можна розглядати як другий цитокін, тобто JAK-керований аналіз проліферації й також спрощений аналіз імунної супресії або інгібування імунної активації. Далі наведений короткий опис того, як такі експерименти можуть бути проведені. Моноядерні клітини периферичної крові (PBMCs) одержують зі зразків цільної крові людини з використанням методу розділення Ficoll Nyraque, і Т-клітини (фракція 2000) можуть бути одержані з PBMCs шляхом класифікації при збагаченні. Свіжовиділені Т-клітини людини можна зберігати в культуральному середовищі (RPMI 1640, доповнене 10% фетальної бичачої сироватки, 100 Од/мл пеніциліну, 100 мкг/мл стрептоміцину) при щільності  $2 \times 10^6$  клітин/мл при 37°C до 2 днів. Для стимульованого IL-2 аналізу проліферації клітин, Т-клітини спочатку обробляли фітогемаглутиніном (PHA) у кінцевій концентрації 10 мкг/мл протягом 72 годин. Після однократного промивання PBS, 6000 клітин/ямку розміщали в 96-ямкових планшетах і обробляли сполуками в різних концентраціях у культуральному середовищі в присутності 100 Од/мл IL-2 людини (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Israel). Планшети інкубували при 37°C протягом 72 годин і оцінювали індекс проліферації з використанням люмінесцентних реагентів CellTiter-Glo відповідно до протоколу, пропонованого виробником (Promega; Madison, WI).

Приклад С: Протипухлинна ефективність *in vivo*

Описані тут сполуки можуть бути оцінені на моделях ксенотрансплантата пухлини людини й миші з порушенням імунітетом. Наприклад, пухлиногенний варіант плазмацитомної клітинної лінії INA-6 може бути використаний для підшкірної інокуляції мишей SCID (Burger, R., et al. Hematol J. 2:42-53, 2001). Тварини, що мають пухлину, потім можуть бути випадковим чином розділені на групи обробки лікарським засобом і обробки плацебо, і їм можна вводити різні дози сполук за допомогою будь-якого числа звичайних шляхів, включаючи пероральне, внутрішньочеревинне або безперервне вливання з використанням імплантованих насосів. За ростом пухлин стежать із використанням штангенциркуля. Далі зразки пухлин можуть бути зібрані в будь-який момент часу після початку лікування для аналізу, як описано вище (приклад В) для оцінки дії сполук на активність JAK і сигнальних шляхів у прямому напрямку. Крім того, може бути оцінена селективність сполук з використанням моделей ксенотрансплантата пухлини, які керуються іншими відомими кіназами (наприклад, Bcr-Abl), таких як модель пухлини K562.

Приклад D: Тест контактної уповільненої гіперчутливої відповіді на шкірі мишей

Описані тут сполуки також можуть бути протестовані на їхню ефективність (інгібування мішеней JAK) на керованій Т-клітинами мишачій моделі уповільненої гіперчутливості. Контактна гіперчутлива відповідь уповільненого типу на шкірі мишей (DTH) розглядається як цінна модель клінічного контактного дерматиту й інших опосередкованих Т-лімфоцитами імунних порушень на шкірі, таких як псоріаз (Immunol Today. 1998 Jan; 19(1):37-44). Мишачий DTH має множинну загальних характеристик із псоріазом, включаючи імунний інфільтрат, що супроводжує збільшення концентрації запальних цитокінів і гіперпроліферацію кератиноцитів. Крім того, багато класів агентів, які є ефективними для лікування псоріазу в клініці, також є ефективними інгібіторами DTH реакції у відповідь у мишей (Agents Actions. 1993 Jan; 38(1-2):116-21).

У день 0 і 1 мишей Balb/c сенсibilізували за допомогою місцевого нанесення на їх виголену черевну порожнину антигену 2,4-динітрофторбензолу (DNFB). На 5 день вимірювали товщину вух з використанням інженерного мікрометра. Вимірювання реєстрували й використовували як базову лінію. Обидва вуха тварин потім обробляли DNFB шляхом місцевого нанесення всього 20 мкл (10 мкл на внутрішню вушну раковину й 10 мкл на зовнішню вушну раковину) при концентрації 0,2%. У проміжок від двадцяти чотирьох до сімдесятьох двох годин після обробки знову проводили вимірювання вух. Обробку тестованими сполуками проводили протягом фаз сенсibilізації й обробки речовиною, що викликає вироблення антитіл (день 1 - день 7), або перед і під час фази обробки речовиною, що викликає вироблення антитіл (звичайно після дня 4 до дня 7). Обробку з використанням тестованих сполук (у різних концентраціях) проводили або системно, або зовнішньо (зовнішнє нанесення лікарським засобом на вуха). Ефективність тестованих сполук показували шляхом зменшення набряку вуха в порівнянні із ситуацією під час відсутності обробки лікарським засобом. Сполуки, що викликали зменшення на 20% або більше, розглядалися як ефективні. У деяких експериментах проводили обробку мишей речовиною, яка викликає вироблення антитіл, але не проводили сенсibilізації (негативний контроль).

Інгібувальна дія (інгібувальна активація шляхів JAK-STAT) для тестованих сполук може бути підтверджена шляхом імуногістохімічних аналізів. Активація шляху(ів) JAK-STAT приводить до утворення й переміщення функціональних факторів транскрипції. Крім того, приплив імунних клітин і підвищена проліферація кератиноцитів також повинні забезпечувати унікальний профіль експресії у вусі, який може бути досліджений і кількісно оцінений. Фіксовані у формаліні й вставлені в парафін зрізи вуха (одержані після фази обробки речовиною, яка викликає вироблення антитіл на моделі DTH) піддавали імуногістохімічному аналізу з використанням антитіла, що специфічно взаємодіє з фосфорилованим STAT3 (клон 58E12, Cell Signaling Technologies). Вуха мишей для порівняння обробляли тестованими сполуками, носієм або дексаметазоном (клінічно ефективне лікування псоріазу) або залишали без якої-небудь обробки в моделі DTH. Тестовані сполуки й дексаметазон можуть викликати аналогічні транскрипційні зміни як якісно, так і кількісно, і як тестовані сполуки, так і дексаметазон можуть знижувати кількість інфільтрованих клітин. Як системне, так і місцеве введення випробовуваних сполук може забезпечити інгібувальну дію, тобто зменшення числа інфільтрованих клітин і інгібування транскрипційних змін.

Приклад Е: Протизапальна активність in vivo

Для описаних тут сполук може бути або була проведена оцінка на моделях гризунів і не гризунів, розроблених для реплікації єдиної або комплексної запальної відповіді. Наприклад, модель гризунів для артриту може бути використана для оцінки терапевтичного потенціалу сполук, дозованих у профілактичних або терапевтичних цілях. Дані моделі включають, але не обмежуються зазначеним, мишачий або щурячий індукований колагеном артрит, щурячий ад'ювантіндукований артрит і індукований антитілом до колагену артрит. Аутоімунні захворювання, включаючи, але не обмежуючись зазначеним, розсіяний склероз, цукровий діабет типу I, увеоретиніт, тиреоїдит, бульбоспінальний параліч, імуноглобулінові нефропатії, міокардит, алергічні реакції дихальних шляхів (астма), вовчак або коліт, можуть бути використані для оцінки терапевтичного потенціалу описаних тут сполук. Дані моделі були розроблені науково-дослідним співтовариством, і знайомі фахівцям у даній галузі (Current Protocols in Immunology, Vol. 3., Coligan, J. E. et al, Wiley Press.; Methods in Molecular Biology: Vol. 225, Inflammation Protocols., Winyard, P. G. i Willoughby, D. A., Humana Press, 2003).

Різні модифікації винаходу на додаток до описаного тут будуть очевидні фахівцям у даній галузі з вищенаведеного опису. Передбачається, що такі модифікації попадають в об'єм прикладеної формули винаходу. Кожне посилання, процитоване в даній заявці, включена в неї шляхом посилання у всій своїй повноті.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

### 1. Сполука формули I:

або її фармацевтично прийнятні солі, де:

T, U і V незалежно вибирають із O, S, N, CR<sup>5</sup> і NR<sup>6</sup>; де 5-членне кільце, утворене атомом вуглецю, атомом азоту, U, T і V, є ароматичним;

X являє собою N або CR<sup>4</sup>;

n дорівнює 0 або

n дорівнює 1, і Y являє собою C<sub>1-8</sub>-алкілен, C<sub>2-8</sub>-алкенілен, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>C(O)(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>C(O)NR<sup>c</sup>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>C(O)O(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>OC(O)(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, де зазначений C<sub>1-8</sub>-алкілен або C<sub>2-8</sub>-алкенілен, необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 галогенами, OH, CN, аміно, C<sub>1-4</sub>-алкіламіно або C<sub>2-8</sub>-діалкіламіно;

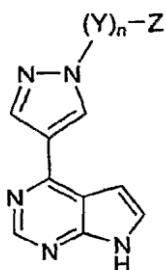
Z являє собою арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, кожний з яких необов'язково є заміщеним 1, 2, 3, 4, 5 або 6 замісниками, вибраними з галогену, C<sub>1-4</sub>-алкілу, C<sub>2-4</sub>-алкенілу, C<sub>2-4</sub>-алкінілу, C<sub>1-4</sub>-галогеналкілу, C<sub>1-4</sub>-гідроксialкілу, C<sub>1-4</sub>-ціаноалкілу, Су<sup>1</sup>, CN, NO<sub>2</sub>,

- $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$  і  $S(O)_2NR^cR^d$ ;  
 $Su^1$  незалежно вибирають з арилу, гетероарилу, циклоалкілу й гетероциклоалкілу, кожний з яких необов'язково є заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{2-4}$ -алкенілу,  $C_{2-4}$ -алкінілу,  $C_{1-4}$ -галогеналкілу,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$  і  $S(O)_2NR^cR^d$ ;  
 $R^4$  являє собою  $H$ ;  
 $R^5$  являє собою  $H$ , галоген,  $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{2-4}$ -алкеніл,  $C_{2-4}$ -алкініл,  $C_{1-4}$ -галогеналкіл,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^7$ ,  $SR^7$ ,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)NR^9R^{10}$ ,  $C(O)OR^7$ ,  $OC(O)R^8$ ,  $OC(O)NR^9R^{10}$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $NR^9C(O)R^8$ ,  $NR^9C(O)OR^7$ ,  $S(O)R^8$ ,  $S(O)NR^9R^{10}$ ,  $S(O)_2R^8$ ,  $NR^9S(O)_2R^8$  або  $S(O)_2NR^9R^{10}$ ;  
 $R^6$  являє собою  $H$ ,  $C_{1-4}$ -алкіл,  $C_{2-4}$ -алкеніл,  $C_{2-4}$ -алкініл,  $C_{1-4}$ -галогеналкіл,  $OR^7$ ,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)NR^9R^{10}$ ,  $C(O)OR^7$ ,  $S(O)R^8$ ,  $S(O)NR^9R^{10}$ ,  $S(O)_2R^8$  або  $S(O)_2NR^9R^{10}$ ;  
 $R^7$  являє собою  $H$ ,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{1-6}$ -галогеналкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл;  
 $R^8$  являє собою  $H$ ,  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{1-6}$ -галогеналкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл;  
 $R^9$  і  $R^{10}$  незалежно вибирають із  $H$ ,  $C_{1-10}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу,  $C_{2-6}$ -алкенілу,  $C_{2-6}$ -алкінілу,  $C_{1-6}$ -алкілкарбонілу, арилкарбонілу,  $C_{1-6}$ -алкілсульфонілу, арилсульфонілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу;  
або  $R^9$  і  $R^{10}$  разом з атомом  $N$ , до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу;  
 $R^{11}$  і  $R^{12}$  незалежно вибирають з  $H$ , галогену,  $OH$ ,  $CN$ ,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{1-4}$ -галогеналкілу,  $C_{2-4}$ -алкенілу,  $C_{2-4}$ -алкінілу,  $C_{1-4}$ -гідроксіалкілу,  $C_{1-4}$ -ціаноалкілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу і гетероциклоалкілу;  
 $R^a$  і  $R^b$  незалежно вибирають з  $H$ ,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу,  $C_{2-6}$ -алкенілу,  $C_{2-6}$ -алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де зазначений  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{1-6}$ -галогеналкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $OH$ ,  $CN$ , аміно, галогену,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, циклоалкілу й гетероциклоалкілу;  
 $R^b$  і  $R^b$  незалежно вибирають з  $H$ ,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу,  $C_{2-6}$ -алкенілу,  $C_{2-6}$ -алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де зазначений  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{1-6}$ -галогеналкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $OH$ ,  $CN$ , аміно, галогену,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, циклоалкілу й гетероциклоалкілу;  
 $R^c$  і  $R^d$  незалежно вибирають із  $H$ ,  $C_{1-10}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу,  $C_{2-6}$ -алкенілу,  $C_{2-6}$ -алкінілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де зазначений  $C_{1-10}$ -алкіл,  $C_{1-6}$ -галогеналкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $OH$ ,  $CN$ , аміно, галогену,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, циклоалкілу або гетероциклоалкілу;  
або  $R^c$  і  $R^d$  разом з атомом  $N$ , до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $OH$ ,  $CN$ , аміно, галогену,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, циклоалкілу й гетероциклоалкілу;  
 $R^c$  і  $R^d$  незалежно вибирають із  $H$ ,  $C_{1-10}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу,  $C_{2-6}$ -алкенілу,  $C_{2-6}$ -алкінілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилалкілу, гетероарилалкілу, циклоалкілалкілу й гетероциклоалкілалкілу, де зазначений  $C_{1-10}$ -алкіл,  $C_{1-6}$ -галогеналкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл,  $C_{2-6}$ -алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероарил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з  $OH$ ,  $CN$ , аміно, галогену,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -галогеналкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, циклоалкілу й гетероциклоалкілу.

- гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, циклоалкілу й гетероциклоалкілу;
- 5 або R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, арилу, арилалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, циклоалкілу й гетероциклоалкілу;
- 10 р дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;  
q дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6.
2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де X являє собою N.  
3. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де X являє собою CR<sup>4</sup>.  
4. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де 5-членне кільце, утворене атомом вуглецю, атомом азоту, U, T і V, являє собою піроліл, піразоліл, імідазоліл.
- 15 5. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де n дорівнює 0.  
6. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де n дорівнює 1.  
7. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де n дорівнює 1, і Y являє собою C<sub>1-8</sub>-алкілен, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>C(O)(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>C(O)NR<sup>c</sup>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>C(O)O(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, де зазначений C<sub>1-8</sub>-алкілен необов'язково є заміщеним 1, 2 або 3 галогенами, OH, CN, аміно, C<sub>1-4</sub>-алкіламіно або C<sub>2-8</sub>-діалкіламіно.
- 20 8. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де n дорівнює 1, і Y являє собою C<sub>1-8</sub>-алкілен, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 галогенами, OH, CN, аміно, C<sub>1-4</sub>-алкіламіно або C<sub>2-8</sub>-діалкіламіно.  
9. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де n дорівнює 1, і Y являє собою (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>C(O)(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>C(O)NR<sup>c</sup>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub> або (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>C(O)O(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>.
- 25 10. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де r дорівнює 0.  
11. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де r дорівнює 1.  
12. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де r дорівнює 2.  
13. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де q дорівнює 0.
- 30 14. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де q дорівнює 1.  
15. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де q дорівнює 2.  
16. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де один з r і q дорівнює 0, а інший з r і q дорівнює 1, 2 або 3.
- 35 17. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Z являє собою циклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4, 5 або 6 замісниками, вибраними з галогену, C<sub>1-4</sub>-алкілу, C<sub>2-4</sub>-алкенілу, C<sub>2-4</sub>-алкінілу, C<sub>1-4</sub>-галогеналкілу, C<sub>1-4</sub>-гідроксіалкілу, C<sub>1-4</sub>-ціаноалкілу, Cy<sup>1</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.
- 40 18. Сполука за п. 17 або її фармацевтично прийнятна сіль, де n дорівнює 1.  
19. Сполука за п. 17 або її фармацевтично прийнятна сіль, де n дорівнює 0.  
20. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Z являє собою гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4, 5 або 6 замісниками, вибраними з галогену, C<sub>1-4</sub>-алкілу, C<sub>2-4</sub>-алкенілу, C<sub>2-4</sub>-алкінілу, C<sub>1-4</sub>-галогеналкілу, C<sub>1-4</sub>-гідроксіалкілу, C<sub>1-4</sub>-ціаноалкілу, Cy<sup>1</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, C(=NR<sup>j</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(=NR<sup>j</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> і S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.
- 45 21. Сполука за п. 20 або її фармацевтично прийнятна сіль, де n дорівнює 1.  
22. Сполука за п. 21 або її фармацевтично прийнятна сіль, де n дорівнює 0.  
23. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Z є заміщеним принаймні одним замісником, який включає принаймні одну CN-групу.
- 50 24. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R<sup>5</sup> являє собою H, галоген, C<sub>1-4</sub>-алкіл, C<sub>1-4</sub>-галогеналкіл, галогенсульфаніл, CN або NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>.  
25. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R<sup>5</sup> являє собою H.  
26. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R<sup>6</sup> являє собою H або C<sub>1-4</sub>-алкіл.
- 55 27. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R<sup>6</sup> являє собою H.  
28. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка має формулу II:

II.

29. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка має формулу IV:



IV.

5 30. Сполука за п. 1, вибрана з:

- 4-[1-(1-метил-3-піразол-1-ілпропіл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-[1-(3-імідазол-1-іл-1-метилпропіл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-циклопентил-4-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)піразол-1-іл]бутиронітрилу;  
 3-циклопропіл-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)піразол-1-іл]пропіонітрилу;  
 10 3-циклопентил-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 3-циклогексил-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 3-циклопентил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 3-циклогексил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 4-циклопропіл-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бутаннітрилу;  
 15 3-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклопропілпропаннітрилу;  
 1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклопропілацетонітрилу;  
 4-1-[піролідин-2-ілметил]-1H-піразол-4-іл-7H-піроло[2,3-d]піримідину;  
 4-(1-[1-(метилсульфоніл)піролідин-2-іл]метил-1H-піразол-4-2-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідину;  
 3-циклопентил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]акрилонітрилу;  
 20 3-(2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил)циклопентанкарбонітрилу;  
 3-[3-(гідроксиметил)циклопентил]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 4-(1-бензил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-[1-(2-нафтилметил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 25 4-(1-феніл-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрилу;  
 4-метил-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрилу;  
 4-[1-(3,5-диметоксибензил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-[1-(1-фенілетил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 30 4-[1-(циклогексилметил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]метил}бензонітрилу;  
 2-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]метил}бензонітрилу;  
 4-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]метил}бензонітрилу;  
 1-феніл-2-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етанону;  
 35 4-{1-[(5-метилізоксазол-3-іл)метил]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-[1-(тетрагідро-2H-піран-2-ілметил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-(1-циклогекс-2-ен-1-іл-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-(1-циклогексил-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4'-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]метил}біфеніл-2-карбонітрилу;  
 40 4-[1-(2-нітробензил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-{1-[2,6-дихлор-4-(триформетил)феніл]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-[1-(3-нітробензил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;

- 4-[1-(2-бромбензил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 N-феніл-2-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропанаміду;  
 4-{1-[3-(трифторметокси)бензил]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-{1-[2-фтор-5-(трифторметил)бензил]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 5 4-{1-[3-(трифторметил)бензил]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-[1-(піридин-3-ілметил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-{1-[1-фенілбутил]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 1-феніл-2-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропан-1-ону;  
 4-[1-(2,6-дихлорбензил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 10 4-[1-(2,6-диметилфеніл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 2-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-5-(трифторметил)бензонітрилу;  
 4-[1-(4-бром-3,5,6-трифторпіридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-[1-(циклопропілметил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-[1-(2,5-диметилфеніл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 15 4-[1-(2-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-[1-(2-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 3-{1-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}бензонітрилу;  
 3-хлор-4-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрилу;  
 4-[1-(1-циклогексилетил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 20 4-фтор-2-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрилу;  
 2-фтор-4-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрилу;  
 3-фтор-4-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрилу;  
 4-(1-{1-[3-(трифторметил)феніл]етил}-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-[1-(3,5-диметилфеніл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 25 4-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрилу;  
 {4-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]феніл}ацетонітрилу;  
 4-[1-(1-фенілпропіл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-(1-{1-[4-(метилсульфоніл)феніл]етил}-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-{1-[1-(3-фтор-4-метоксифеніл)етил]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 30 4-(1-{1-[2-(трифторметил)феніл]етил}-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-(1-{1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етил}-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-{1-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}бензонітрилу;  
 4-{1-[4-нітро-2-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 3-метил-4-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрилу;  
 35 4-[1-(2-хлорфеніл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 3-бром-4-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрилу;  
 етил 4-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензоату;  
 4-{1-[2-хлор-6-нітро-4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-(1-{1-[4-(трифторметил)феніл]етил}-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 40 4-[1-(2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-[1-(1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-(1-{1-[2-хлор-5-(трифторметил)феніл]етил}-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-{1-[1-(2,4-дихлор-5-фторфеніл)етил]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-[1-(1-циклопентилетил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 45 4-[1-(1-метил-3-фенілпропіл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-[1-(1-циклобутилетил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 [2-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-5-(трифторметил)феніл]ацетонітрилу;  
 [5-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-2-(трифторметил)феніл]ацетонітрилу;  
 4-{1-[4-фенілбут-3-ен-1-іл]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 50 [3-хлор-2-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-5-(трифторметил)феніл]ацетонітрилу;  
 5-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-2-(трифторметил)бензонітрилу;  
 4-{1-[2-хлор-4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-4-іл}-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-2-(трифторметил)бензонітрилу;  
 55 2-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрилу;  
 3-хлор-2-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрилу;  
 4-аміно-5,6-дифтор-2-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]ізофталонітрилу;  
 1-{[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]метил}циклопропанкарбонітрилу;  
 5-бром-2-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрилу;  
 60 3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-4-(трифторметил)бензонітрилу;



- 2-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-3-(трифторметил)бензонітрилу;  
 3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-4-(трифторметил)бензаміду;  
 3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексанону;  
 2-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексанолу;  
 5 4-(1-{1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл}метил)-1H-піразол-4-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 2-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексанкарбонітрилу;  
 4-{1-[2-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-[1-(2,6-дихлорфеніл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 (4-{[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]метил}циклогексил)метанолу;  
 10 4-[1-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-[1-(1-циклопентилпропіл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-[1-(тетрагідрофуран-3-ілметил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 2-хлор-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрилу;  
 3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-3-(1,3-тіазол-5-іл)пропаннітрилу;  
 15 3-(1-метил-1H-імідазол-5-іл)-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-3-(3-тієніл)пропаннітрилу;  
 {1-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклопентил}ацетонітрилу;  
 4-хлор-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрилу;  
 4-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]фталонітрилу;  
 20 3-метил-4-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензальдегіду;  
 4-[1-(2-метил-4-нітрофеніл)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклопентанону;  
 4-[1-(3-фурилметил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 4-[1-(2-фурилметил)-1H-піразол-4-іл]-1H-піроло[2,3-b]піридину;  
 25 3-{2-ціано-1-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}бензонітрилу;  
 {3-метил-4-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]феніл}метанолу;  
 3-(1-бензофуран-2-іл)-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 3-(3-фурил)-3-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 {3-метил-4-[4-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]феніл}ацетонітрилу;  
 30 4-метил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрилу;  
 4-[1-(1-циклопентилпропіл)-1H-піразол-4-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідину;  
 {1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклопентил}ацетонітрилу;  
 3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-3-(3-тієніл)пропаннітрилу;  
 4-хлор-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]бензонітрилу;  
 35 3-(3-фурил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 3-{1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклопентил}пропаннітрилу;  
 {1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]циклогексил}ацетонітрилу;  
 {3-метил-4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]феніл}метанолу;  
 3-піридин-4-іл-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 40 і їх фармацевтично прийнятних солей.  
 31. Сполука за п.1, вибрана з  
 3-піридин-3-іл-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 3-[4-(метилтіо)феніл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 3-(3-метоксифеніл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 45 3-(4-метоксифеніл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 {3-метил-4-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]феніл}ацетонітрилу;  
 3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 3-[3-(ціанометокси)феніл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 50 3-(6-хлорпіридин-3-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 5-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}піридин-2 карбонітрилу;  
 3-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-3-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]пропаннітрилу;  
 55 3-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 3-піридин-2-іл-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 3-(6-бромпіридин-2-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 6-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}піридин-2-карбонітрилу;  
 60 3-(5-бромпіридин-3-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;

- 5- $\{2\text{-ціано-}1\text{-}[4\text{-}(7\text{H-піроло}[2,3\text{-d]}\text{пiримідин-}4\text{-іл})\text{-}1\text{H-піразол-}1\text{-іл}\}$ етил}нікотинонітрилу;  
3-(2-метоксипіридин-3-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-[4-(ціанометокси)феніл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-[2-(ціанометокси)феніл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
5 3-(3,5-дібромфеніл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
5-(2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}ізофталонітрилу;  
3-[6-(диметиламіно)піридин-2-іл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-(4-бром-2-тієніл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
10 5-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}тіофен-3-карбонітрилу;  
3-(5-бром-2-фторфеніл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-(3-нітрофеніл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-(5-бром-2-метоксифеніл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-(2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}-4-метоксибензонітрилу;  
15 3-(3-бромфеніл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-(2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}-4-фторбензонітрилу;  
3-[5-бром-2-(ціанометокси)феніл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-(4-бром-2-фурил)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
20 4-(ціанометокси)-3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}бензонітрилу;  
3-(4-бромпіридин-2-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
2-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}ізонікотинонітрилу;  
5-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}-3-фуронітрилу;  
25 3-[2-бром-5-(ціанометокси)феніл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
4-(ціанометокси)-2-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}бензонітрилу;  
3-піримідин-5-іл-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
30 3-(2-бромпіридин-4-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
4-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}піридин-2-карбонітрилу;  
3-(5-метоксипіридин-3-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-(3-хлорфеніл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-3-[3-(трифторметил)феніл]пропаннітрилу;  
35 3-(3-феноксифеніл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]-3-[3-(трифторметокси)феніл]пропаннітрилу;  
метил 3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}бензоату;  
3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}бензойної кислоти;  
40 3-[3-(1H-піразол-4-іл)феніл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-(3-амінофеніл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
N-(3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}феніл)ацетаміду;  
N-(3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}феніл)метансульфонамиду;  
45 4-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}тіофен-2-карбонітрилу;  
5-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}тіофен-2-карбонітрилу;  
3-[3-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл]-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
N-(2-аміноетил)-3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}бензаміду;  
50 3-(5-форміл-3-тієніл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}-N-метилбензаміду;  
2-ціано-N-(3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}феніл)ацетаміду;  
N-(3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}феніл)нікотинамиду;  
N-(3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}феніл)-N'-ізопропілсечовини;  
55 ізопропіл (3-{2-ціано-1-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]етил}феніл)карбамату;  
3-(5-фенілпіридин-3-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-(3,3'-біпіримідин-5-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-(5-піримідин-5-ілпіридин-3-іл)-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
60

- 3-[5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)піридин-3-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-(5-етилпіридин-3-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
і їх фармацевтично прийнятих солей.
- 5 32. Сполука за п. 1, вибрана з  
3-[5-(фенілтіо)піридин-3-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-(2-бром-1,3-тіазол-5-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-(5-морфолін-4-ілпіридин-3-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;
- 10 3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-(3-піридин-3-ілфеніл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-[5-(фенілсульфініл)піридин-3-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-[5-(фенілсульфоніл)піридин-3-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;
- 15 3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пентан-1-олу;  
3-[5-(етилтіо)піридин-3-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
4-{1-[1-метил-2-(1Н-1,2,4-тіазол-1-іл)етил]-1Н-піразол-4-іл}-7Н-піроло[2,3-d]піримідину;  
1-феніл-2-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропан-1-ону;
- 20 3-[5-(етилсульфініл)піридин-3-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-[5-(етилсульфоніл)піридин-3-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-[5-(циклогексилтіо)піридин-3-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;
- 25 1-феніл-2-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропан-1-олу;  
3-[3-(етилтіо)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-[3-(етилсульфініл)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-[3-(етилсульфоніл)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;
- 30 3-[5-(циклогексилсульфоніл)піридин-3-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-[5-(циклогексилсульфініл)піридин-3-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
4-[1-(1-метил-2-фенілетил)-1Н-піразол-4-іл]-7Н-піроло[2,3-d]піримідину;
- 35 4-{1-[1-метил-2-(3-тієніл)етил]-1Н-піразол-4-іл}-7Н-піроло[2,3-d]піримідину;  
3-{1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}бензонітрилу;  
4-{1-[2-(1Н-імідазол-1-іл)-1-метилетил]-1Н-піразол-4-іл}-7Н-піроло[2,3-d]піримідину;  
4-{1-[1-метил-2-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)етил]-1Н-піразол-4-іл}-7Н-піроло[2,3-d]піримідину;
- 40 3-[3-(метилсульфоніл)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-(3-піридин-4-ілфеніл)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-[5-(ізопропілтіо)піридин-3-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-[5-(ізопропілсульфініл)піридин-3-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;
- 45 3-[5-(ізопропілсульфоніл)піридин-3-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-[5-(трифторметил)піридин-3-іл]пропаннітрилу;  
2-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-N-[3-(трифторметил)феніл]пропанаміду;
- 50 N-2-нафтил-2-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропанаміду;  
N-1-нафтил-2-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропанаміду;  
N-(3-ціанофеніл)-2-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропанаміду;  
N-бензил-2-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропанаміду;  
N-феніл-2-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бутанаміду;
- 55 N-(4-феноксифеніл)-2-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бутанаміду;  
N-2-нафтил-2-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бутанаміду;  
N-(3-ціанофеніл)-2-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бутанаміду;  
N-біфеніл-4-іл-2-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бутанаміду;  
N-(біфеніл-4-ілметил)-2-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бутанаміду;
- 60 N-(біфеніл-3-ілметил)-2-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бутанаміду;

[illegible]

- 3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-циклопропілбензолсульфонамід;
- 3-[3-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;
- 5 3-[3-(морфолін-4-ілсульфоніл)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;
- 3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-(4-метилфеніл)бензолсульфонамід;
- 3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-(3,4-диметилфеніл)бензолсульфонамід;
- 10 3-[3-(бензилсульфоніл)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;
- 3-[3-(бензилтіо)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;
- 4-{[(3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}феніл)сульфоніл]метил}бензонітрилу;
- 15 3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-метилбензолсульфонамід;
- 3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-1-нафтилбензолсульфонамід;
- 20 N-біфеніл-4-іл-3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}бензолсульфонамід;
- 3-[3-(бензилокси)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;
- 3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-циклогексилбензолсульфонамід;
- 25 3-[3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1Н)-ілсульфоніл)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;
- 3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N,N-діетилбензолсульфонамід;
- 3-[3-[(4-етилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;
- 30 N-1,3-бензодіоксол-5-іл-3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}бензолсульфонамід;
- 3-[3-[(2,6-диметилморфолін-4-іл)сульфоніл]феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;
- 35 3-[3-[(4-оксопіперидин-1-іл)сульфоніл]феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;
- 3-[3-(ізопропілсульфоніл)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;
- 3-[3-[(циклогексилметил)сульфоніл]феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;
- 40 3-[3-(октагідроізохінолін-2-(1Н)-ілсульфоніл)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;
- 3-[3-[(2-фенілетил)сульфоніл]феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;
- 45 цис-4-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклогексилацетонітрилу;
- 3-цис-4-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклогексилпропаннітрилу;
- цис-4-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклогексанкарбонітрилу;
- 3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклогексилацетонітрилу;
- 5-{[цис-4-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]циклогексил}тіо)-1Н-1,2,4-триазол-3-аміну; і
- 50 [цис-4-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-1-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)циклогексил]ацетонітрилу;
- і їх фармацевтично прийнятих солей.
33. Сполука за п. 1, вибрана з
- 55 3-[3-(піперазин-1-ілсульфоніл)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;
- 3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-[3-(тіоморфолін-4-ілсульфоніл)феніл]пропаннітрилу;
- 3-[3-[(4-гідроксіпіперидин-1-іл)сульфоніл]феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;
- 60

- 3-[3-(ізобутилсульфоніл)феніл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-3-{3-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)сульфоніл]феніл}пропаннітрилу;  
 5 3-{3-[(3-фурилметил)сульфоніл]феніл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 3-{3-[(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)сульфоніл]феніл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 10 3-{3-[(піридин-4-ілметил)сульфоніл]феніл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 3-{3-гідрокси-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропіл}-N,N-диметилбензолсульфонамід;  
 3-{1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бут-3-ен-1-іл}бензонітрилу;  
 4-{1-[1-(3-бромфеніл)бут-3-ен-1-іл]-1Н-піразол-4-іл}-7Н-піроло[2,3-d]піримідину;  
 15 3-{4,4-дифтор-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бут-3-ен-1-іл}бензонітрилу;  
 4-(1-{4,4-дифтор-1-[3-(морфолін-4-ілсульфоніл)феніл]бут-3-ен-1-іл}-1Н-піразол-4-іл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідину;  
 4-(1-{1-[3-(етилсульфоніл)феніл]-4,4-дифторбут-3-ен-1-іл}-1Н-піразол-4-іл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідину;  
 20 4-(1-{1-[3-(бензилокси)феніл]-4,4-дифторбут-3-ен-1-іл}-1Н-піразол-4-іл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідину;  
 4-(1-{4,4-дифтор-1-[3-(метилсульфоніл)феніл]бут-3-ен-1-іл}-1Н-піразол-4-іл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідину;  
 3-{[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]метил}бензонітрилу;  
 25 3-{1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]бутил}бензонітрилу;  
 4-(1-{1-[3-(етилсульфоніл)феніл]-4,4-дифторбутил}-1Н-піразол-4-іл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідину;  
 4-[1-(1-циклопентилбут-3-ен-1-іл)-1Н-піразол-4-іл]-7Н-піроло[2,3-d]піримідину;  
 4-[1-(1-циклопентил-4,4-дифторбут-3-ен-1-іл)-1Н-піразол-4-іл]-7Н-піроло[2,3-d]піримідину;  
 30 4-[1-[4,4-дифтор-1-(тетрагідрофуран-3-іл)бут-3-ен-1-іл]-1Н-піразол-4-іл]-7Н-піроло[2,3-d]піримідину;  
 4-[1-(1-циклопропіл-4,4-дифторбут-3-ен-1-іл)-1Н-піразол-4-іл]-7Н-піроло[2,3-d]піримідину;  
 4-[1-(1-циклопентил-4,4-дифторбутил)-1Н-піразол-4-іл]-7Н-піроло[2,3-d]піримідину;  
 3-(1-метилциклопентил)-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 1-2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етилциклопропанкарбонітрилу;  
 35 3-[1-(метилсульфоніл)піролідин-3-іл]-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 4-1-[2,2,2-трифтор-1-(1Н-імідазол-2-ілметил)етил]-1Н-піразол-4-іл-7Н-піроло[2,3-d]піримідину;  
 4-(1-(1R)-2,2,2-трифтор-1-[(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)метил]етил)-1Н-піразол-4-іл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідину;  
 40 4-{1-[1-(5-бромпіридин-3-іл)-4,4-дифторбут-3-ен-1-іл]-1Н-піразол-4-іл}-7Н-піроло[2,3-d]піримідину;  
 5-{4,4-дифтор-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]-бут-3-ен-1-іл}нікотинонітрилу;  
 3-{3-(піролідин-1-ілсульфоніл)феніл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 45 N-бензил-3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-метилбензолсульфонамід;  
 3-{[3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}фенілсульфоніл]метил}бензонітрилу;  
 50 3-{3-[(2-нафтилметил)сульфоніл]феніл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 3-{3-[(1-фенілетил)сульфоніл]феніл}-3-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-(2-морфолін-4-ілетил)бензолсульфонамід;  
 55 3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-[(1S)-1-фенілетил]бензолсульфонамід;  
 3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N-фенілбензамід;  
 3-{2-ціано-1-[4-(7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]етил}-N(тетрагідрофуран-2-ілметил)бензолсульфонамід;  
 60

- 3-{3-[(циклопропілметил)сульфоніл]феніл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 3-{3-[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 5 3-{3-[(1-оксидотіоморфолін-4-іл)сульфоніл]феніл}-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрилу;  
 і їх фармацевтично прийнятих солей.  
 34. Сполука за п. 1, яка являє собою  
 3-циклопентил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил, або її  
 10 фармацевтично прийнята сіль.  
 35. Сполука за п. 1, яка являє собою  
 (R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил, або її  
 фармацевтично прийнята сіль.  
 36. Сполука за п. 1, яка являє собою  
 15 3-циклопропіл-3-[4-(7H-піроло[2,3-b]піримідин-4-іл)-піразол-1-іл]пропіонітрил, або її  
 фармацевтично прийнята сіль.  
 37. Композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-36 або її фармацевтично прийнятну  
 сіль і принаймні один фармацевтично прийнятний носій.  
 38. Композиція за п. 37, придатна для зовнішнього застосування.  
 20 39. Композиція за п. 37, де сполука являє собою  
 3-циклопентил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил або її  
 фармацевтично прийнятну сіль.  
 40. Композиція за п. 37, де сполука являє собою  
 (R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)-1H-піразол-1-іл]пропаннітрил або її  
 25 фармацевтично прийнятну сіль.  
 41. Композиція за п. 37, де сполука являє собою 3-циклопропіл-3-[4-(7H-піроло[2,3-b]піримідин-4-іл)-піразол-1-іл]пропіонітрил або її фармацевтично прийнятну сіль.  
 42. Спосіб модулювання активності JAK, який включає контактування JAK зі сполукою за будь-яким з пп. 1-36 або її фармацевтично прийнятною сіллю.  
 30 43. Спосіб за п. 42, де зазначена JAK являє собою JAK1, JAK2, JAK3 або TYK2.  
 44. Спосіб за п. 42, де зазначена JAK являє собою JAK1 або JAK2.  
 45. Спосіб за п. 42, де зазначена JAK являє собою JAK2.  
 46. Спосіб за п. 42, де зазначене модулювання являє собою інгібування.  
 47. Спосіб за п. 42, де зазначена сполука є селективним інгібітором JAK2 у порівнянні з JAK1,  
 35 JAK3 і TYK2.  
 48. Спосіб лікування захворювання у пацієнта, де зазначене захворювання пов'язане з активністю JAK, який включає введення зазначеному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-36, або її фармацевтично прийнятої солі.  
 49. Спосіб за п. 48, де зазначене захворювання являє собою відторгнення трансплантата або  
 40 захворювання "трансплант-проти-хазяїна".  
 50. Спосіб за п. 48, де зазначене захворювання являє собою аутоімунне захворювання.  
 51. Спосіб за п. 50, де зазначене аутоімунне захворювання являє собою шкірне захворювання, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, ювенільний артрит, діабет типу I, вовчак, запальне захворювання кишечника, хворобу Крона, бульбоспінальний параліч, імуноглобулінові  
 45 нефропатії, міокардит або аутоімунне порушення щитовидної залози.  
 52. Спосіб за п. 50, де зазначене аутоімунне захворювання являє собою бульозне шкірне захворювання.  
 53. Спосіб за п. 52, де зазначене бульозне шкірне захворювання являє собою звичайну пухирчатку (ЗП) або бульозний пемфігоїд (БП).  
 50 54. Спосіб за п. 48, де зазначене захворювання являє собою шкірне захворювання.  
 55. Спосіб за п. 54, де зазначене шкірне захворювання являє собою атопічний дерматит, псоріаз, підвищену алергічну реакцію шкіри, подразнення шкіри, контактний дерматит або алергічну контактну реакцію шкіри.  
 56. Спосіб за п. 48, де зазначене захворювання являє собою вірусне захворювання.  
 55 57. Спосіб за п. 56, де зазначене вірусне захворювання являє собою вірус Епштейна-Барр (EBV), гепатиту В, гепатиту С, ВІЛ, HTLV 1, вірус Варицелла-Зостера (VZV) або вірус папіломи людини (HPV).  
 58. Спосіб за п. 48, де зазначене захворювання являє собою рак.  
 59. Спосіб за п. 58, де зазначений рак являє собою тверду пухлину.

60. Спосіб за п. 58, де зазначений рак являє собою рак передміхурової залози, рак нирок, гепатичний рак, рак молочної залози, рак легенів, тиреоїдний рак, саркому Капоші, хворобу Кастельмана або рак підшлункової залози.
61. Спосіб за п. 60, де зазначений рак являє собою рак передміхурової залози.
- 5 62. Спосіб за п. 58, де зазначений рак являє собою гематологічний рак.
63. Спосіб за п. 58, де зазначений рак являє собою лімфому, лейкомію або множинну мієлому.
64. Спосіб за п. 58, де зазначений рак являє собою рак шкіри.
65. Спосіб за п. 64, де зазначений рак шкіри являє собою шкірну Т-клітинну лімфому або шкірну В-клітинну лімфому.
- 10 66. Спосіб за п. 58, де зазначений рак являє собою множинну мієлому.
67. Спосіб за п. 48, де зазначене захворювання характеризується наявністю мутантної JAK2.
68. Спосіб за п. 67, де принаймні одна мутація в зазначеній мутантній JAK2 знаходиться в псевдокіназному домені зазначеної JAK2.
69. Спосіб за п. 48, де зазначене захворювання являє собою мієлопроліферативне порушення.
- 15 70. Спосіб за п. 69, де зазначене мієлопроліферативне порушення (MPD) являє собою хворобу Вакеса-Ослера (PV), ідіопатичну тромбоцитопенію (ET), мієлоїдну метаплазію з мієлофіброзом (MMM), хронічну мієлогенну лейкомію (CML), хронічну мієломоніцитну лейкомію (CMML), гіпереозинофільний синдром (HES) або системне захворювання тучних клітин (SMCD).
71. Спосіб за п. 69, де зазначене мієлопроліферативне порушення (MPD) являє собою хворобу Вакеса-Ослера (PV).
- 20 72. Спосіб за п. 69, де зазначене мієлопроліферативне порушення (MPD) являє собою ідіопатичну тромбоцитопенію (ET).
73. Спосіб за п. 69, де зазначене мієлопроліферативне порушення (MPD) являє собою мієлоїдну метаплазію з мієлофіброзом (MMM).
- 25 74. Спосіб за п. 48, де зазначене захворювання являє собою запальне захворювання.
75. Спосіб за п. 74, де зазначене захворювання являє собою запальне захворювання ока.
76. Спосіб за п. 74, де зазначене захворювання являє собою запалення райдужної оболонки ока, увеїт, склерит або кон'юнктивіт.
77. Спосіб за п. 74, де зазначене захворювання являє собою запальне захворювання дихальних шляхів.
- 30 78. Спосіб за п. 77, де зазначене запальне захворювання дихальних шляхів належить до верхніх дихальних шляхів.
79. Спосіб за п. 77, де зазначене запальне захворювання дихальних шляхів належить до нижніх дихальних шляхів.
- 35 80. Спосіб за п. 74, де зазначене запальне захворювання являє собою запальну міопатію.
81. Спосіб за п. 74, де зазначене запальне захворювання являє собою міокардит.
82. Спосіб за п. 48, де зазначене захворювання являє собою ішемічну реперфузію або належить до ішемічного випадку.
83. Спосіб за п. 48, де зазначене захворювання являє собою анорексію або кахексію, що є результатом раку або пов'язана з раком.
- 40 84. Спосіб за п. 48, де зазначене захворювання являє собою стомлення, що є результатом раку або пов'язане з раком.
85. Спосіб за п. 48, де вказане захворювання являє собою псоріаз.
86. Спосіб за будь-яким з пп. 48-85, де сполука являє собою
- 45 3-циклопентил-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил або її фармацевтично прийнятну сіль.
87. Спосіб за будь-яким з пп. 48-85, де сполука являє собою
- (*R*)-3-циклопентил-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)-1Н-піразол-1-іл]пропаннітрил або її фармацевтично прийнятну сіль.
- 50 88. Спосіб за будь-яким з пп. 48-85, де сполука являє собою 3-циклопропіл-3-[4-(7Н-піроло[2,3-*b*]піримідин-4-іл)-піразол-1-іл]пропіонітрил або її фармацевтично прийнятну сіль.

---

Комп'ютерна верстка В. Мацело

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601