

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202390927** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2023.12.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)  
*A61P 17/00* (2006.01)  
*C07D 487/04* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2006.12.12

---

(54) **ГЕТЕРОАРИЛ-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРРОЛО[2,3-*b*]ПИРИДИНЫ И ПИРРОЛО[2,3-*b*]ПИРИМИДИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ЯНУС-КИНАЗЫ**

---

(31) 60/749,905; 60/810,231; 60/850,625;  
60/856,872; 60/859,404

(32) 2005.12.13; 2006.06.02; 2006.10.10;  
2006.11.03; 2006.11.16

(33) US

(62) 202290333; 2006.12.12

(71) Заявитель:  
**ИНСАЙТ ХОЛДИНГС  
КОРПОРЕЙШН (US)**

(72) Изобретатель:  
**Роджерс Джеймс Д., Шепард Стейси,  
Мадускуи Томас П., Ван Хайшэн,  
Фалахатпишех Нику, Рафальски  
Мария, Арванитис Аргириос Г.,  
Сторейс Льюис, Джаллури Рави  
Кумар, Фридман Джордан С., Вадди  
Кришна (US)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Настоящее изобретение относится к гетероарилзамещенным пирроло[2,3-*b*]пиридинам (I) и гетероарилзамещенным пирроло[2,3-*b*]пиримидинам, которые модулируют активность Янус-киназы и могут использоваться для лечения заболеваний, связанных с активностью Янус-киназы, включая, например, иммунносвязанные заболевания, заболевания кожи, миелоидные пролиферативные заболевания, рак и другие заболевания.

---

**A1**

**202390927**

**202390927**

**A1**

**ГЕТЕРОАРИЛ-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРРОЛО[2,3-Ь]ПИРИДИНЫ И ПИРРОЛО[2,3-Ь]ПИРИМИДИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ЯНУС-КИНАЗЫ**

Описание

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к гетероарил-замещенным пирроло[2,3-Ь]пиридинам и гетероарил-замещенным пирроло[2,3-Ь]пиримидинам, которые модулируют активность Янус-киназы и могут использоваться для лечения заболеваний, связанных с активностью Янус-киназ, включая, например, заболевания связанные с иммунной системой, кожные заболевания, миелоидные пролиферативные заболевания, рак и другие заболевания.

Предпосылки создания изобретения

Протеинкиназы (РК) представляют собой группу ферментов, которые регулируют различные важные биологические процессы, включая рост, выживание и дифференциацию клеток, образование и морфогенез органов, неоваскуляризацию, восстановление и регенерацию тканей наряду с прочим. Протеинкиназы проявляют свои физиологические функции, катализируя фосфорилирование белков (или субстратов) и таким образом модулируя клеточную активность субстратов в различном биологическом контексте. Помимо функций в нормальных тканях/органах, многие протеинкиназы также играют более специализированную роль в организме хозяина при заболеваниях человека, включая рак. Набор протеинкиназ (также упоминаемых как онкогенные протеинкиназы), когда нарушена их регуляция, может вызвать образование и рост опухоли и дополнительно вносить вклад в сохранение и прогрессирование опухоли (Blume-Jensen P et al, Nature 2001, 411(6835):355-365). До сих пор онкогенные протеинкиназы представляют собой наиболее большую и наиболее привлекательную группу белковых мишеней для вмешательства в раковые заболевания и разработку лекарственных средств.

Протеинкиназы могут быть разделены на киназы рецепторного и нерецепторного типа. Рецепторные тирозинкиназы (RTK) имеют внеклеточную часть, трансмембранный домен, и внутриклеточную часть, тогда как нерецепторные тирозинкиназы являются полностью

внечелочными. RTK-опосредованная сигнальная трансдукция обычно инициируется за счет внечелочного взаимодействия с определенным фактором роста (лиганд), обычно с последующей димеризацией рецептора, стимуляцией активности собственного белка тирозинкиназы и трансфосфорилированием рецептора. Тем самым создаются сайты связывания для молекул внутривечелочной сигнальной трансдукции, и это приводит к образованию комплексов со спектром цитоплазматических сигнальных молекул, что облегчает подходящий вчелочный ответ, такой как деление, дифференциация вчелки, метаболические эффекты и изменения во внечелочном микроокружении.

В настоящее время идентифицировано по крайней мере девятнадцать (19) различных подсемейств RTK. Одно из подсемейств RTK, обозначаемое HER, включает EGFR, HER2, HER3 и HER4 и связывает такие лиганды как эпителиальные факторы роста (EGF), TGF- $\alpha$ , амфирегулин, HB-EGF, бетацеллюлин и герегулин. Второе семейство RTK, обозначаемое как подсемейство инсулина, включает INS-R, IGF-1R и IR-R. Третье семейство, подсемейство «PDGF», включает PDGF альфа и бета рецепторы, CSF1R, c-kit и FLK-II. Другое подсемейство RTK, упоминаемое как подсемейство FLK, охватывает рецептор со вставкой киназного домена фетальную киназу печени 1 (KDR/FLK-1), фетальную киназу печени 4 (FLK-4) и fms-подобную тирозинкиназу (flt-1). Два других подсемейства RTK были обозначены как FGF семейство рецепторов (FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4) и подсемейство Met (c-Met, Ron и Sea). Подробное обсуждение протеинкиназ см., например, в публикациях Blumberg, P. et al., *Nature*. 2001, 411(6835):355-365, и Manning, G. et al., *Science*. 2002, 298(5600):1912-1934.

Нерецепторный тип тирозинкиназ также состоит из множества подсемейств, включая Src, Btk, Abl, FAK и Jak. Каждое из этих подсемейств может быть дополнительно разделено на множество членов, которые часто связаны с онкогенезом. Семейство Src, например, является наибольшим и включает наряду с прочими Src, Fyn, Lck и Fgr. Подробное обсуждение данных киназ см. Bolen JB. Nonreceptor tyrosine protein kinases. *Oncogene*. 1993,

8(8):2025-31

Значительное число тирозинкиназ (как рецепторных, так и нерецепторных) связано с раком (см. Madhusudan S, Ganesan TS. Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. Clin Biochem. 2004, 37(7):618-35). Клинические исследования дают возможность полагать, что сверхэкспрессия или нарушение функций тирозинкиназ также могут иметь прогнозируемое значение. Например, члены семейства HER ряда RTK связаны с неблагоприятным прогнозом при раке молочной железы, колоректальном раке, раке головы и шеи и раке легких. Мутация тирозинкиназы c-Kit связана с пониженной выживаемостью при стромальных опухолях желудочно-кишечного тракта. При острой миелогенной лейкемии, мутация Flt-3 предсказывает более короткую выживаемость без заболевания. Экспрессия VEGFR, которая является важной для ангиогенеза опухолей, связана с более низкой степенью выживания при раке легких. Экспрессия киназы Tie-1 обратно пропорционально коррелирует с выживанием при раке желудка. Экспрессия BCR-Ab1 является важным фактором предсказания ответной реакции при хронической миелогенной лейкемии, а тирозинкиназа Src является индикатором неблагоприятного прогноза на всех стадиях колоректального рака.

Иммунная система дает ответную реакцию на повреждение и угрозу патогенов. Цитокины представляют собой низкомолекулярные полипептиды или гликопротеины, которые стимулируют биологические ответные реакции виртуально во всех типах клеток. Например, цитокины регулируют множество путей, вовлеченных в воспалительную ответную реакцию хозяина на сепсис. Цитокины влияют на клеточную дифференциацию, пролиферацию и активацию, и они могут модулировать как провоспалительную, так и противовоспалительную ответную реакцию, давая возможность хозяину подходящим образом реагировать на патогены.

Связывание цитокина с рецептором на поверхности клетки инициирует внутриклеточные сигнальные каскады, которые трансдуцируют межклеточный сигнал в ядро, в конечном счете, приводя к изменениям в экспрессии генов. Путь, включающий семейство Янус-киназ протеинтирозинкиназ (JAK) и сигнальных



трансдукторов и активаторов транскрипции (STAT), занят в передаче сигнала для широкого ряда цитокинов. Обычно цитокиновые рецепторы не обладают собственной тирозинкиназной активностью и следовательно требуют рецептор-связанных киназ для распространения каскада фосфорилирования. JAK выполняют эту функцию. Цитокины связываются с рецепторами, вызывая димеризацию рецепторов, и это дает возможность киназам JAK фосфорилировать друг друга, а также определенные тирозиновые мотивы в цитокиновых рецепторах. STAT, которые распознают данные мотивы фосфотирозина, привлекаются рецептором и затем сами активируются за счет JAK-зависимого фосфорилирования тирозина. После активации STAT диссоциируют от рецептора, димеризуются и направляются в ядро для связывания со специфическими сайтами ДНК и изменения транскрипции (Scott, M. J., C. J. Godshall, et al. (2002). "Jaks, STATs, Cytokines, and Sepsis." Clin Diagn Lab Immunol 9(6): 1153-9).

Семейство JAK играет роль в цитокин-зависимом регулировании пролиферации и функции клеток, вовлеченных в иммунный ответ. В настоящее время имеется четыре известных члена семейства JAK млекопитающих: JAK1 (также известная как Янус-киназа-1), JAK2 (также известная как Янус-киназа-2), JAK3 (также известная как Янус-киназа лейкоцитов; JAKL; 1-JAK и Янус-киназа-3) и TYK2 (также известная как протеин-тирозинкиназа 2). Белки JAK колеблются в размере от 120 до 140 КДа и включают сеть консервативных гомологичных доменов JAK (JH), один из них представляет собой функциональный каталитический киназный домен, и другой представляет собой псевдокиназный домен, потенциально выполняющий регулируемую функцию и/или служащий в качестве стыковочного сайта для STATs (Scott, Godshall et al. 2002, см. выше).

Тогда как JAK1, JAK2 и TYK2 экспрессируются повсеместно, сообщается, что JAK3 предпочтительно экспрессируется в природных киллерных (NK) клетках, а не в Т-клетках в состоянии покоя, что позволяет предположить ее роль в лимфоидной активации (Kawamura, M., D. W. McVicar, 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 только цитокин-стимулированные иммунные и воспалительные ответные реакции действительно вносят свой вклад в защиту хозяина, но они также играют роль в патогенезе заболеваний: патологии, такие как тяжелый объединенный иммунодефицит (SCID) возникают из-за недостаточной активности и подавления иммунной системы, а гиперактивность и аномальная иммунная/воспалительная ответная реакция вносят вклад в патологию аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный и псориатический артрит, астма и системная красная волчанка, воспалительное заболевание кишечника, рассеянный склероз, сахарный диабет типа I, бульбоспинальный паралич, тиреоидит, иммуноглобулиновые невропатии, миокардит, а также болезни, такие как склеродерма и остеоартрит (Ortmann, R. A., T. Cheng, 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). Кроме того, абсолютно обычными являются синдромы со смешанным проявлением аутоиммунного и иммунодефицитного заболевания (Candotti, F., L. Notarangelo, et al. (2002). "Molecular aspects of primary immunodeficiencies: lessons from cytokine and other signaling pathways." J Clin Invest 109(10): 1261-9). Таким образом, терапевтические агенты обычно направлены на увеличение или подавление иммунных и воспалительных путей, соответственно.

Дефицит в экспрессии членов семейства JAK связан с болезненными состояниями. Мыши Jak1 -/- являются мелкими при рождении, плохо выкармливаются и умирают в перинатальный период (Rodig, S.J., M.A.Meraz 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). Эмбрионы мышей Jak2 -/- страдают анемией и умирают примерно на 12,5 день после совокупления вследствие отсутствия фиксированного эритропоэза. JAK2-дефицитные фибробласты не дают ответной реакции на IFN гамма, хотя ответные реакции на IFN

альфа/бета и IL-6 не затрагиваются.

JAK2 функционирует при сигнальной трансдукции специфической группы цитокиновых рецепторов, необходимых для определяющего эритропоэза (Neubauer, H., A. Cumanо, et al. (1998). *Cell* 93(3): 397-409; Parganas, E., D. Wang, et al. (1998). *Cell* 93(3): 385-95). Оказалось, что JAK3 играет роль при нормальном развитии и функционировании В и Т лимфоцитов. Сообщалось, что мутации JAK3 являются ответственными за аутосоматический рецессивный тяжелый комбинированный иммунодефицит (SCID) у людей (Candotti, F., S. A. Oakes, et al. (1997). "Structural and functional basis for JAK3-deficient severe combined immunodeficiency." *Blood* 90(10): 3996-4003).

Путь JAK/STAT и, в частности, всех четырех членов семейства JAK, как предполагается, играет роль в патогенезе астматической ответной реакции, при хроническом обструктивном заболевании легких, бронхите и других родственных воспалительных заболеваниях нижних дыхательных путей. Например, аномальные иммунные ответные реакции, которые характерны для астмы, сочетаются с набором CD4+ Т хелперных клеток, определяемых как Т хелперные 2 (Th2) клетки. Передача сигнала посредством цитокинового рецептора IL-4 стимулирует JAK1 и JAK3 для активации STAT6, а передача сигнала посредством IL-12 стимулирует активацию JAK2 и TYK2 и последующее фосфорилирование STAT4. STAT4 и STAT6 контролируют множество аспектов дифференциации CD4+ Т хелперных клеток (Pernis, A. B. and P. B. Rothman (2002). "JAK-STAT signaling in asthma." *J Clin Invest* 109(10): 1279-83). Кроме того, было установлено, что TYK2-дефицитные мыши имеют повышенную склонность к аллергическому воспалению дыхательных путей, опосредованному Th2-клетками (Seto, Y., H. Nakajima, et al. (2003). "Enhanced Th2 cell-mediated allergic inflammation in Tyk2-deficient mice." *J Immunol* 170(2): 1077-83). Более того, множество цитокинов, которые передают сигнал через киназы JAK, связаны с воспалительными заболеваниями или состояниями верхних дыхательных путей, такими как поражающие нос и носовые пазухи (например, ринит, синусит), независимо от того являются ли они

классической аллергической реакцией или нет.

Путь JAK/STAT также вовлечен в воспалительные заболевания/состояния глаз, включая, но не ограничиваясь указанным: воспаление радужной оболочки глаза, увеит, склерит, конъюнктивит, а также хронические аллергические ответные реакции. Следовательно, ингибирование киназ JAK может играть благоприятную роль при терапевтическом лечении данных заболеваний.

Путь JAK/STAT и, в частности, JAK3, также играет роль при раке иммунной системы. При Т-клеточной лейкемии/лимфоме взрослых (ATLL) CD4+ Т клетки человека приобретают трансформированный фенотип, событие, которое коррелирует с приобретением конститутивного фосфорилирования JAK и STAT. Кроме того, связь между JAK3 и активацией STAT-1, STAT-3 и STAT-5 и развитием клеточного цикла была продемонстрирована путем как окрашивания с помощью иодида пропидия, так и внедрением бромдеоксиуридина в клетки четырех протестированных пациентов с ATLL. Данные результаты позволяют предположить, что активация JAK/STAT связана с репликацией лейкемических клеток, и что терапевтические подходы, направленные на ингибирование JAK/STAT могут рассматриваться, как останавливающие неопластический рост (Takemoto, S., J. C. Mulloy, 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).

Блокирование сигнальной трансдукции на уровне киназ JAK дает перспективу разработки подхода к лечению рака человека. Цитокины семейства интерлейкинов 6 (IL-6), которые активируют сигнальный трансдуктор gp130, являются основными факторами выживания и роста для клеток множественной миеломы человека (ММ). Предполагается, что сигнальная трансдукция gp130 вовлекает JAK1, JAK2 и Tyk2 и расположенные в прямом направлении (5'-3') эффекторы STAT3 и митоген-активированные протеинкиназные (МАРК) пути. В IL-6 зависимой ММ клеточных линиях, обработанных ингибитором JAK2 тирфостином AG490, ингибировались активность киназы JAK2 и фосфорилирование ERK2 и

STAT3. Кроме того, подавлялась пролиферация клеток и индуцировался апоптоз. (De Vos, J., M. Jourdan, 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). Однако в некоторых случаях AG490 может индуцировать состояние бездействия опухолевых клеток в действительности затем защитить их от смерти.

Активация JAK/STAT при раке может происходить по многочисленным механизмам, включая стимуляцию цитокина (например, IL-6 или GM-CSF) или за счет уменьшения эндогенных супрессоров передачи сигнала посредством JAK, таких как SOCS (супрессор или цитокиновая передача сигнала) или PIAS (протеиновый ингибитор активированной STAT) (Boudny, V., and Kovarik, J., *Neoplasms*. 49:349-355, 2002). Важным является то, что активация передачи сигнала посредством STAT, а также других путей в прямом направлении от JAK (например, Akt), коррелирует с неблагоприятным прогнозом для многих типов рака (Bowman, T., et al. *Oncogene* 19:2474-2488, 2000). Кроме того, повышенные уровни циркулирующих цитокинов, которые передают сигнал посредством JAK/STAT, могут неблагоприятным образом влиять на состояние здоровья пациента, поскольку предполагается, что они играют эпизодическую роль при кахексии и/или хронической усталости. По существу, ингибирование JAK может иметь терапевтическое значение при лечении рака у пациентов по причинам, которые далеко расширяют потенциал противоопухолевой активности. Данные для кахексии могут привести к дополнительному выигрышу механистической поддержки от того факта, что фактор насыщения - лептин, передает сигналы посредством JAK.

Янус-киназа 3 (JAK3) как фармакологическая цель успешно использовалась для контролирования отторжения аллотрансплантата и болезни «трансплантат-против-хозяина» (GVHD). В дополнение к ее вовлеченности в передачу сигнала цитокиновых рецепторов JAK3 также занята в сигнальном пути CD40 моноцитов периферической

крови. Во время CD40-индуцированного созревания миелоидных дендритных клеток (DCs) индуцируется активность JAK3 и увеличивается совместно стимулированная молекулярная экспрессия, продуцирование IL-12, и наблюдается сильная аллогенная стимулирующая способность. Рационально разработанный ингибитор JAK3, WHI-P-154, предотвращает данные действия, останавливая DCs на не созревшем уровне, что позволяет предположить, что иммуносупрессорная терапия, имеющая целью тирозинкиназу JAK3, может также затрагивать функцию миелоидных клеток (Saemann, M. D., C. Diakos, 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 системе мышинной модели также было показано, что JAK3 является важной молекулярной мишенью для лечения аутоиммунного инсулин-зависимого сахарного диабета (типа I). Рационально разработанный ингибитор JAK3, JANEX-1 проявил сильную иммуномодулирующую активность и замедлял начало появления диабета на NOD-мышинной модели аутоиммунного диабета типа I (Cetkovic-Cvrlje, M., A. L. Dragt, et al. (2003). "Targeting JAK3 with JANEX-1 for prevention of autoimmune type 1 diabetes in NOD mice." *Clin Immunol* 106(3): 213-25).

Было предположено, что ингибирование тирозинкиназы JAK2 может быть благоприятным для пациентов с миелопролиферативными нарушениями (Levin, et al., *Cancer Cell*, vol. 7, 2005: 387-397). Миелопролиферативные нарушения (MPD) включают истинную полицитемию (PV), идиопатическую тромбоцитопению (ET), миелоидную метаплазию с миелофиброзом (MMM), хроническую миелогенную лейкемию (CML), хроническую миеломоноцитную лейкемию (CMML), гиперэозинофильный синдром (HES) и системное заболевание мастоцитов (SMCD). Хотя, как полагают, миелопролиферативные нарушения вызывает благоприобретенная соматическая мутация в гематопозитических предшественниках, генетическая основа данных заболеваний неизвестна. Однако сообщалось, что гематопозитические клетки большинства пациентов с PV и значительного числа пациентов с ET и MMM обладают повторяющимися периодически соматическими активирующими

мутациями в тирозинкиназе JAK2. Также сообщалось, что ингибирование киназы JAK2V617F небольшими молекулами ингибиторами приводит к ингибированию пролиферации гематопоэтических клеток, что позволяет предположить, что тирозинкиназа JAK2 является потенциальной мишенью для фармакологического ингибирования у пациентов с PV, ET и МММ.

Также предполагается, что ингибирование киназ JAK имеет терапевтическое преимущество для пациентов, страдающих от кожных иммунных нарушений, таких как псориаз и кожная аллергическая реакция. Общепринято, что при псориазе обыкновенном, наиболее распространенной форме псориаза, Т-лимфоциты имеют важность для поддержания заболевания и связанными с ним псориатическими бляшками (Gottlieb, A. B., et al, Nat Rev Drug Disc, 4:19-34). Псориатические бляшки содержат существенный иммунный инфильтрат, включая лейкоциты и моноциты, а также многочисленные слои эпидермы с повышенной пролиферацией кератиноцита. Тогда как первоначальная активация иммунных клеток при псориазе происходит по зависящему от болезни механизму, предполагается что поддержание заболевания зависит от числа воспалительных цитокинов, в дополнение к различным хемокинам и факторам роста (JCI, 113:1664-1675). Многие из них, включая интерлейкины -2, -4, -6, -7, -12, -15, -18 и -23, а также GM-CSF и IFN $\gamma$ , передают сигнал посредством Янус-киназ (JAK) (Adv Pharmacol. 2000;47:1 13-74). По существу, блокирование сигнальной трансдукции на уровне киназ JAK может привести к терапевтическому выигрышу у пациентов, страдающих от псориаза или других иммунных нарушений кожного покрова.

Известно, что некоторые лекарственные средства могут вызывать иммунные реакции, такие как кожная сыпь или диарея у некоторых пациентов. Например, применение некоторых новых направленных противораковых агентов, таких как Иресса, Эритукс и Тарцева индуцировало угревидную сыпь у некоторых пациентов. Другой пример относится к тому факту, что некоторые наружно применяемые лекарственные средства вызывают раздражение кожи, кожную сыпь, контактный дерматит или аллергическую контактную реакцию кожи. У некоторых пациентов данные иммунные реакции

могут вызывать беспокойство, но для других иммунные реакции, такие как сыпь или диарея, могут привести к невозможности продолжать лечение. Хотя движущая сила таких иммунных реакций полностью не ясна к настоящему времени, данные иммунные реакции, вероятно, связаны с иммунным инфильтратом.

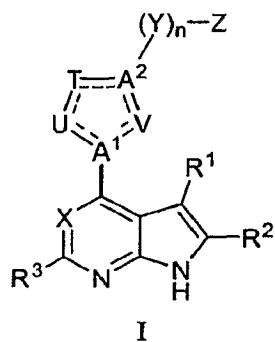
Проводится широкий поиск ингибиторов Янус-киназы или родственных киназ, и в нескольких публикациях сообщается об эффективных классах соединений. Например, о некоторых ингибиторах сообщается в WO 99/65909, патенте США 2004/0198737; WO 2004/099204; WO 2004/099205 и WO 01/42246. О гетероарилзамещенных пирролах и других соединениях сообщается в WO 2004/72063 и WO 99/62908.

Таким образом, постоянно необходимы новые или усовершенствованные агенты, которые ингибируют киназы, такие как Янус-киназы, которые действуют как иммуноподавляющие агенты при трансплантации органов, а также в качестве агентов для профилактики и лечения аутоиммунных заболеваний (например, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, астма, диабет типа I, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, аутоиммунные нарушения щитовидной железы, болезнь Альцгеймера), заболеваний, которые включают гиперактивную воспалительную ответную реакцию (например, экзема), аллергий, рака (например, рак предстательной железы, лейкемия, множественная миелома) и некоторых иммунных реакций (например, кожная сыпь или контактный дерматит или диарея), вызванных другими лекарственными средствами, некоторые из которых упомянуты. Описанные здесь соединения, композиции и способы отвечают данной необходимости и другим целям.

#### **Краткое изложение сущности изобретения**

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы I:





или их фармацевтически приемлемым солевым формам или пролекарственным формам, где составляющие определены в данном описании.

Настоящее изобретение далее относится к композициям, содержащим соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение далее относится к способам модулирования активности JAK, включающим контактирование JAK с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью.

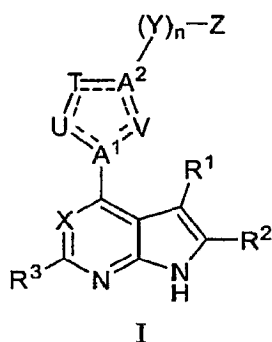
Настоящее изобретение далее относится к способам лечения заболевания у пациента, где заболевание связано с активностью JAK, включающим введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение далее относится к применению в терапии соединений формулы I.

Настоящее изобретение далее относится к применению соединений формулы I для получения лекарственного средства для применения в терапии.

#### **Подробное описание изобретения**

Настоящее изобретение относится, между прочим, к соединениям, которые модулируют активность одной или нескольких из JAK и могут использоваться, например, для лечения заболеваний, связанных с экспрессией или активностью JAK. Соединения по изобретению имеют формулу I:



включая их фармацевтически приемлемые солевые формы или пролекарства, где:

$A^1$  и  $A^2$  независимо выбирают из C и N;

T, U и V независимо выбирают из O, S, N,  $CR^5$  и  $NR^6$ ; где 5-членное кольцо, образованное  $A^1$ ,  $A^2$ , U, T и V является ароматическим;

X представляет собой N или  $CR^4$ ;

Y представляет собой  $C_{1-8}$  алкилен,  $C_{2-8}$  алкенилен,  $C_{2-8}$  алкинилен,  $(CR^{11}R^{12})_p$ - ( $C_{3-10}$  циклоалкилен) -  $(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_p$ - (арилен) -  $(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_p$ - ( $C_{1-10}$  гетероциклоалкилен) -  $(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_p$ - (гетероарилен) -  $(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_p$ -O  $(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pS$   $(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)$   $(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c$   $(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O$   $(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pOC(O)$   $(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pOC(O)NR^c$   $(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pNR^c$   $(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pNR^cC(O)NR^d$   $(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pS(O)$   $(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pS(O)NR^c$   $(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2$   $(CR^{11}R^{12})_q$  или  $(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2NR^c$   $(CR^{11}R^{12})_q$ , где указанный  $C_{1-8}$  алкилен,  $C_{2-8}$  алкенилен,  $C_{2-8}$  алкинилен, циклоалкилен, арилен, гетероциклоалкилен или гетероарилен, необязательно является замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $-D^1-D^2-D^3-D^4$ ;

Z представляет собой H, галоген,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкинил,  $C_{1-4}$  галогеналкил, галогенсульфанил,  $C_{1-4}$  гидроксипалкил,  $C_{1-4}$  цианоалкил,  $=C-R^i$ ,  $=N-R^i$ ,  $Cy^1$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $C(=NR^i)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $C(=NOH)R^b$ ,  $C(=NO(C_{1-6}$  алкил) $R^b$  и  $S(O)_2NR^cR^d$ , где указанный  $C_{1-8}$  алкил,  $C_{2-8}$  алкенил или  $C_{2-8}$  алкинил, необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4, 5

или 6 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>2-4</sub> алкенила, C<sub>2-4</sub> алкинила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, галогенсульфанила, C<sub>1-4</sub> гидроксипалкила, C<sub>1-4</sub> цианоалкила, 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>, C(=NOH)R<sup>b</sup>, C(=NO(C<sub>1-6</sub> алкил))R<sup>b</sup> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

где в случае, когда Z представляет собой H, n равно 1;

или фрагмент -(Y)<sub>n</sub>-Z вместе с i) A<sup>2</sup>, к которому фрагмент присоединен, ii) R<sup>5</sup> или R<sup>6</sup> либо в T, либо в V, и iii) атомом C или N, к которому R<sup>5</sup> или R<sup>6</sup> либо в T, либо в V присоединен, образует 4-20-членное арильное, циклоалкильное, гетероарильное или гетероциклоалкильное кольцо, конденсированное с 5-членным кольцом, образованным A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, U, T и V, где указанное 4-20-членное арильное, циклоалкильное, гетероарильное или гетероциклоалкильное кольцо необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из -(W)<sub>m</sub>-Q;

W представляет собой C<sub>1-8</sub> алкиленил, C<sub>2-8</sub> алкениленил, C<sub>2-8</sub> алкиниленил, O, S, C(O), C(O)NR<sup>c'</sup>, C(O)O, OC(O), OC(O)NR<sup>c'</sup>, NR<sup>c'</sup>, NR<sup>c'</sup>C(O)NR<sup>d'</sup>, S(O), S(O)NR<sup>c'</sup>, S(O)<sub>2</sub> или S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c'</sup>;

Q представляет собой H, галоген, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-8</sub> алкил, C<sub>2-8</sub> алкенил, C<sub>2-8</sub> алкинил, C<sub>1-8</sub> галогеналкил, галогенсульфанил, арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил, где указанный C<sub>1-8</sub> алкил, C<sub>2-8</sub> алкенил, C<sub>2-8</sub> алкинил, C<sub>1-8</sub> галогеналкил, арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил необязательно является замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>2-4</sub> алкенила, C<sub>2-4</sub> алкинила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, галогенсульфанила, C<sub>1-4</sub> гидроксипалкила, C<sub>1-4</sub> цианоалкила, Cy<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> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>;

Cy<sup>1</sup> и Cy<sup>2</sup> независимо выбирают из арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4 или 5

заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>2-4</sub> алкенила, C<sub>2-4</sub> алкинила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, галогенсульфанила, C<sub>1-4</sub> гидроксипалкила, C<sub>1-4</sub> цианоалкила, 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)OR<sup>a''</sup>, NR<sup>c''</sup>S(O)R<sup>b''</sup>, NR<sup>c''</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b''</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> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c''</sup>R<sup>d''</sup>;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо выбирают из H, галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>2-4</sub> алкенила, C<sub>2-4</sub> алкинила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, галогенсульфанила, арила, циклоалкила, гетероарила, гетероциклоалкила, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>7</sup>, SR<sup>7</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>7</sup>, OC(O)R<sup>8</sup>, OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>8</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, S(O)R<sup>8</sup>, S(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>5</sup> представляет собой H, галоген, C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>2-4</sub> алкенил, C<sub>2-4</sub> алкинил, C<sub>1-4</sub> галогеналкил, галогенсульфанил, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>7</sup>, SR<sup>7</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>7</sup>, OC(O)R<sup>8</sup>, OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, S(O)R<sup>8</sup>, S(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> или S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>6</sup> представляет собой H, C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>2-4</sub> алкенил, C<sub>2-4</sub> алкинил, C<sub>1-4</sub> галогеналкил, OR<sup>7</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>7</sup>, S(O)R<sup>8</sup>, S(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> или S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>7</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил;

R<sup>8</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил;

R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> независимо выбирают из H, C<sub>1-10</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>1-6</sub> алкилкарбонила, арилкарбонила, C<sub>1-6</sub> алкилсульфонила, арилсульфонила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арилалкила, гетероарилалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкилалкила;

или R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу;

$R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо выбирают из H и  $-E^1-E^2-E^3-E^4$ ;

$D^1$  и  $E^1$  независимо отсутствуют или независимо выбирают из  $C_{1-6}$  алкилена,  $C_{2-6}$  алкенилена,  $C_{2-6}$  алкинилена, арилена, циклоалкилена, гетероарилена и гетероциклоалкилена, где каждый из  $C_{1-6}$  алкилена,  $C_{2-6}$  алкенилена,  $C_{2-6}$  алкинилена, арилена, циклоалкилена, гетероарилена и гетероциклоалкилена необязательно является замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN,  $NO_2$ ,  $N_3$ , SCN, OH,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{2-8}$  алкоксиалкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, amino,  $C_{1-6}$  алкиламино и  $C_{2-8}$  диалкиламино;

$D^2$  и  $E^2$  независимо отсутствуют или независимо выбирают из  $C_{1-6}$  алкилена,  $C_{2-6}$  алкенилена,  $C_{2-6}$  алкинилена,  $(C_{1-6}$  алкилен) $_r$ -O- $(C_{1-6}$  алкилен) $_s$ ,  $(C_{1-6}$  алкилен) $_r$ -S- $(C_{1-6}$  алкилен) $_s$ ,  $(C_{1-6}$  алкилен) $_r$ -NR<sup>e</sup>- $(C_{1-6}$  алкилен) $_s$ ,  $(C_{1-6}$  алкилен) $_r$ -CO- $(C_{1-6}$  алкилен) $_s$ ,  $(C_{1-6}$  алкилен) $_r$ -COO- $(C_{1-6}$  алкилен) $_s$ ,  $(C_{1-6}$  алкилен) $_r$ -CONR<sup>e</sup>- $(C_{1-6}$  алкилен) $_s$ ,  $(C_{1-6}$  алкилен) $_r$ -SO- $(C_{1-6}$  алкилен) $_s$ ,  $(C_{1-6}$  алкилен) $_r$ -SO<sub>2</sub>- $(C_{1-6}$  алкилен) $_s$ ,  $(C_{1-6}$  алкилен) $_r$ -SONR<sup>e</sup>- $(C_{1-6}$  алкилен) $_s$  и  $(C_{1-6}$  алкилен) $_r$ -NR<sup>e</sup>CONR<sup>f</sup>- $(C_{1-6}$  алкилен) $_s$ , где каждый из  $C_{1-6}$  алкилена,  $C_{2-6}$  алкенилена,  $C_{2-6}$  алкинилена необязательно является замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN,  $NO_2$ ,  $N_3$ , SCN, OH,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{2-8}$  алкоксиалкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, amino,  $C_{1-6}$  алкиламино и  $C_{2-8}$  диалкиламино;

$D^3$  и  $E^3$  независимо отсутствуют или независимо выбирают из  $C_{1-6}$  алкилена,  $C_{2-6}$  алкенилена,  $C_{2-6}$  алкинилена, арилена, циклоалкилена, гетероарилена и гетероциклоалкилена, где каждый из  $C_{1-6}$  алкилена,  $C_{2-6}$  алкенилена,  $C_{2-6}$  алкинилена, арилена, циклоалкилена, гетероарилена и гетероциклоалкилена необязательно является замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN,  $NO_2$ ,  $N_3$ , SCN, OH,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{2-8}$  алкоксиалкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, amino,  $C_{1-6}$  алкиламино и  $C_{2-8}$  диалкиламино;

$D^4$  и  $E^4$  независимо выбирают из H, галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{2-4}$  алкенила,  $C_{2-4}$  алкинила,  $C_{1-4}$  галогеналкила, галогенсульфанила,  $C_{1-4}$  гидроксильного алкила,  $C_{1-4}$  цианоалкила,  $Cy^1$ , CN,  $NO_2$ , 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>,

$\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ ,  
 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ ,  $\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^b$ ,  $\text{C}(=\text{NO}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил}))\text{R}^b$  и  
 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ , где указанный  $\text{C}_{1-8}$  алкил,  $\text{C}_{2-8}$  алкенил или  $\text{C}_{2-8}$  алкинил,  
 необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4, 5 или 6  
 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $\text{C}_{1-4}$  алкила,  
 $\text{C}_{2-4}$  алкенила,  $\text{C}_{2-4}$  алкинила,  $\text{C}_{1-4}$  галогеналкила,  
 галогенсульфанила,  $\text{C}_{1-4}$  гидроксипалкила,  $\text{C}_{1-4}$  цианоалкила,  $\text{Cy}^1$ ,  $\text{CN}$ ,  
 $\text{NO}_2$ ,  $\text{OR}^a$ ,  $\text{SR}^a$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  
 $\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  
 $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^i)\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ ,  $\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^b$ ,  
 $\text{C}(=\text{NO}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил}))\text{R}^b$  и  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ;

$\text{R}^a$  представляет собой  $\text{H}$ ,  $\text{Cy}^1$ ,  $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{Cy}^1$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  
 $\text{C}_{1-6}$  галогеналкил,  $\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $\text{C}_{2-6}$  алкинил, где указанный  $\text{C}_{1-6}$   
 алкил,  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкил,  $\text{C}_{2-6}$  алкенил или  $\text{C}_{2-6}$  алкинил  
 необязательно является замещенным 1, 2 или 3 заместителями,  
 независимо выбранными из  $\text{OH}$ ,  $\text{CN}$ , амино, галогена,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  
 $\text{C}_{1-6}$  галогеналкила, галогенсульфанила, арила, арилалкила,  
 гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

$\text{R}^b$  представляет собой  $\text{H}$ ,  $\text{Cy}^1$ ,  $-(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})-\text{Cy}^1$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкил,  
 $\text{C}_{1-6}$  галогеналкил,  $\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $\text{C}_{2-6}$  алкинил, где указанный  $\text{C}_{1-6}$   
 алкил,  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкил,  $\text{C}_{2-6}$  алкенил или  $\text{C}_{2-6}$  алкинил  
 необязательно является замещенным 1, 2 или 3 заместителями,  
 независимо выбранными из  $\text{OH}$ ,  $\text{CN}$ , амино, галогена,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  
 $\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкила, галогенсульфанила, арила,  
 арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила и  
 гетероциклоалкила;

$\text{R}^{a'}$  и  $\text{R}^{a''}$  независимо выбирают из  $\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $\text{C}_{1-6}$   
 галогеналкила,  $\text{C}_{2-6}$  алкенила,  $\text{C}_{2-6}$  алкинила, арила, циклоалкила,  
 гетероарила, гетероциклоалкила, арилалкила, гетероарилалкила,  
 циклоалкилалкила и гетероциклоалкилалкила, где указанный  $\text{C}_{1-6}$   
 алкил,  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкил,  $\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $\text{C}_{2-6}$  алкинил, арил,  
 циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, арилалкил,  
 гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил  
 необязательно является замещенным 1, 2 или 3 заместителями,  
 независимо выбранными из  $\text{OH}$ ,  $\text{CN}$ , амино, галогена,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  
 $\text{C}_{1-6}$  галогеналкила, галогенсульфанила, арила, арилалкила,

гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

$R^{b'}$  и  $R^{b''}$  независимо выбирают из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, арила, циклоалкила, гетероарила, гетероциклоалкила, арилалкила, гетероарилалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкилалкила, где указанный  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил необязательно является замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогенсульфанила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

$R^c$  и  $R^d$  независимо выбирают из H,  $Cy^1$ ,  $-(C_{1-6} \text{ алкил})-Cy^1$ ,  $C_{1-10}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, где указанный  $C_{1-10}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил или  $C_{2-6}$  алкинил необязательно является замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $Cy^1$ ,  $-(C_{1-6} \text{ алкил})-Cy^1$ , OH, CN, amino, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила и галогенсульфанила;

или  $R^c$  и  $R^d$  вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $Cy^1$ ,  $-(C_{1-6} \text{ алкил})-Cy^1$ , OH, CN, amino, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила и галогенсульфанила;

$R^{c'}$  и  $R^{d'}$  независимо выбирают из H,  $C_{1-10}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арилалкила, гетероарилалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкилалкила, где указанный  $C_{1-10}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил необязательно является замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогенсульфанила, арила,

арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

или  $R^{c'}$  и  $R^{d'}$  вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогенсульфанила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

$R^{c''}$  и  $R^{d''}$  независимо выбирают из H,  $C_{1-10}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арилалкила, гетероарилалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкилалкила, где указанный  $C_{1-10}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил необязательно является замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогенсульфанила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

или  $R^{c''}$  и  $R^{d''}$  вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, галогенсульфанила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

$R^i$  представляет собой H, CN,  $NO_2$  или  $C_{1-6}$  алкил;

$R^e$  и  $R^f$  независимо выбирают из H и  $C_{1-6}$  алкила;

$R^j$  представляет собой H, CN или  $NO_2$ ;

m равно 0 или 1;

n равно 0 или 1;

p равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

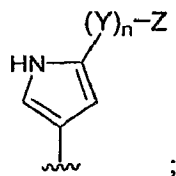
q равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

r равно 0 или 1; и



$s$  равно 0 или 1;

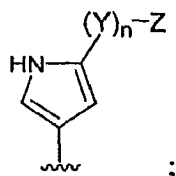
В некоторых вариантах осуществления в том случае, когда  $X$  представляет собой  $N$ ,  $n$  равно 1, и фрагмент, образованный  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $U$ ,  $T$ ,  $V$  и  $-(Y)_n-Z$  имеет формулу



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

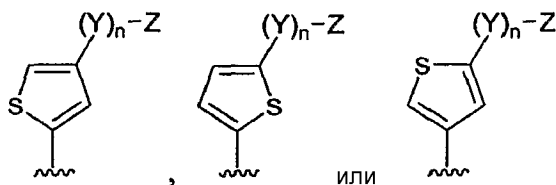
В некоторых вариантах осуществления в том случае, когда  $X$  представляет собой  $N$ , 5-членное кольцо, образованное  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $U$ ,  $T$  и  $V$  отлично от пирролила.

В некоторых вариантах осуществления в том случае, когда  $X$  представляет собой  $CH$ ,  $n$  равно 1, и фрагмент, образованный  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $U$ ,  $T$ ,  $V$  и  $-(Y)_n-Z$  имеет формулу



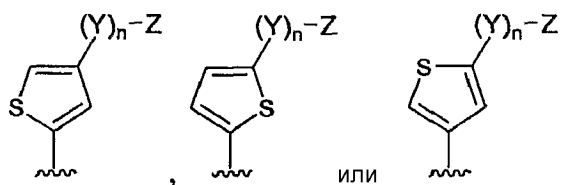
то  $-(Y)_n-Z$  отличается от  $COOH$ .

В некоторых вариантах осуществления в случае, когда  $X$  представляет собой  $CH$  или  $C$ -галоген, каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ , и  $R^3$  представляет собой  $H$ ,  $n$  равно 1, и фрагмент, образованный  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $U$ ,  $T$ ,  $V$  и  $-(Y)_n-Z$  имеет формулу:



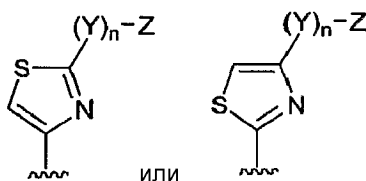
то  $Y$  отличается от  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$  или  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ .

В некоторых вариантах осуществления в случае, когда  $X$  представляет собой  $CH$  или  $C$ -галоген, каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ , и  $R^3$  представляет собой  $H$ ,  $n$  равно 0, и фрагмент, образованный  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $U$ ,  $T$ ,  $V$  и  $-(Y)_n-Z$  имеет формулу:



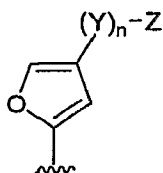
то Z отличается от CN, галогена или C<sub>1-4</sub> алкила.

В некоторых вариантах осуществления в случае, когда X представляет собой СН или С-галоген, каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, и R<sup>3</sup> представляет собой H, n равно 1, и фрагмент, образованный A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, U, T, V и -(Y)<sub>n</sub>-Z имеет формулу:



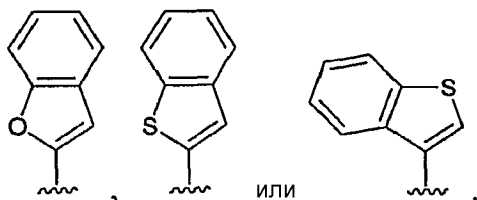
то Y отличается от (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>C(O)NR<sup>c</sup>(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub> или (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>C(O)(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>.

В некоторых вариантах осуществления в случае, когда X представляет собой СН или С-галоген, каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, и R<sup>3</sup> представляет собой H, n равно 1, и фрагмент, образованный A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, U, T, V и -(Y)<sub>n</sub>-Z имеет формулу:



то Y отличается от (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>.

В некоторых вариантах осуществления в случае, когда X представляет собой СН или С-галоген, каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, и R<sup>3</sup> представляет собой H, то фрагмент, образованный A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, U, T, V и -(Y)<sub>n</sub>-Z имеет формулу, отличающуюся от:



В некоторых вариантах осуществления:

Z представляет собой H, галоген, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-8</sub> алкил, C<sub>2-8</sub> алкенил, C<sub>2-8</sub> алкинил, C<sub>1-8</sub> галогеналкил, арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил, где указанный C<sub>1-8</sub> алкил, C<sub>2-8</sub>

алкенил, C<sub>2-8</sub> алкинил, C<sub>1-8</sub> галогеналкил, арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>2-4</sub> алкенила, C<sub>2-4</sub> алкинила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>1-4</sub> гидроксипалкила, C<sub>1-4</sub> цианоалкила, 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> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

Q представляет собой H, галоген, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-8</sub> алкил, C<sub>2-8</sub> алкенил, C<sub>2-8</sub> алкинил, C<sub>1-8</sub> галогеналкил, арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил, где указанный C<sub>1-8</sub> алкил, C<sub>2-8</sub> алкенил, C<sub>2-8</sub> алкинил, C<sub>1-8</sub> галогеналкил, арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил необязательно является замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>2-4</sub> алкенила, C<sub>2-4</sub> алкинила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>1-4</sub> гидроксипалкила, C<sub>1-4</sub> цианоалкила, Cy<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> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>;

Cy<sup>1</sup> и Cy<sup>2</sup> независимо выбирают из арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>2-4</sub> алкенила, C<sub>2-4</sub> алкинила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>1-4</sub> гидроксипалкила, C<sub>1-4</sub> цианоалкила, 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)OR<sup>a''</sup>, NR<sup>c''</sup>S(O)R<sup>b''</sup>, NR<sup>c''</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b''</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> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c''</sup>R<sup>d''</sup>;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо выбирают из H, галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>2-4</sub> алкенила, C<sub>2-4</sub> алкинила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, арила, циклоалкила, гетероарила, гетероциклоалкила, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>7</sup>, SR<sup>7</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>7</sup>, OC(O)R<sup>8</sup>, OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, S(O)R<sup>8</sup>, S(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

R<sup>5</sup> представляет собой H, галоген, C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>2-4</sub> алкенил,

$C_{2-4}$  алкинил,  $C_{1-4}$  галогеналкил, CN,  $NO_2$ ,  $OR^7$ ,  $SR^7$ ,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)NR^9R^{10}$ ,  $C(O)OR^7$ ,  $OC(O)R^8$ ,  $OC(O)NR^9R^{10}$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $NR^9C(O)R^8$ ,  $NR^9C(O)OR^7$ ,  $S(O)R^8$ ,  $S(O)NR^9R^{10}$ ,  $S(O)_2R^8$ ,  $NR^9S(O)_2R^8$  или  $S(O)_2NR^9R^{10}$ ;

$R^6$  представляет собой H,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкинил,  $C_{1-4}$  галогеналкил,  $OR^7$ ,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)NR^9R^{10}$ ,  $C(O)OR^7$ ,  $S(O)R^8$ ,  $S(O)NR^9R^{10}$ ,  $S(O)_2R^8$  или  $S(O)_2NR^9R^{10}$ ;

$R^7$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил;

$R^8$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил;

$R^9$  и  $R^{10}$  независимо выбирают из H,  $C_{1-10}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила,  $C_{1-6}$  алкилкарбонила, арилкарбонила,  $C_{1-6}$  алкилсульфонила, арилсульфонила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арилалкила, гетероарилалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкилалкила;

или  $R^9$  и  $R^{10}$  вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу;

$R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо выбирают из H, галогена, OH, CN,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $C_{2-4}$  алкенила,  $C_{2-4}$  алкинила,  $C_{1-4}$  гидроксипалкила,  $C_{1-4}$  цианоалкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

$R^a$ ,  $R^{a'}$  и  $R^{a''}$  независимо выбирают из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, арила, циклоалкила, гетероарила, гетероциклоалкила, арилалкила, гетероарилалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкилалкила, где указанный  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил необязательно является замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, арила, арилалкила, гетероарила,

гетероарилалкила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

$R^b$ ,  $R^{b'}$  и  $R^{b''}$  независимо выбирают из H,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, арила, циклоалкила, гетероарила, гетероциклоалкила, арилалкила, гетероарилалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкилалкила, где указанный  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил необязательно является замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

$R^c$  и  $R^d$  независимо выбирают из H,  $C_{1-10}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арилалкила, гетероарилалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкилалкила, где указанный  $C_{1-10}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил необязательно является замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила или гетероциклоалкила;

или  $R^c$  и  $R^d$  вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

$R^{c'}$  и  $R^{d'}$  независимо выбирают из H,  $C_{1-10}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{2-6}$  алкенила,  $C_{2-6}$  алкинила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арилалкила, гетероарилалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкилалкила, где указанный  $C_{1-10}$  алкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{2-6}$  алкенил,  $C_{2-6}$  алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилалкил,

гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил необязательно является замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

или R<sup>c'</sup> и R<sup>d'</sup> вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

R<sup>c''</sup> и R<sup>d''</sup> независимо выбирают из H, C<sub>1-10</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арилалкила, гетероарилалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкилалкила, где указанный C<sub>1-10</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкилалкил или гетероциклоалкилалкил необязательно является замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

и

или R<sup>c''</sup> и R<sup>d''</sup> вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, amino, галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, циклоалкила и гетероциклоалкила;

В некоторых вариантах осуществления, X представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления, X представляет собой CR<sup>4</sup>.

В некоторых вариантах осуществления, A<sup>1</sup> представляет собой

С.

В некоторых вариантах осуществления,  $A^1$  представляет собой

N.

В некоторых вариантах осуществления,  $A^2$  представляет собой

С.

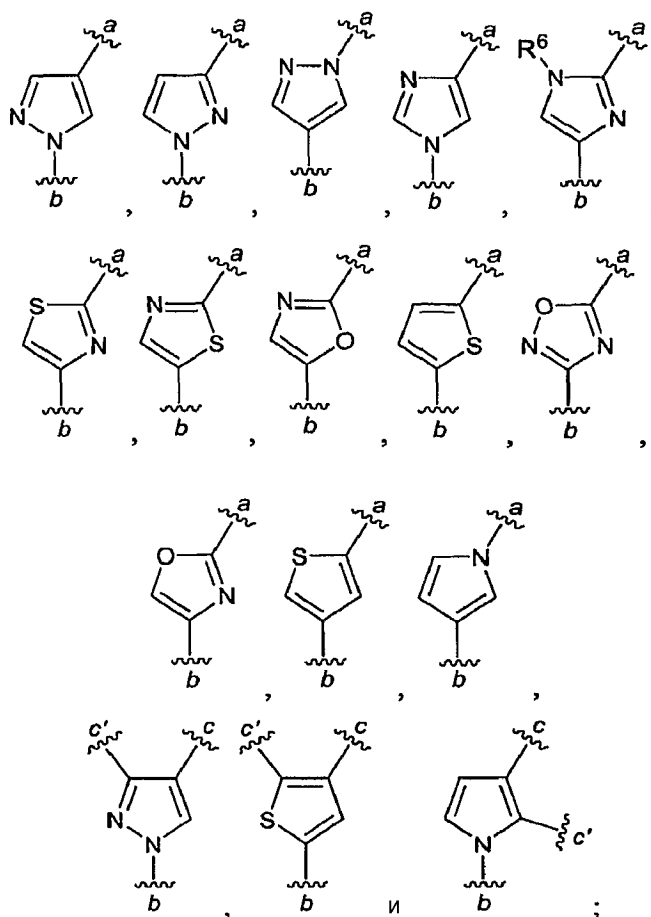
В некоторых вариантах осуществления,  $A^2$  представляет собой

N.

В некоторых вариантах осуществления, по крайней мере один из  $A^1$ ,  $A^2$ , U, T и V представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления, 5-членное кольцо, образованное  $A^1$ ,  $A^2$ , U, T и V, представляет собой пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, тиазолил или оксадиазолил.

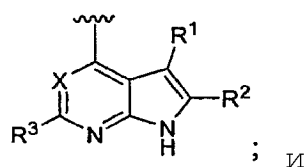
В некоторых вариантах осуществления, 5-членное кольцо, образованное  $A^1$ ,  $A^2$ , U, T и V, выбирают из:



где:

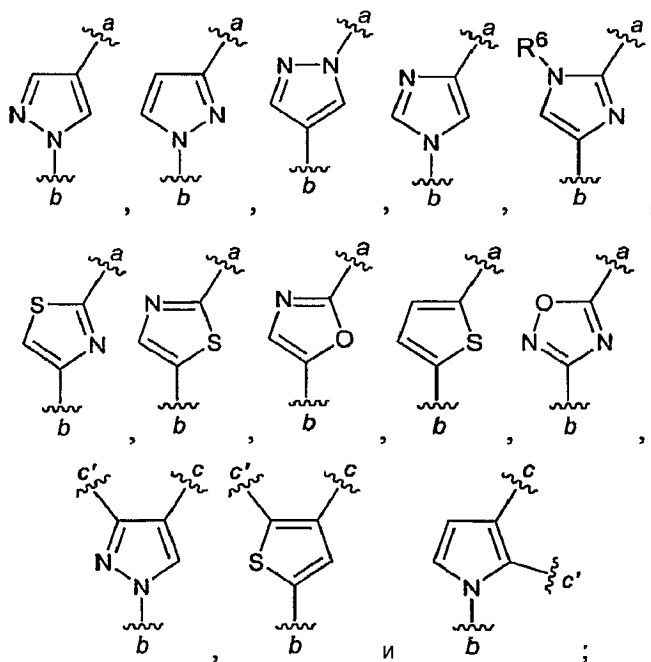
a обозначает место присоединения фрагмента  $-(Y)_n-Z$ ;

b обозначает место присоединения фрагмента ядра:



с и с' обозначают два места присоединения конденсированного 4-20-членного арильного, циклоалкильного, гетероарильного или гетероциклоалкильного кольца.

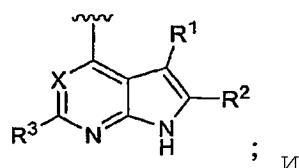
В некоторых вариантах осуществления, 5-членное кольцо, образованное А<sup>1</sup>, А<sup>2</sup>, U, Т и V выбирают из



где:

а обозначает место присоединения фрагмента  $-(Y)_n-Z$ ;

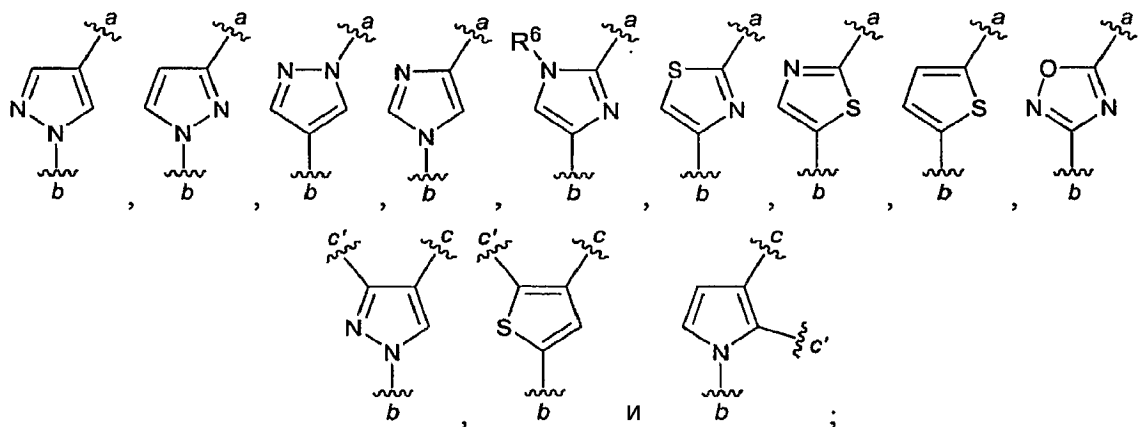
б обозначает место присоединения фрагмента ядра:



с и с' обозначают два места присоединения конденсированного 4-20-членного арильного, циклоалкильного, гетероарильного или гетероциклоалкильного кольца.

В некоторых вариантах осуществления, 5-членное кольцо, образованное А<sup>1</sup>, А<sup>2</sup>, U, Т и V выбирают из

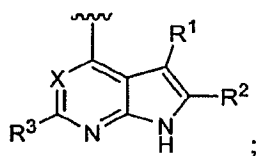




где:

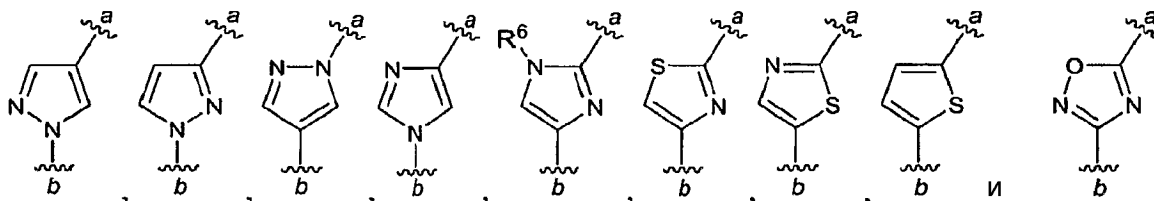
a обозначает место присоединения фрагмента  $-(Y)_n-Z$ ;

b обозначает место присоединения фрагмента ядра:



c и c' обозначают два места присоединения конденсированного 4-20-членного арильного, циклоалкильного, гетероарильного или гетероциклоалкильного кольца.

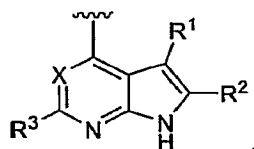
В некоторых вариантах осуществления, 5-членное кольцо, образованное A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, U, T и V выбирают из



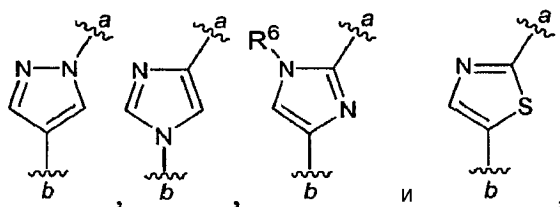
где:

a обозначает место присоединения фрагмента  $-(Y)_n-Z$ ;

b обозначает место присоединения фрагмента ядра:



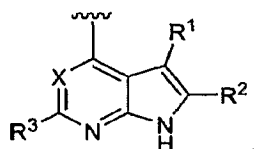
В некоторых вариантах осуществления, 5-членное кольцо, образованное A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, U, T и V выбирают из



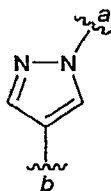
где:

a обозначает место присоединения фрагмента  $-(Y)_n-Z$ ;

b обозначает место присоединения фрагмента ядра:



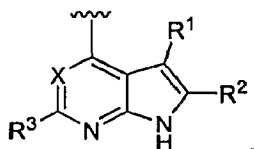
В некоторых вариантах осуществления, 5-членное кольцо, образованное  $A^1$ ,  $A^2$ , U, T и V выбирают из



где:

a обозначает место присоединения фрагмента  $-(Y)_n-Z$ ;

b обозначает место присоединения фрагмента ядра:



В некоторых вариантах осуществления, n равно 0.

В некоторых вариантах осуществления, n равно 1.

В некоторых вариантах осуществления, n равно 1, и Y представляет собой  $C_{1-8}$  алкилен,  $C_{2-8}$  алкенилен,  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pOC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ , где указанный  $C_{1-8}$  алкилен или  $C_{2-8}$  алкенилен необязательно является замещенным 1, 2 или 3 галогенами, OH, CN, амино,  $C_{1-4}$  алкиламино или  $C_{2-8}$  диалкиламино.

В некоторых вариантах осуществления, n равно 1, и Y представляет собой  $C_{1-8}$  алкилен,  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$ , где указанный

$C_{1-8}$  алкилен необязательно является замещенным 1, 2 или 3 галогенами, OH, CN, амино,  $C_{1-4}$  алкиламино или  $C_{2-8}$  диалкиламино.

В некоторых вариантах осуществления,  $n$  равно 1, и  $Y$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкилен, необязательно замещенный 1, 2 или 3 галогенами, OH, CN, амино,  $C_{1-4}$  алкиламино или  $C_{2-8}$  диалкиламино.

В некоторых вариантах осуществления,  $n$  равно 1, и  $Y$  представляет собой этилен, необязательно замещенный 1, 2 или 3 галогенами, OH, CN, амино,  $C_{1-4}$  алкиламино или  $C_{2-8}$  диалкиламино.

В некоторых вариантах осуществления,  $n$  равно 1, и  $Y$  представляет собой  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$  или  $(CR^{11}R^{12})_pC(O)O(CR^{11}R^{12})_q$ .

В некоторых вариантах осуществления  $Y$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкилен,  $C_{2-8}$  алкенилен,  $C_{2-8}$  алкинилен,  $(CR^{11}R^{12})_p-(C_{3-10}$  циклоалкилен)  $-(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_p-($ арилен)  $-(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_p-(C_{1-10}$  гетероциклоалкилен)  $-(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_p-($ гетероарилен)  $-(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_p-O(CR^{11}R^{12})_q$  или  $(CR^{11}R^{12})_p-S(CR^{11}R^{12})_q$ , где указанный  $C_{1-8}$  алкилен,  $C_{2-8}$  алкенилен,  $C_{2-8}$  алкинилен, циклоалкилен, ариллен, гетероциклоалкилен или гетероариллен необязательно является замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $-D^1-D^2-D^3-D^4$ .

В некоторых вариантах осуществления  $Y$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкилен,  $C_{2-8}$  алкенилен,  $C_{2-8}$  алкинилен,  $(CR^{11}R^{12})_p-(C_{3-10}$  циклоалкилен)  $-(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_p-($ арилен)  $-(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_p-(C_{1-10}$  гетероциклоалкилен)  $-(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_p-($ гетероарилен)  $-(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_p-O(CR^{11}R^{12})_q$  или  $(CR^{11}R^{12})_p-S(CR^{11}R^{12})_q$ , где указанный  $C_{1-8}$  алкилен,  $C_{2-8}$  алкенилен,  $C_{2-8}$  алкинилен, циклоалкилен, ариллен, гетероциклоалкилен или гетероариллен необязательно является замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $D^4$ .

В некоторых вариантах осуществления  $Y$  представляет собой  $C_{1-8}$  алкилен,  $C_{2-8}$  алкенилен,  $C_{2-8}$  алкинилен или  $(CR^{11}R^{12})_p-(C_{3-10}$  циклоалкилен)  $-(CR^{11}R^{12})_q$ , где указанный  $C_{1-8}$  алкилен,  $C_{2-8}$  алкенилен,  $C_{2-8}$  алкинилен или циклоалкилен необязательно является замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $-D^1-D^2-D^3-D^4$ .

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой C<sub>1-8</sub> алкилен, C<sub>2-8</sub> алкенилен, C<sub>2-8</sub> алкинилен или (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>- (C<sub>3-10</sub> циклоалкилен) - (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, где указанный C<sub>1-8</sub> алкилен, C<sub>2-8</sub> алкенилен, C<sub>2-8</sub> алкинилен или циклоалкилен необязательно является замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из D<sup>4</sup>.

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой C<sub>1-8</sub> алкилен, C<sub>2-8</sub> алкенилен или C<sub>2-8</sub> алкинилен, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из -D<sup>1</sup>-D<sup>2</sup>-D<sup>3</sup>-D<sup>4</sup>.

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой C<sub>1-8</sub> алкилен, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из -D<sup>1</sup>-D<sup>2</sup>-D<sup>3</sup>-D<sup>4</sup>.

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой C<sub>1-8</sub> алкилен, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из D<sup>4</sup>.

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой C<sub>1-8</sub> алкилен, C<sub>2-8</sub> алкенилен, C<sub>2-8</sub> алкинилен, (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>OC (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<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>S (O)<sub>2</sub> (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub> или (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>S (O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup> (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>, где указанный C<sub>1-8</sub> алкилен, C<sub>2-8</sub> алкенилен, C<sub>2-8</sub> алкинилен, необязательно является замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, amino, C<sub>1-4</sub> алкиламино или C<sub>2-8</sub> диалкиламино.

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой C<sub>1-8</sub> алкилен, C<sub>2-8</sub> алкенилен, C<sub>2-8</sub> алкинилен, (CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>- (C<sub>3-10</sub> циклоалкилен) - (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> гетероциклоалкилен) - (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>OC (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>,

$(CR^{11}R^{12})_pNR^cC(O)NR^d(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pS(O)(CR^{11}R^{12})_q$ ,  
 $(CR^{11}R^{12})_pS(O)NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ ,  $(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2(CR^{11}R^{12})_q$  или  
 $(CR^{11}R^{12})_pS(O)_2NR^c(CR^{11}R^{12})_q$ , где указанный  $C_{1-8}$  алкилен,  $C_{2-8}$   
 алкенилен,  $C_{2-8}$  алкинилен, циклоалкилен, арилен,  
 гетероциклоалкилен или гетероарилен, необязательно является  
 замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  
 галогена, OH, CN, amino,  $C_{1-4}$  алкиламино или  $C_{2-8}$  диалкиламино.

В некоторых вариантах осуществления,  $p$  равно 0.

В некоторых вариантах осуществления,  $p$  равно 1.

В некоторых вариантах осуществления,  $p$  равно 2.

В некоторых вариантах осуществления,  $q$  равно 0.

В некоторых вариантах осуществления,  $q$  равно 1.

В некоторых вариантах осуществления,  $q$  равно 2.

В некоторых вариантах осуществления, один из  $p$  и  $q$  равен 0, а другой из  $p$  и  $q$  равен 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления,  $Z$  представляет собой  
 H, галоген,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкинил,  $C_{1-4}$   
 галогеналкил, галогенсульфанил,  $C_{1-4}$  гидроксилалкил,  $C_{1-4}$   
 цианоалкил,  $Cy^1$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  
 $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  
 $C(=NR^i)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^i)NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  
 $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $C(=NOH)R^b$ ,  $C(=NO(C_{1-6} \text{ алкил}))R^b$  и  $S(O)_2NR^cR^d$ , где  
 указанный  $C_{1-8}$  алкил,  $C_{2-8}$  алкенил или  $C_{2-8}$  алкинил, необязательно  
 является замещенным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями,  
 независимо выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{2-4}$  алкенила,  $C_{2-4}$   
 алкинила,  $C_{1-4}$  галогеналкила, галогенсульфанила,  $C_{1-4}$   
 гидроксилалкила,  $C_{1-4}$  цианоалкила,  $Cy^1$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  
 $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  
 $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $C(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  
 $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$ ,  $C(=NOH)R^b$ ,  $C(=NO(C_{1-6} \text{ алкил}))R^b$  и  
 $S(O)_2NR^cR^d$ ;

В некоторых вариантах осуществления,  $Z$  представляет собой  
 арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил, каждый из  
 которых необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4, 5 или 6  
 заместителями, выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{2-4}$  алкенила,  
 $C_{2-4}$  алкинила,  $C_{1-4}$  галогеналкила, галогенсульфанила,  $C_{1-4}$

гидроксиалкила,  $C_{1-4}$  цианоалкила,  $Cy^1$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $C(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$  и  $S(O)_2NR^cR^d$ .

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями, выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{2-4}$  алкенила,  $C_{2-4}$  алкинила,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $C_{1-4}$  гидроксиалкила,  $C_{1-4}$  цианоалкила,  $Cy^1$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $C(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$  и  $S(O)_2NR^cR^d$ .

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями, выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{2-4}$  алкенила,  $C_{2-4}$  алкинила,  $C_{1-4}$  галогеналкила, галогенсульфанила,  $C_{1-4}$  гидроксиалкила,  $C_{1-4}$  цианоалкила,  $Cy^1$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $C(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$  и  $S(O)_2NR^cR^d$ .

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями, выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{2-4}$  алкенила,  $C_{2-4}$  алкинила,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $C_{1-4}$  гидроксиалкила,  $C_{1-4}$  цианоалкила,  $Cy^1$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $C(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$  и  $S(O)_2NR^cR^d$ .

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями, выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{2-4}$  алкенила,  $C_{2-4}$  алкинила,  $C_{1-4}$  галогеналкила, галогенсульфанила,  $C_{1-4}$

гидроксиалкила,  $C_{1-4}$  цианоалкила,  $Cy^1$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $C(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$  и  $S(O)_2NR^cR^d$ .

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями, выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{2-4}$  алкенила,  $C_{2-4}$  алкинила,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $C_{1-4}$  гидроксиалкила,  $C_{1-4}$  цианоалкила,  $Cy^1$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $C(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$  и  $S(O)_2NR^cR^d$ .

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой фенил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями, выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{2-4}$  алкенила,  $C_{2-4}$  алкинила,  $C_{1-4}$  галогеналкила, галогенсульфанила,  $C_{1-4}$  гидроксиалкила,  $C_{1-4}$  цианоалкила,  $Cy^1$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $C(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$  и  $S(O)_2NR^cR^d$ .

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой фенил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями, выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{2-4}$  алкенила,  $C_{2-4}$  алкинила,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $C_{1-4}$  гидроксиалкила,  $C_{1-4}$  цианоалкила,  $Cy^1$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $C(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$  и  $S(O)_2NR^cR^d$ .

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой циклоалкил или гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями, выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{2-4}$  алкенила,  $C_{2-4}$  алкинила,  $C_{1-4}$  галогеналкила, галогенсульфанила,  $C_{1-4}$  гидроксиалкила,  $C_{1-4}$  цианоалкила,  $Cy^1$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,

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

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой циклоалкил или гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями, выбранными из галогена,  $\text{C}_{1-4}$  алкила,  $\text{C}_{2-4}$  алкенила,  $\text{C}_{2-4}$  алкинила,  $\text{C}_{1-4}$  галогеналкила,  $\text{C}_{1-4}$  гидроксialкила,  $\text{C}_{1-4}$  цианоалкила,  $\text{Cy}^1$ , CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OR}^a$ ,  $\text{SR}^a$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $\text{C}(=\text{NR}^j)\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^j)\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$  и  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ .

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями, выбранными из галогена,  $\text{C}_{1-4}$  алкила,  $\text{C}_{2-4}$  алкенила,  $\text{C}_{2-4}$  алкинила,  $\text{C}_{1-4}$  галогеналкила, галогенсульфанила,  $\text{C}_{1-4}$  гидроксialкила,  $\text{C}_{1-4}$  цианоалкила,  $\text{Cy}^1$ , CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OR}^a$ ,  $\text{SR}^a$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $\text{C}(=\text{NR}^j)\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^j)\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$  и  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ .

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой  $\text{C}_{1-8}$  алкил,  $\text{C}_{2-8}$  алкенил или  $\text{C}_{2-8}$  алкинил, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями, выбранными из галогена,  $\text{C}_{1-4}$  алкила,  $\text{C}_{2-4}$  алкенила,  $\text{C}_{2-4}$  алкинила,  $\text{C}_{1-4}$  галогеналкила, галогенсульфанила,  $\text{C}_{1-4}$  гидроксialкила,  $\text{C}_{1-4}$  цианоалкила,  $\text{Cy}^1$ , CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OR}^a$ ,  $\text{SR}^a$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $\text{C}(=\text{NR}^j)\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^j)\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ ,  $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$  и  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ .

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой  $\text{C}_{1-8}$  алкил,  $\text{C}_{2-8}$  алкенил или  $\text{C}_{2-8}$  алкинил, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями, выбранными из галогена,  $\text{C}_{1-4}$  алкила,  $\text{C}_{2-4}$  алкенила,  $\text{C}_{2-4}$  алкинила,  $\text{C}_{1-4}$  галогеналкила,  $\text{C}_{1-4}$  гидроксialкила,  $\text{C}_{1-4}$  цианоалкила,  $\text{Cy}^1$ , CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OR}^a$ ,  $\text{SR}^a$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,



$OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $C(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(=NR^j)NR^cR^d$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$  и  $S(O)_2NR^cR^d$ .

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{2-4}$  алкенила,  $C_{2-4}$  алкинила,  $C_{1-4}$  галогеналкила, галогенсульфанила,  $C_{1-4}$  гидроксипалкила,  $C_{1-4}$  цианоалкила,  $Cy^1$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$  и  $S(O)_2NR^cR^d$ .

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{2-4}$  алкенила,  $C_{2-4}$  алкинила,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $C_{1-4}$  гидроксипалкила,  $C_{1-4}$  цианоалкила,  $Cy^1$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$  и  $S(O)_2NR^cR^d$ .

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{2-4}$  алкенила,  $C_{2-4}$  алкинила,  $C_{1-4}$  галогеналкила, галогенсульфанила,  $C_{1-4}$  гидроксипалкила,  $C_{1-4}$  цианоалкила,  $Cy^1$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$  и  $S(O)_2NR^cR^d$ .

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{2-4}$  алкенила,  $C_{2-4}$  алкинила,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $C_{1-4}$  гидроксипалкила,  $C_{1-4}$  цианоалкила,  $Cy^1$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,

$S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$  и  $S(O)_2NR^cR^d$ .

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{2-4}$  алкенила,  $C_{2-4}$  алкинила,  $C_{1-4}$  галогеналкила, галогенсульфанила,  $C_{1-4}$  гидроксильного алкила,  $C_{1-4}$  цианоалкила,  $Cy^1$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$  и  $S(O)_2NR^cR^d$ .

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{2-4}$  алкенила,  $C_{2-4}$  алкинила,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $C_{1-4}$  гидроксильного алкила,  $C_{1-4}$  цианоалкила,  $Cy^1$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$  и  $S(O)_2NR^cR^d$ .

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой фенил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{2-4}$  алкенила,  $C_{2-4}$  алкинила,  $C_{1-4}$  галогеналкила, галогенсульфанила,  $C_{1-4}$  гидроксильного алкила,  $C_{1-4}$  цианоалкила,  $Cy^1$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$  и  $S(O)_2NR^cR^d$ .

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой фенил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{2-4}$  алкенила,  $C_{2-4}$  алкинила,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $C_{1-4}$  гидроксильного алкила,  $C_{1-4}$  цианоалкила,  $Cy^1$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $C(O)R^b$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $OC(O)R^b$ ,  $OC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$ ,  $NR^cC(O)NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)OR^a$ ,  $S(O)R^b$ ,  $S(O)NR^cR^d$ ,  $S(O)_2R^b$ ,  $NR^cS(O)_2R^b$  и  $S(O)_2NR^cR^d$ .

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой

циклоалкил или гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>2-4</sub> алкенила, C<sub>2-4</sub> алкинила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, галогенсульфанила, C<sub>1-4</sub> гидроксипалкила, C<sub>1-4</sub> цианоалкила, 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> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой циклоалкил или гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>2-4</sub> алкенила, C<sub>2-4</sub> алкинила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>1-4</sub> гидроксипалкила, C<sub>1-4</sub> цианоалкила, 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> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой C<sub>1-8</sub> алкил, C<sub>2-8</sub> алкенил или C<sub>2-8</sub> алкинил, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>2-4</sub> алкенила, C<sub>2-4</sub> алкинила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, галогенсульфанила, C<sub>1-4</sub> гидроксипалкила, C<sub>1-4</sub> цианоалкила, 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> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой C<sub>1-8</sub> алкил, C<sub>2-8</sub> алкенил или C<sub>2-8</sub> алкинил, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>2-4</sub> алкенила, C<sub>2-4</sub> алкинила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>1-4</sub> гидроксипалкила, C<sub>1-4</sub> цианоалкила, 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> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой

$C_{1-8}$  алкил,  $C_{2-8}$  алкенил,  $C_{2-8}$  алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галогеналкила, галогенсульфанила,  $C_{1-4}$  гидроксипалкила,  $C_{1-4}$  цианоалкила,  $Cy^1$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$  и  $S(O)R^b$ .

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой  $C_{1-8}$  алкил,  $C_{2-8}$  алкенил,  $C_{2-8}$  алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $C_{1-4}$  гидроксипалкила,  $C_{1-4}$  цианоалкила,  $Cy^1$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$  и  $S(O)R^b$ .

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой  $C_{1-8}$  алкил,  $C_{2-8}$  алкенил,  $C_{2-8}$  алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галогеналкила, галогенсульфанила,  $C_{1-4}$  гидроксипалкила,  $C_{1-4}$  цианоалкила,  $Cy^1$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$  и  $S(O)R^b$ .

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой  $C_{1-8}$  алкил,  $C_{2-8}$  алкенил,  $C_{2-8}$  алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $C_{1-4}$  гидроксипалкила,  $C_{1-4}$  цианоалкила,  $Cy^1$ , CN,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $C(O)NR^cR^d$ ,  $C(O)OR^a$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NR^cC(O)R^b$  и  $S(O)R^b$ .

В некоторых вариантах осуществления, Z является замещенным по крайней мере одним заместителем, включающим по крайней мере одну CN группу.

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой  $C_{1-8}$  алкил,  $C_{2-8}$  алкенил,  $C_{2-8}$  алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил, каждый из которых замещен по крайней мере одной CN или  $C_{1-4}$  цианоалкильной группой и

необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4 или 5 дополнительными заместителями, выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>2-4</sub> алкенила, C<sub>2-4</sub> алкинила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, галогенсульфанила, C<sub>1-4</sub> гидроксипалкила, C<sub>1-4</sub> цианоалкила, 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> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

В некоторых вариантах осуществления, Z представляет собой C<sub>1-8</sub> алкил, C<sub>2-8</sub> алкенил, C<sub>2-8</sub> алкинил, арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил, каждый из которых замещен по крайней мере одной CN или C<sub>1-4</sub> цианоалкильной группой и необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4 или 5 дополнительными заместителями, выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>2-4</sub> алкенила, C<sub>2-4</sub> алкинила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>1-4</sub> гидроксипалкила, C<sub>1-4</sub> цианоалкила, 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> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>.

В некоторых вариантах осуществления, где фрагмент -(Y)<sub>n</sub>-Z вместе с i) A<sup>2</sup>, к которому фрагмент присоединен, ii) R<sup>5</sup> или R<sup>6</sup> либо в T, либо в V, и iii) атомом C или N, к которому R<sup>5</sup> или R<sup>6</sup> либо в T, либо в V присоединен, образует 4-20-членное арильное, циклоалкильное, гетероарильное или гетероциклоалкильное кольцо, конденсированное с 5-членным кольцом, образованным A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, U, T и V, где указанное 4-20-членное арильное, циклоалкильное, гетероарильное или гетероциклоалкильное кольцо необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из -(W)<sub>m</sub>-Q.

В некоторых вариантах осуществления, где фрагмент -(Y)<sub>n</sub>-Z вместе с i) A<sup>2</sup>, к которому фрагмент присоединен, ii) R<sup>5</sup> или R<sup>6</sup> либо в T, либо в V, и iii) атомом C или N, к которому R<sup>5</sup> или R<sup>6</sup> либо в T, либо в V присоединен, образует 4-8-членное арильное, циклоалкильное, гетероарильное или гетероциклоалкильное кольцо, конденсированное с 5-членным кольцом, образованным A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, U, T и V, где указанное 4-8-членное арильное, циклоалкильное, гетероарильное или гетероциклоалкильное кольцо необязательно

является замещенным 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из  $-(W)_m-Q$ .

В некоторых вариантах осуществления, фрагмент  $-(Y)_n-Z$  вместе с i)  $A^2$ , к которому фрагмент присоединен, ii)  $R^5$  или  $R^6$  либо в T, либо в V, и iii) атомом C или N, к которому  $R^5$  или  $R^6$  либо в T, либо в V присоединен, образует 6-членное арильное, циклоалкильное, гетероарильное или гетероциклоалкильное кольцо, конденсированное с 5-членным кольцом, образованным  $A^1$ ,  $A^2$ , U, T и V, где указанное 6-членное арильное, циклоалкильное, гетероарильное или гетероциклоалкильное кольцо необязательно является замещенным 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN,  $NO_2$ ,  $C_{1-8}$  алкила,  $C_{2-8}$  алкенила,  $C_{2-8}$  алкинила,  $C_{1-8}$  галогеналкила, арила, циклоалкила, гетероарила или гетероциклоалкила, где указанный  $C_{1-8}$  алкил,  $C_{2-8}$  алкенил,  $C_{2-8}$  алкинил,  $C_{1-8}$  галогеналкил, арил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил необязательно является замещенным 1, 2 или 3 группами CN.

В некоторых вариантах осуществления,  $Sy^1$  и  $Sy^2$  независимо выбирают из арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{2-4}$  алкенила,  $C_{2-4}$  алкинила,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $C_{1-4}$  гидроксильного алкила,  $C_{1-4}$  цианоалкила, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a''}$ ,  $SR^{a''}$ ,  $C(O)R^{b''}$ ,  $C(O)NR^{c''}R^{d''}$ ,  $C(O)OR^{a''}$ ,  $OC(O)R^{b''}$ ,  $OC(O)NR^{c''}R^{d''}$ ,  $NR^{c''}R^{d''}$ ,  $NR^{c''}C(O)R^{b''}$ ,  $NR^{c''}C(O)OR^{a''}$ ,  $S(O)R^{b''}$ ,  $S(O)NR^{c''}R^{d''}$ ,  $S(O)_2R^{b''}$  и  $S(O)_2NR^{c''}R^{d''}$ .

В некоторых вариантах осуществления,  $Sy^1$  и  $Sy^2$  независимо выбирают из арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{2-4}$  алкенила,  $C_{2-4}$  алкинила,  $C_{1-4}$  галогеналкила, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a''}$ ,  $SR^{a''}$ ,  $C(O)R^{b''}$ ,  $C(O)NR^{c''}R^{d''}$ ,  $C(O)OR^{a''}$ ,  $OC(O)R^{b''}$ ,  $OC(O)NR^{c''}R^{d''}$ ,  $NR^{c''}R^{d''}$ ,  $NR^{c''}C(O)R^{b''}$ ,  $NR^{c''}C(O)OR^{a''}$ ,  $S(O)R^{b''}$ ,  $S(O)NR^{c''}R^{d''}$ ,  $S(O)_2R^{b''}$  и  $S(O)_2NR^{c''}R^{d''}$ .

В некоторых вариантах осуществления,  $Sy^1$  и  $Sy^2$  независимо выбирают из циклоалкила и гетероциклоалкила, каждый из которых

необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{2-4}$  алкенила,  $C_{2-4}$  алкинила,  $C_{1-4}$  галогеналкила, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a''}$ ,  $SR^{a''}$ ,  $C(O)R^{b''}$ ,  $C(O)NR^{c''}R^{d''}$ ,  $C(O)OR^{a''}$ ,  $OC(O)R^{b''}$ ,  $OC(O)NR^{c''}R^{d''}$ ,  $NR^{c''}R^{d''}$ ,  $NR^{c''}C(O)R^{b''}$ ,  $NR^{c''}C(O)OR^{a''}$ ,  $S(O)R^{b''}$ ,  $S(O)NR^{c''}R^{d''}$ ,  $S(O)_2R^{b''}$  и  $S(O)_2NR^{c''}R^{d''}$ .

В некоторых вариантах осуществления,  $Cy^1$  и  $Cy^2$  независимо выбирают из циклоалкила необязательно замещенного 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{2-4}$  алкенила,  $C_{2-4}$  алкинила,  $C_{1-4}$  галогеналкила, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a''}$ ,  $SR^{a''}$ ,  $C(O)R^{b''}$ ,  $C(O)NR^{c''}R^{d''}$ ,  $C(O)OR^{a''}$ ,  $OC(O)R^{b''}$ ,  $OC(O)NR^{c''}R^{d''}$ ,  $NR^{c''}R^{d''}$ ,  $NR^{c''}C(O)R^{b''}$ ,  $NR^{c''}C(O)OR^{a''}$ ,  $S(O)R^{b''}$ ,  $S(O)NR^{c''}R^{d''}$ ,  $S(O)_2R^{b''}$  и  $S(O)_2NR^{c''}R^{d''}$ .

В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо выбирают из H, галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{2-4}$  алкенила,  $C_{2-4}$  алкинила,  $C_{1-4}$  галогеналкила, арила, циклоалкила, гетероарила, гетероциклоалкила, CN,  $NO_2$ ,  $OR^7$ ,  $SR^7$ ,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)NR^9R^{10}$ ,  $C(O)OR^7$ ,  $OC(O)R^8$ ,  $OC(O)NR^9R^{10}$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $NR^9C(O)R^8$ ,  $NR^9C(O)OR^7$ ,  $S(O)R^8$ ,  $S(O)NR^9R^{10}$ ,  $S(O)_2R^8$ ,  $NR^9S(O)_2R^8$  и  $S(O)_2NR^9R^{10}$ .

В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  независимо выбирают из H, галогена и  $C_{1-4}$  алкила.

В некоторых вариантах осуществления, каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  представляет собой H, галоген или  $C_{1-4}$  алкил.

В некоторых вариантах осуществления,  $R^5$  представляет собой H, галоген,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{2-4}$  алкенил,  $C_{2-4}$  алкинил,  $C_{1-4}$  галогеналкил, CN,  $NO_2$ ,  $OR^7$ ,  $SR^7$ ,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)NR^9R^{10}$ ,  $C(O)OR^7$ ,  $OC(O)R^8$ ,  $OC(O)NR^9R^{10}$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $NR^9C(O)R^8$ ,  $NR^9C(O)OR^7$ ,  $S(O)R^8$ ,  $S(O)NR^9R^{10}$ ,  $S(O)_2R^8$ ,  $NR^9S(O)_2R^8$  или  $S(O)_2NR^9R^{10}$ .

В некоторых вариантах осуществления,  $R^5$  представляет собой H, галоген,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил, галогенсульфанил, CN или  $NR^9R^{10}$ .

В некоторых вариантах осуществления,  $R^5$  представляет собой H, галоген,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  галогеналкил, CN или  $NR^9R^{10}$ .

В некоторых вариантах осуществления,  $R^5$  представляет собой

H.

В некоторых вариантах осуществления, R<sup>6</sup> представляет собой H или C<sub>1-4</sub> алкил.

В некоторых вариантах осуществления, R<sup>6</sup> представляет собой H.

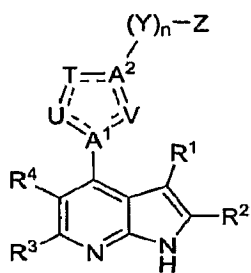
В некоторых вариантах осуществления, R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> независимо выбирают из H, галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>2-4</sub> алкенила, C<sub>2-4</sub> алкинила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, галогенсульфанила, C<sub>1-4</sub> гидроксипалкила, C<sub>1-4</sub> цианоалкила, Cy<sup>1</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> алкил))R<sup>b</sup> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, где указанный C<sub>1-8</sub> алкил, C<sub>2-8</sub> алкенил или C<sub>2-8</sub> алкинил, необязательно является замещенным 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>2-4</sub> алкенила, C<sub>2-4</sub> алкинила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, галогенсульфанила, C<sub>1-4</sub> гидроксипалкила, C<sub>1-4</sub> цианоалкила, 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> алкил))R<sup>b</sup> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

В некоторых вариантах осуществления, R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> независимо выбирают из H, галогена, OH, CN, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, галогенсульфанила, SCN, C<sub>2-4</sub> алкенила, C<sub>2-4</sub> алкинила, C<sub>1-4</sub> гидроксипалкила, C<sub>1-4</sub> цианоалкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила.

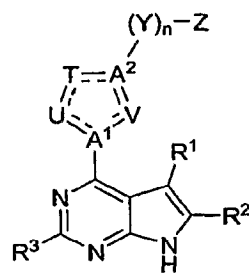
В некоторых вариантах осуществления, R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> независимо выбирают из H, галогена, OH, CN, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>2-4</sub> алкенила, C<sub>2-4</sub> алкинила, C<sub>1-4</sub> гидроксипалкила, C<sub>1-4</sub> цианоалкила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления, соединение имеет формулу Ia или Ib:



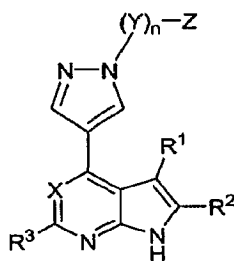


Ia



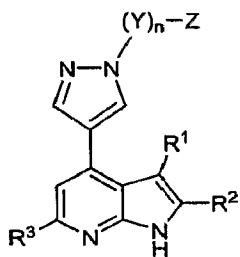
Ib.

В некоторых вариантах осуществления, соединение имеет формулу II:

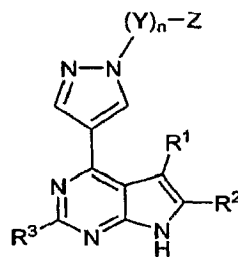


II.

В некоторых вариантах осуществления, соединение имеет формулу IIIa или IIIb:

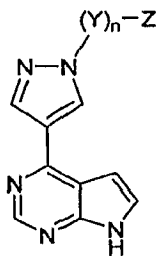


IIIa



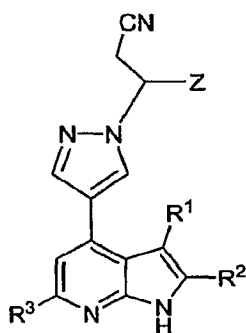
IIIb.

В некоторых вариантах осуществления, соединение имеет формулу IV:



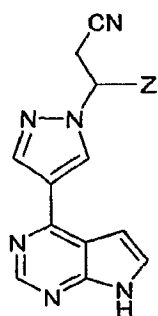
IV.

В некоторых вариантах осуществления, соединение имеет формулу Va:



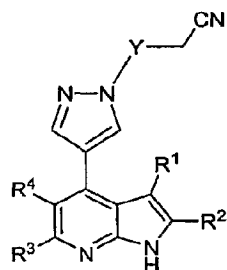
Va.

В некоторых вариантах осуществления, соединение имеет формулу Vb:



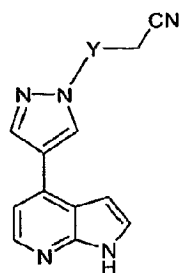
Vb.

В некоторых вариантах осуществления, соединение имеет формулу VIa:



VIa.

В некоторых вариантах осуществления, соединение имеет формулу VIb:



VIb.

В различных местах в настоящем описании заместители

соединений по изобретению раскрываются в виде групп или в виде диапазонов. Преднамеренно подразумевается, что изобретение включает каждую и любую субкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин "C<sub>1-6</sub> алкил" специально предназначен для отдельного раскрытия метила, этила, C<sub>3</sub> алкила, C<sub>4</sub> алкила, C<sub>5</sub> алкила и C<sub>6</sub> алкила.

Дополнительно следует понимать, что некоторые отличительные особенности изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть обеспечены в сочетании с единственным вариантом осуществления. Наоборот, различные отличительные особенности изобретения, которые для краткости описаны в контексте единственного варианта осуществления также могут быть обеспечены по отдельности или в любой подходящей субкомбинации.

В различных местах в настоящем описании описываются связывающие заместители. Специально подразумевается, что каждый связывающий заместитель включают как прямую, так и обратную форму связывающего заместителя. Например,  $-NR(CR'R'')_n-$  включает как  $NR(CR'R'')_n$ , так и  $-(CR'R'')_nNR-$ . Когда в структуре ясно требуется связывающая группа, в качестве связывающей группы следует понимать переменные Маркуша, перечисленные для такой группы. Например, если структура требует присутствия связывающей группы и определение группы Маркуша для данной переменной перечисляет "алкил" или "арил", то следует понимать, что «алкил» или "арил" представляют собой алкиленовую группу или ариленовую группу, соответственно.

Термин "n-членный", где n представляет собой целое число, описывает число образующих кольцо атомов в фрагменте, где число образующих кольцо атомов равно n. Например, пиперидинил представляет собой пример 6-членного гетероциклоалкильного кольца и 1,2,3,4-тетрагидронафталин представляет собой пример 10-членной циклоалкильной группы.

Для использования в данном описании, подразумевается, что термин "алкил" относится к насыщенным углеводородным группам, которые являются линейными или разветвленными. Примеры алкильных групп включают метил (Me), этил (Et), пропил

(например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, трет-бутил), пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил), и тому подобные. Алкильная группа может содержать от 1 до примерно 20, от 2 до примерно 20, от 1 до примерно 10, от 1 до примерно 8, от 1 до примерно 6, от 1 до примерно 4, от 1 до примерно 3 атомов углерода. Связывающая алкильная группа упоминается в данном описании как «алкилен».

Для использования в данном описании, термин "алкенил" относится к алкильной группе, имеющей одну или более двойных углерод-углеродных связей. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, циклогексенил и тому подобные. Связывающая алкенильная группа упоминается в данном описании как "алкенилен".

Для использования в данном описании, термин "алкинил" относится к алкильной группе, имеющей одну или более тройных углерод-углеродных связей. Примеры алкинильных групп включают этинил, пропилил, и тому подобные. Связывающая алкинильная группа упоминается в данном описании как "алкинилен".

Для использования в данном описании, термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, имеющей один или несколько галогеновых заместителей. Примеры галогеналкильных групп включают  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_2\text{F}_5$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_2$ ,  $\text{C}_2\text{Cl}_5$ , и тому подобные.

Для использования в данном описании, термин "галогенсульфанил" относится к серосодержащей группе, имеющей один или несколько галогеновых заместителей. Примеры галогенсульфанильных групп включают пентагалогенсульфанильные группы, такие как  $\text{SF}_5$ .

Для использования в данном описании, термин "арил" относится к моноциклическим или полициклическим (например, имеющим 2, 3 или 4 конденсированных кольца) ароматическим углеводородам, таким как, например, фенил, нафтил, антраценил, фенантренил, инданил, инденил и тому подобные. В некоторых вариантах осуществления, арильные группы содержат от 6 до примерно 20 атомов углерода. Связывающая арильная группа упоминается в данном описании как "арилен".

Для использования в данном описании, термин "циклоалкил"

относится к неароматическим циклическим углеводородам, включая циклизированные алкильные, алкенильные и алкинильные группы. Циклоалкильные группы могут включать моно или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) группы и спироциклы. Образующие кольцо атомы углерода циклоалкильной группы необязательно могут быть замещенными оксо или сульфидо группой. Циклоалкильные группы также включают циклоалкилидены. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексаденил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, адамантил и тому подобные. Также в определение циклоалкила включены фрагменты, которые содержат одно или несколько конденсированных ароматических колец (т.е., имеющие общую связь) с циклоалкильным кольцом, например, бензо- или тиенильные производные пентана, пентена, гексана и тому подобные. Циклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо может быть присоединена через любой образующий кольцо атом, включая образующие кольцо атомы конденсированного ароматического кольца. Связывающая циклоалкильная группа упоминается в данном описании как "циклоалкилен".

Для использования в данном описании, термин "гетероарил" относится к ароматическому гетероциклу, имеющему по крайней мере один гетероатом в кольце, такой как сера, кислород или азот. Гетероарильные группы включают моноциклические и полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) системы. Примеры гетероарильных групп включают, без ограничения, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пиррил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, бензотиенил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, и тому подобные. В некоторых вариантах осуществления, гетероарильная группа содержит от 1 до примерно 20 атомов углерода и в следующих вариантах осуществления от примерно 3 до примерно 20

атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, гетероарильная группа содержит от 3 до примерно 14, от до примерно 14, от 3 до примерно 7 или 5-6 образующих кольцо атомов. В некоторых вариантах осуществления, гетероарильная группа содержит от 1 до примерно 14, от 1 до примерно 3 или 1-2 гетероатома. Связывающая гетероарильная группа упоминается в данном описании как "гетероарилен".

Для использования в данном описании, термин "гетероциклоалкил" относится к неароматическим гетероциклам, включая циклические алкильные, алкенильные и алкинильные группы, где один или несколько из образующих кольцо атомов углерода заменен на гетероатом, такой как атом O, N или S. Гетероциклоалкильные группы включают моноциклические и полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) системы, а также спироциклы. Пример "гетероциклоалкильных" групп включает морфолино, тиоморфолино, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, 2,3-дигидробензофурил, 1,3-бензодиоксол, бензо-1,4-диоксан, пиперидинил, пирролидинил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил и тому подобные. Образующие кольцо атомы углерода и гетероатомы гетероциклоалкильной группы необязательно могут быть замещенными оксо или сульфидо группой. Также в определение гетероциклоалкила включены фрагменты, которые содержат одно или несколько конденсированных ароматических колец (т.е., имеющие общую связь) с неароматическим гетероциклическим кольцом, например, фталимидил, нафталимидил и бензопроизводные гетероциклов. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена через образующий кольцо атом углерода или образующий кольцо гетероатом. Гетероциклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой образующий кольцо атом, включая образующий кольцо атом конденсированного ароматического кольца. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкильная группа содержит от 1 до примерно 20 атомов углерода и в дополнительных вариантах осуществления от примерно 3 до

примерно 20 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкильная группа содержит от 3 до примерно 14, от 4 до примерно 14, от 3 до примерно 7, или 5-6 образующих кольцо атомов. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкильная группа содержит от 1 до примерно 4, от 1 до примерно 3 или 1-2 гетероатома. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкильная группа содержит 0-3 двойных или тройных связи. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкильная группа содержит 0-2 двойных или тройных связи. Связывающая гетероциклоалкильная группа упоминается в данном описании как "гетероциклоалкилен."

Для использования в данном описании, "гало" или "галоген" включает фтор, хлор, бром и иод.

Для использования в данном описании, термин "арилалкил" относится к алкилу, замещенному арилом, а термин "циклоалкилалкил" относится к алкилу, замещенному циклоалкилом. Примером арилалкильной группы является бензил.

Для использования в данном описании, термин "гетероарилалкил" относится к алкилу, замещенному гетероарилом и "гетероциклоалкилалкил" относится к алкилу, замещенному гетероциклоалкилом.

Для использования в данном описании, термин "амино" относится к  $\text{NH}_2$ .

Для использования в данном описании, термин "алкиламино" относится к аминогруппе, замещенной алкильной группой.

Для использования в данном описании, термин "диалкиламино" относится к аминогруппе, замещенной двумя алкильными группами.

Для использования в данном описании, термин "гидроксиалкил" относится к алкильной группе, замещенной гидроксилом.

Для использования в данном описании, термин "цианоалкил" относится к алкильной группе, замещенной циано. Атом углерода цианогруппы обычно не входит в счет углеродов, предшествующих термину. Например, цианометил рассматривается в данном описании как  $\text{C}_1$  цианоалкильная группа.

Описанные здесь соединения могут быть асимметрическими

(например, содержащими одни или несколько стереоцентров). Все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, включены в объем изобретения, если не указано другого. Соединения по настоящему изобретению, которые содержат асимметрически замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активной или рацемической формах. Известные из уровня техники способы получения оптически активных форм из оптически активных исходных веществ включают такие, как разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез. Многие геометрические изомеры олефинов, соединений с C=N двойными связями и тому подобных также могут присутствовать в описанных здесь соединениях, и все такие стабильные изомеры также подразумеваются в настоящем изобретении. Описаны цис- и транс-геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению и они могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде разделенных изомерных форм.

Разделение на оптические изомеры рацемических смесей соединений может быть проведено с помощью любого из многочисленных способов, известных в данной области. Иллюстративный способ включает дробную кристаллизацию с использованием хиральной разделяющей кислоты, которая представляет собой оптически активную солеобразующую органическую кислоту. Подходящими разделяющими агентами для способов дробной кристаллизации являются, например, оптически активные кислоты, такие как D- и L- формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты, или различные оптически активные камфорсульфоновые кислоты, такие как  $\beta$ -камфорсульфоновая кислота. Другие разделяющие агенты, пригодные для способов дробной кристаллизации, включают стереоизомерно чистые формы  $\alpha$ -метилбензиламина (например, S- и R- формы или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицин, норэфедрин, эфедрин, N-метилэфедрин, циклогексилэтиламин, 1,2-диаминоциклогексан и тому подобные.

Разделение на оптические изомеры рацемических смесей также



может быть проведено путем элюирования на колонке, заполненной оптически активным разделяющим агентом (например, динитробензоилфенилглицин). Подходящая композиция растворителей для элюирования может быть определена специалистом в данной области.

Соединения по изобретению также включают таутомерные формы. Таутомерные формы являются результатом замены простой связи со смежной двойной связью вместе с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые представляют собой изомерные протонированные состояния, имеющие одну и ту же эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают пары кетон-енол, пары амид-имидиновая кислота, пары лактам-лактим, пары амид-имидиновая кислота, пары енамин-имин и кольцеобразные формы, где протон может занимать два или более положений в гетероциклической системе, например, 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н- 1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н- изоиндол и 1Н-и 2Н- пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или же они стерически зафиксированы в одной форме за счет подходящего замещения.

Соединения по изобретению дополнительно включают гидраты и сольваты, а также безводные и несольватированные формы.

Соединения по изобретению также включают все изотопы атомов, существующих в промежуточных или конечных соединениях. Изотопы включают те атомы, которые имеют такой же атомный номер, но различные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления, соединения по изобретению и их соли по существу являются выделенными. Под выражением «по существу выделенные» подразумевается, что соединения по крайней мере частично или по существу отделены от окружающей среды, в которой они образовались или были обнаружены. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную соединением по изобретению. Разделение по существу может включать композиции, содержащие по крайней мере примерно 50%, по крайней мере примерно 60%, по крайней

мере примерно 70%, по крайней мере примерно 80%, по крайней мере примерно 90%, по крайней мере примерно 95%, по крайней мере примерно 97% или по крайней мере примерно 99% по весу соединения по изобретению или его соли. Способы выделения соединений и солей являются обычными для данной области.

Выражения «температура окружающей среды» и «комнатная температура» как они использованы в данном описании, понятны в данной области и относятся обычно к температуре, например, к температуре реакции, которая является близкой к температуре в комнате, где проводят реакцию, например, к температуре от примерно 20°C до примерно 30°C.

Выражение «фармацевтически приемлемый» используется в данном описании для упоминания тех соединений, веществ, композиций и/или препаративных дозированных форм которые, в рамках значимого медицинского суждения, являются подходящими для применения в контакте с тканями организма человека и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической ответной реакции или других проблем или осложнений, соразмерных с разумным соотношением преимущество/риск.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли описанных здесь соединений. Для использования в данном описании, термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным описанных соединений, в которых исходные соединения модифицированы путем преобразования существующего фрагмента кислоты или основания в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются указанным, соли минеральных или органических кислот и основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобные. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению включают обычные нетоксичные соли исходных соединений, образованные, например, нетоксичными неорганическими или органическими кислотами. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходных соединений, которые содержат основной или кислотный фрагмент с помощью обычных химических методов.

Обычно, такие соли могут быть получены путем взаимодействия свободных кислотных или основных форм данных соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в смеси этих двух растворителей; обычно неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил (MeCN) являются предпочтительными. Перечень подходящих солей можно найти в публикациях Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack-Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждая из которых включены в данное описание в качестве ссылки во всей своей полноте.

Настоящее изобретение также включает пролекарства описанных здесь соединений. Для использования в данном описании, термин «пролекарства» относится к ковалентно связанным носителям, которые высвобождают активное исходное лекарственное средство при введении субъекту-млекопитающему. Пролекарства могут быть получены путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединениях, таким образом, что модифицированные группы расщепляются либо при обычных манипуляциях, либо *in vivo*, приводя к исходным соединениям. Пролекарства включают соединения, в которых гидроксильная, amino, сульфгидрильная или карбоксильная группы связаны с любой группой которая, при введении субъекту-млекопитающему, расщепляется с образованием свободной гидроксильной, amino, сульфгидрильной или карбоксильной группы соответственно. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваются указанным, ацетатные, формиатные и бензоатные производные спиртовой и аминной функциональных групп в соединениях по изобретению. Получение и применение пролекарств обсуждается в публикациях T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series, и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association и Pergamon Press, 1987, обе из которых включены в данное описание в качестве ссылки во всей своей полноте.

### Синтез

Соединения по данному изобретению, включая их соли, могут быть получены с использованием известных методов органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из возможных путей синтеза. Реакции получения соединений по изобретению могут быть проведены в подходящих растворителях, которые легко могут быть выбраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители по существу могут быть не реакционноспособными по отношению к исходным веществам (реагенты), промежуточным соединениям или продуктам при температурах, при которых проводят реакции, например, при температурах, которые могут колебаться от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данную реакцию можно проводить в одном растворителе или смеси растворителей. В зависимости от конкретной стадии реакции подходящие растворители для конкретной стадии реакции могут быть выбраны квалифицированным специалистом.

Получение соединения по изобретению может включать введение и удаление защиты различных химических групп. Необходимость во введении и удалении защитной группы и выбор подходящей защитной группы легко могут быть определены специалистом в данной области. Вопросы химии защитных групп можно найти в книге T. W. Green and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), которая включена в данное описание путем ссылки во всей своей полноте.

Реакции можно контролировать с помощью любого подходящего способа, известного в данной области. Например, образование продукта можно контролировать спектроскопическими методами, такими как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например,  $^1\text{H}$  или  $^{13}\text{C}$ ), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, в видимой и ультрафиолетовой областях света) или масс-спектрометрия или с помощью хроматографии, такой как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография.

Соединения по изобретению могут быть получены в

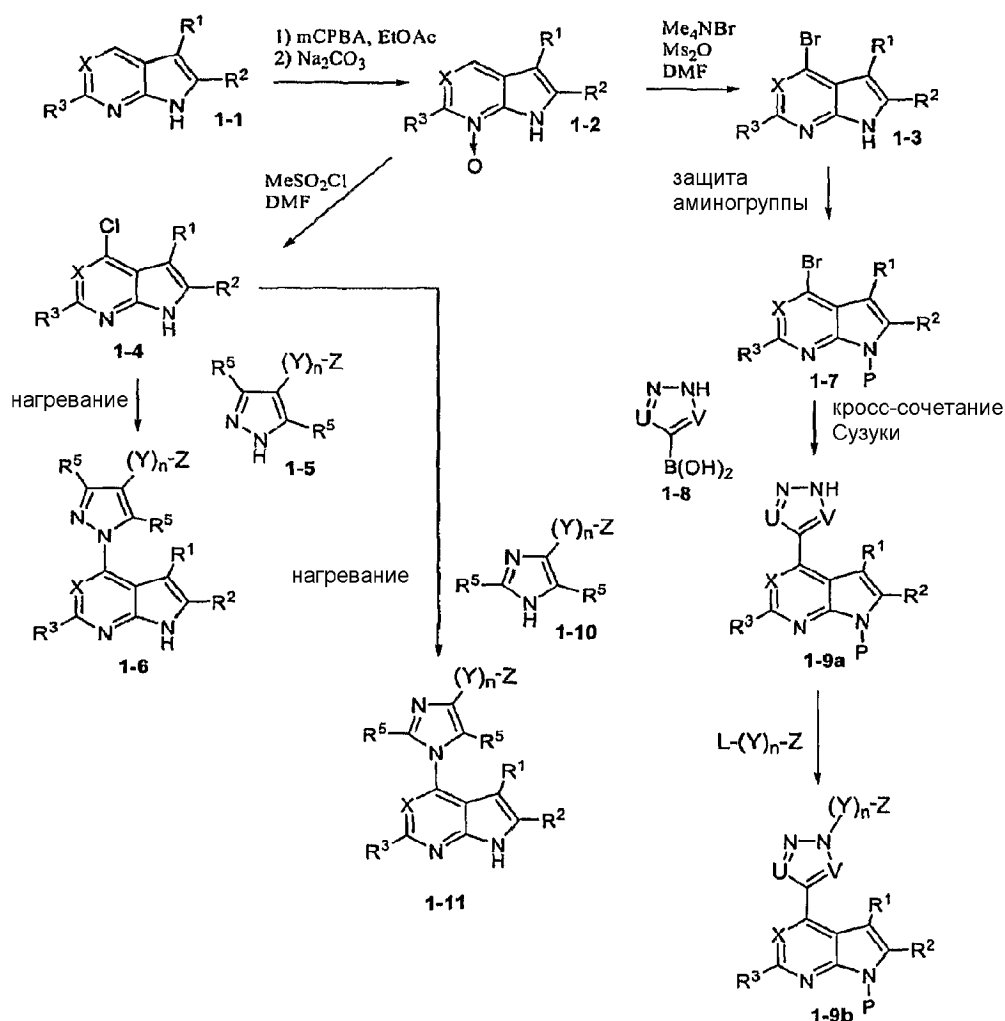
соответствии с многочисленными путями синтеза, известными в литературе. Примеры методов синтеза для получения соединений по изобретению приведены ниже на схемах.

Как показано на схеме 1, пиразолсодержащие центральные фрагменты 1-9 и 1-6 могут быть синтезированы, исходя из пирроло[2,3-b]пиридина или пирроло[2,3-b]пиримидина 1-1. Соединение 1-1 может быть преобразовано в активные производные, такие как аналог N-оксида (1-2) с использованием окислителя, такого как м-CPBA. N-оксид 1-2 можно галогенировать с использованием галогенирующего агента, такого как сочетание бромиды тетраметиламмония и метансульфонового ангидрида, с образованием 4-галогензамещенного соединения 1-3, такого как 4-бромсодержащее соединение, при восстановлении в то же самое время N-оксида. Аминная группа в соединении 1-3 может быть защищена подходящей защитной группой амина с получением защищенного соединения 1-7, которое впоследствии подвергается кросс-сочетанию по Сузуки с борной кислотой 1-8, давая пиразолсодержащие центральные фрагменты 1-9а, которые далее могут быть подвергнуты взаимодействию с реагентом L-(Y)n-Z (где L представляет собой уходящую группу), приводя к соединениям по изобретению 1-9b. Альтернативно, N-оксид 1-2 можно галогенировать с использованием галогенирующего агента, такого как MeSO<sub>2</sub>Cl с образованием 4-галогензамещенного соединения 1-4, такого как 4-хлорсодержащее соединение, при восстановлении в то же самое время N-оксида. 4-Хлорсодержащее соединение 1-4 может быть конденсировано с бромзамещенным соединением пиразола 1-5 в подходящих условиях, таких как нагревание, с получением пиразолсодержащего центрального фрагмента 1-6, который может содержать некоторые функциональные группы, такие как бром или циано, подходящие для последующей химической модификации.

Аналогично, имидазольный центральный фрагмент 1-11 может быть синтезирован конденсацией 4-галогензамещенного соединения 1-4 с имидазольным производным 1-10 в подходящих условиях, таких как нагревание, с получением имидазолсодержащего центрального фрагмента 1-11, который может содержать некоторые функциональные группы, такие как бром или циано, подходящие для

последующей химической модификации.

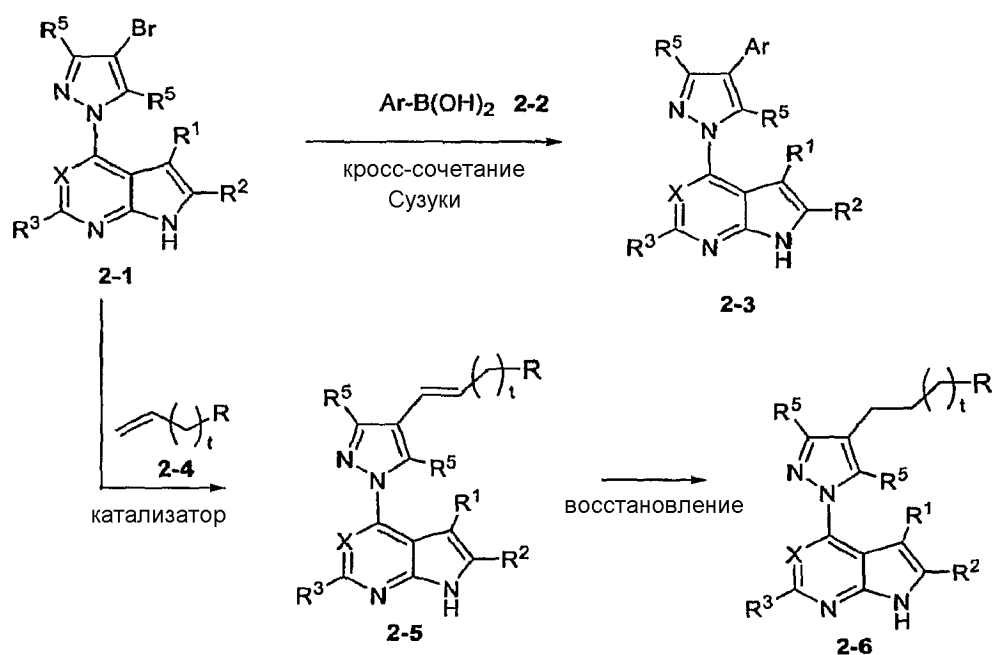
Схема 1



Как показано на схеме 2, пиразолосодержащие центральные фрагменты 2-3, 2-5 и 2-6 могут быть синтезированы, исходя из бромзамещенного производного пиразола 2-1 (соединение 1-6 на схеме 1, где один из R<sup>5</sup> представляет собой Br). Бромзамещенное производное пиразола 2-1 может быть сконденсировано с борсодержащими ароматическими производными, такими как ароматические бороновые кислоты 2-2 с использованием кросс-сочетания Сузуки, где Ar представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых может быть необязательно может быть замещенным одним или несколькими заместителями, такими как алкил, арил, CN, нитро, алкокси, и.т.д. Альтернативно, алкен- или алкинсодержащее соединение, такое как алкенсодержащее соединение 2-5, может быть получено путем конденсации бромзамещенного производного пиразола 2-1 с ненасыщенным соединением, такими как алкен 2-4 в присутствии металлического

катализатора, такого как хлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II), где  $t$  может быть равным 0, 1, 2 и тому подобному; и  $R$  может представлять собой заместитель, такой как алкил, арил, CN, нитро, алкокси, и т.д. Алкеновая группа в соединении 2-5 может быть восстановлена путем гидрирования, с образованием соответствующего соединения 2-6.

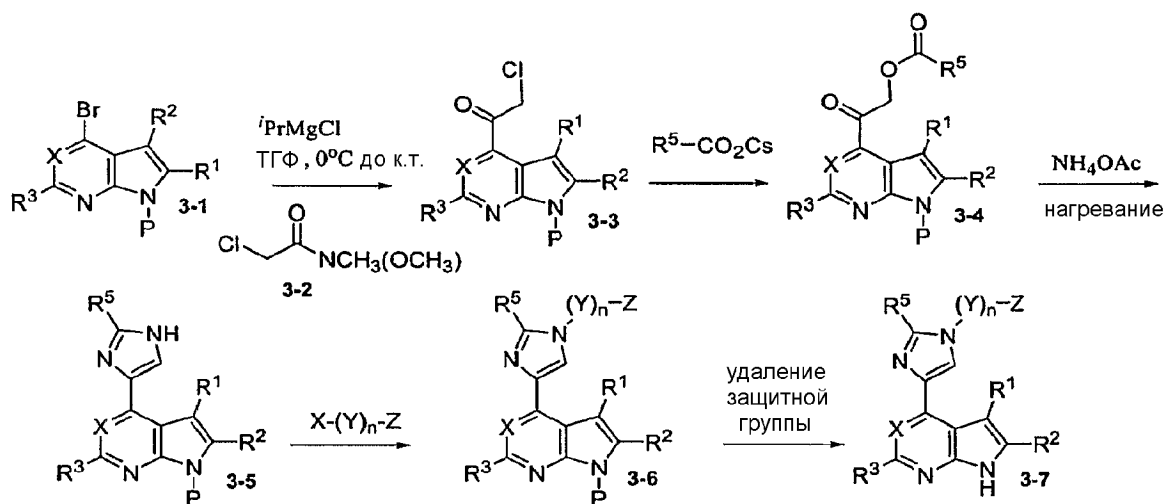
Схема 2



Как показано на схеме 3, имидазолсодержащие центральные фрагменты 3-7 могут быть синтезированы, исходя из N-защищенного 4-бром-пирроло [2,3-b] пиридина или N-защищенного 4-бром-пирроло [2,3-b] пиримидина 3-1, где  $R$  представляет собой подходящую защитную группу амина, такую как { [2-(триметилсилил)этокси]метил } (SEM). Соединение 3-1 может быть подвергнуто взаимодействию с реактивом Гриньяра, таким как изопропилмагнийхлорид, для генерирования ароматического аниона путем ионного обмена. Последующее присоединение к аниону хлорацетилсодержащего соединения, такого как 2-хлор-N-метокси-N-метилацетамид 3-2, обычно будет приводить к хлорацетильному производному 3-3. Производное 3-3 может быть подвергнуто взаимодействию с солью органической кислоты, такой как цезиевая соль  $R^5\text{CO}_2\text{Cs}$ , с получением соединения 3-4. В присутствии подходящего источника аммиака, такого как ацетат аммония, соединение 3-4 может взаимодействовать с аммиаком в подходящих

условиях, таких как высокая температура с образованием имидазольного кольца соединения 3-5. Азот свободного амина в имидазольном производном 3-5 может быть подвергнут последующей модификации, такой как взаимодействие с соединением  $X-(Y)_n-Z$ , где X представляет собой уходящую группу, такую как хлор, бром или иод, таким образом, что образуется соединение 3-6. Защитная группа в соединении 3-6 может быть удалена с помощью подходящего способа в соответствии с природой защитной группы, приводя к соединению 3-7. Следует отметить, что если имеются функциональные группы, присутствующие в группе R, R<sup>5</sup> и  $-(Y)_n-Z$ , могут быть проведены дальнейшие модификации. Например, группа CN может быть гидролизована, с получением амидной группы, карбоновая кислота может быть преобразована в сложный эфир, который, в свою очередь, может быть восстановлен до спирта, который в свою очередь может быть модифицирован в дальнейшем. Специалисту в данной области будут понятны подходящие последующие модификации.

Схема 3

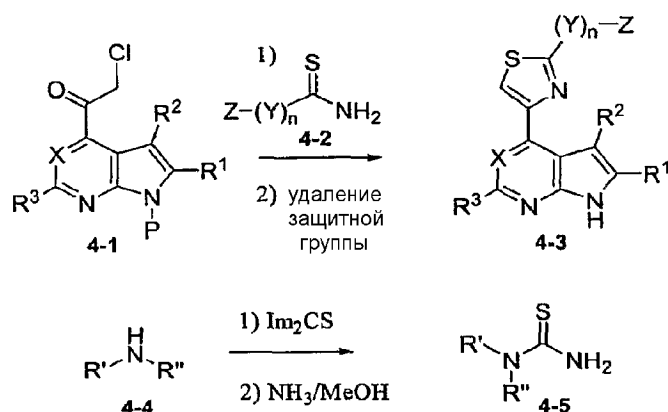


Как показано на схеме 4, тиазолсодержащие центральные фрагменты 4-3 могут быть синтезированы, исходя из N-защитненного хлорацетильного производного 4-1, где P представляет собой подходящую защитную группу амина, такую как SEM. Соединение 4-1 может реагировать с тиаомидом 4-2 с образованием тиазольного кольца с последующим удалением защитной группы у аминного атома азота в пиррольном кольце посредством удаления группы P, с получением соединения 4-3. Различные тиомочевины 4-5



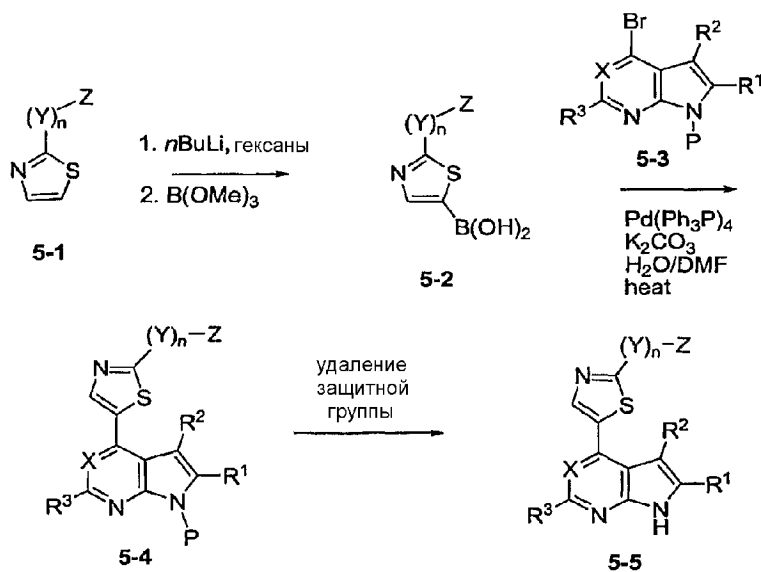
(эквиваленты соединению 4-2, где  $-(Y)_n-Z$  представляет собой  $NR'R''$ ; и  $R'$  и  $R''$  представляют собой H, алкил, арил или тому подобное; или  $R'$  и  $R''$  вместе с атомом N, к которому они присоединены образует гетероциклоалкил), которые можно использовать для получения тиазольных соединений 4-3, могут быть получены из вторичных аминов 4-4. Вторичный амин 4-4 может взаимодействовать с 1,1'-тиокарбонилдидиимдазолом, и полученное промежуточное соединение может далее взаимодействовать с аммиаком, давая тиомочевину 4-5.

Схема 4



Как показано на схеме 5, тиазолсодержащие центральные фрагменты 5-5 могут быть синтезированы, исходя из тиазольного соединения 5-1. Соединение 5-1 может быть подвергнуто взаимодействию с алкилом металла, таким как н-бутиллитий, для генерирования ароматического аниона *in situ* посредством ионного обмена. Последующее присоединение триметилового эфира борной кислоты с последующим гидролизом обычно будет приводить к борной кислоте 5-2. Борная кислота 5-2 может вступать в кросс-сочетание по Сузуки с N-защищенным 4-бром-пирроло[2,3-b]пиридином или N-защищенным 4-бром-пирроло[2,3-b]пиримидином 5-3, где P представляет собой подходящую защитную группу амина, такую как SEM. Защитная группа P в продукте кросс-сочетания 5-4 может быть удалена с использованием подходящего способа в соответствии с природой защитной группы, приводя к соединению по изобретению 5-5.

Схема 5



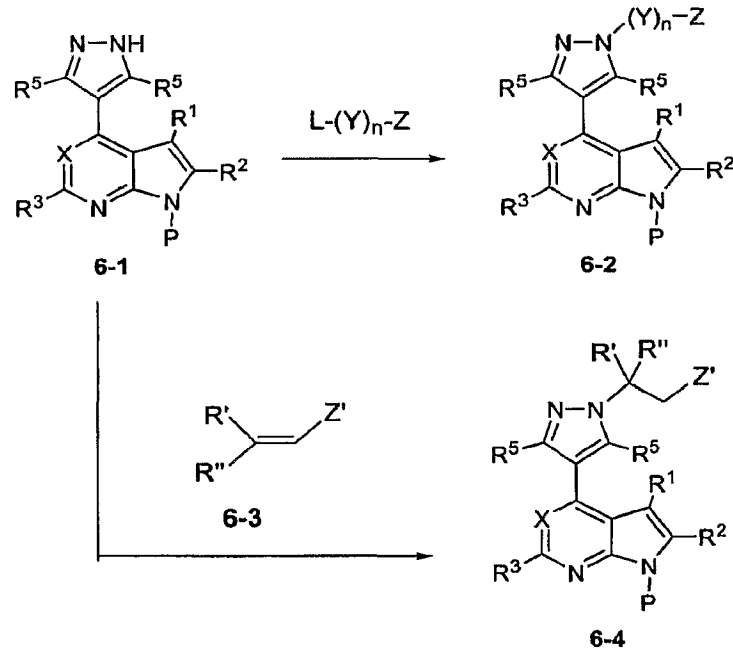
Как показано на схеме 6, пиразолсодержащие соединения 6-1 могут быть дополнительно модифицированы путем замещения пиразольной NH-группы подходящими реагентами. Например, соединение 6-1, в котором P представляет собой подходящую защитную группу амина, такую как SEM, может быть подвергнуто взаимодействию с  $\text{L}-(\text{Y})_n-\text{Z}$ , где L представляет собой уходящую группу, такую как галоген, трифлат или тому подобные, с получением в основных условиях соединения 6-2. Если некоторые функциональные группы присутствуют в группах Y и/или Z, могут быть проведены дальнейшие модификации. Например, группа CN может быть гидролизована с получением амидной группы, карбоновая кислота может быть преобразована в сложный эфир, который в свою очередь может быть восстановлен до спирта. Специалисту в данной области будут понятны подходящие последующие модификации.

Кроме того, соединение 6-1 может быть подвергнуто взаимодействию с алкеном 6-3 (где R' и R'' могут представлять собой H, алкил, циклоалкил и тому подобные; и Z' может представлять собой электроноакцепторную группу, такую как сложноэфирная группа или CN), приводя к получению соединения 6-4. Кроме того, можно провести замещение алкена 6-3 в альфа-положение (альфа относительно Z') для образования замещенных производных продукта 6-4 (см., например, пример 68).

В соединениях 6-2 и 6-4 могут быть удалены защитные группы

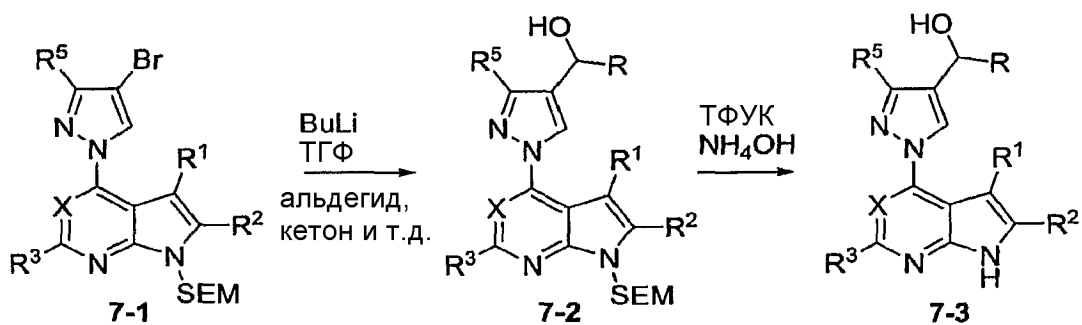
с использованием подходящих способов в соответствии с природой использованной защитной группы, с получением из соответствующих незащищенных эквивалентов.

Схема 6



Как показано на схеме 7, бромпиразол содержащие соединения 7-1 могут быть далее модифицированы путем металлирования такими реагентами, как бутиллитий, и взаимодействия с электрофилами, такими как альдегиды, с получением спиртосодержащих соединений 7-2, в которых может быть удалена защитная группа с получения соединений по изобретению, имеющих формулу 7-3. Специалисту в данной области будут понятны подходящие последующие модификации, где это является подходящим.

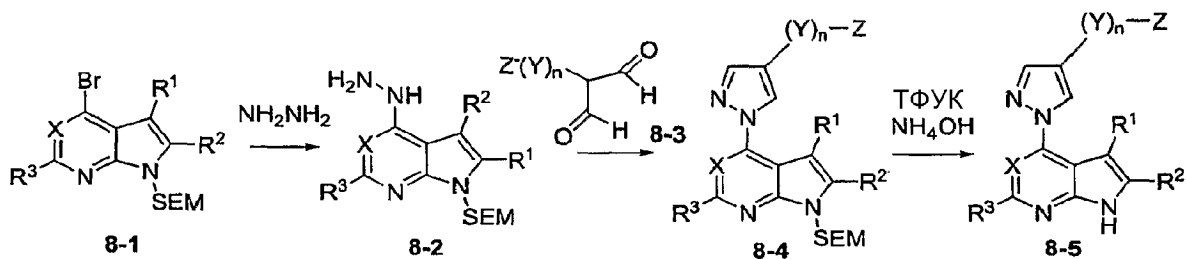
Схема 7



Как показано на схеме 8, пиразолсодержащие соединения 8-4 и 8-5 могут быть получены взаимодействием N-защищенного бромидного соединения 8-1 с гидразином в подходящем

растворителе, таком как N,N-диметилформамид (ДМФ), с получением гидразинового промежуточного соединения 8-2. Гидразиновое промежуточное соединение 8-2 подвергают взаимодействию с подходящим образом замещенным 1,3-бисальдегидом таким как 8-3 с получением пиразолсодержащего соединения 8-4. Если некоторые функциональные группы присутствуют в группах Y и/или Z, могут быть проведены дальнейшие модификации. Например, группа CN может быть гидролизована с получением амидной группы, карбоновая кислота может быть преобразована в сложный эфир, который в свою очередь может быть восстановлен до спирта. Специалисту в данной области будут понятны подходящие последующие модификации.

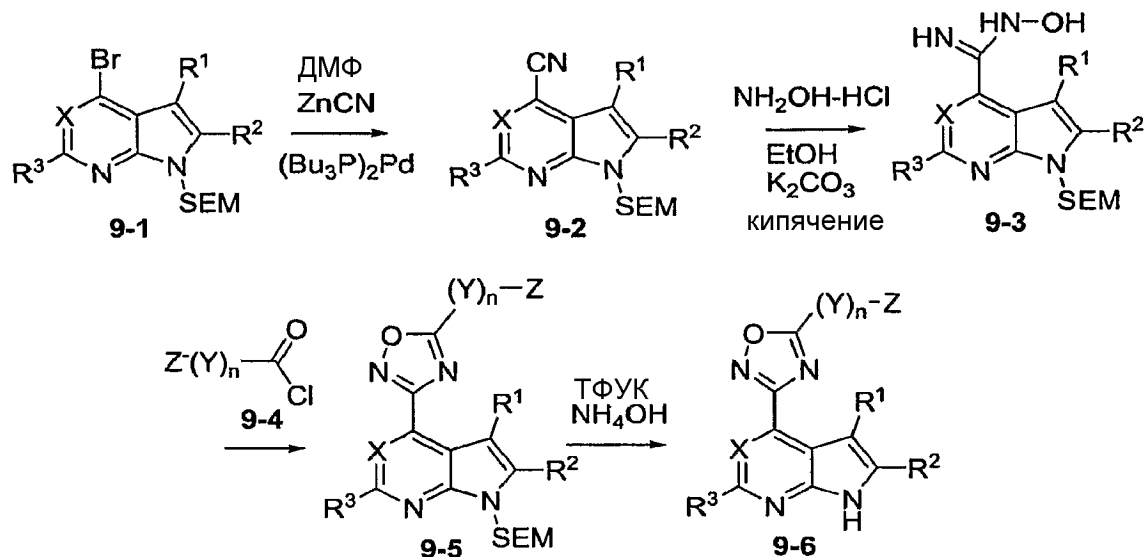
Схема 8



Как показано на схеме 9, соединение 1,2,4-оксадиазола 9-6 может быть получено из N-защищенного бромидного соединения 9-1 при обработке его цианидом цинка в ДМФ в присутствии катализатора, такого как бис(трибутил)палладий, с получением N-защищенного циано-соединения 9-2. N-Гидроксикарбоксимидамидное соединение 9-3 может быть получено путем нагревания N-защищенного циано-соединения 9-2 с гидрохлоридом гидросиламина в подходящем растворителе, таком как этанол, в присутствии основания, такого как карбонат калия, при температуре ниже температуры кипения растворителя. N-Защищенное соединение 1,2,4-оксадиазола может быть получено путем обработки N-гидроксикарбоксимидамидного соединения 9-3 подходящим образом замещенным хлорангидридом кислоты 9-4 в растворителе, таком как пиридин, при температуре, достаточной для завершения замыкания кольца. Если некоторые функциональные группы присутствуют в группах Y и/или Z, могут быть проведены дальнейшие модификации. Например, группа CN может быть гидролизована с получением

амидной группы, карбоновая кислота может быть преобразована в сложный эфир, который в свою очередь может быть восстановлен до спирта. Специалисту в данной области будут понятны подходящие последующие модификации, где это является подходящим.

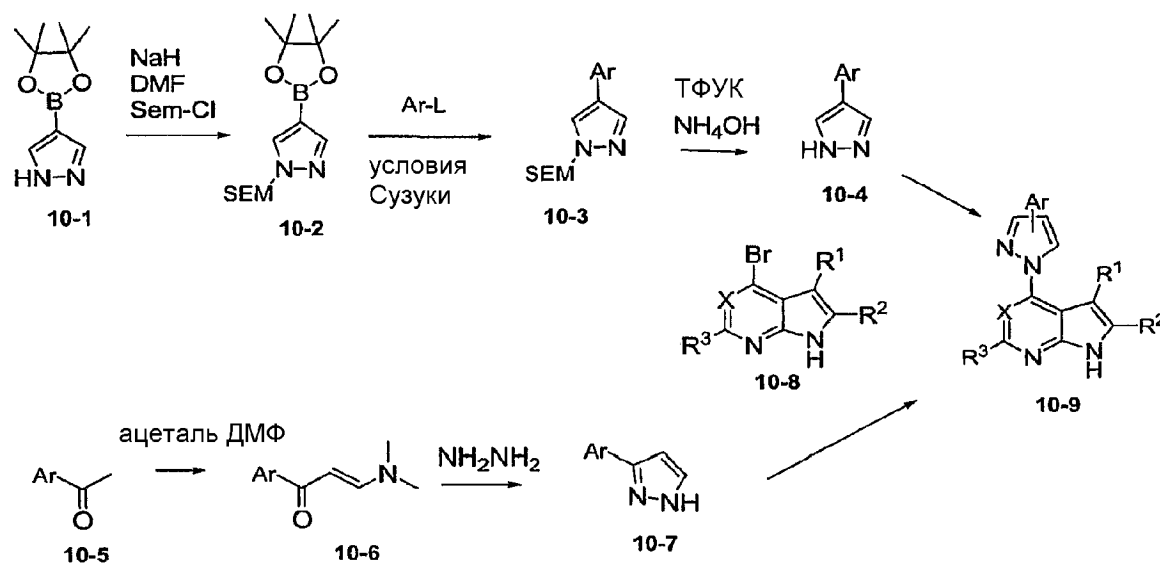
Схема 9



Как показано на схеме 10, 3- и 4-арилпиразоло-соединения 10-9 могут быть получены путем взаимодействия соответствующего 3-арилпиразоло-соединения 10-4 или 4-арилпиразоло-соединения 10-7 с подходящим образом замещенным бромидным соединением 10-8, как описано ранее. 3-Арилпиразольное соединение 10-4 может быть получено путем взаимодействия замещенной подходящим образом арильной группы, содержащей галоген, такой как бром, или трифлат с N-защищенной бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты соединения пиразола 10-2 в условиях типа условий Сузуки, известных в литературе. N-защитная группа в 10-3 может быть удалена в условиях, описанных ранее и известных в литературе для удаления группы, такой как SEM.

4-Арилпиразольные соединения 10-7 могут быть получены путем взаимодействия подходящим образом замещенного соединения ацетофенона 10-5 с ацеталем ДМФ при повышенной температуре, с получением диметиламино-соединения 10-6. 4-Арилпиразоло-соединения 10-7 могут быть получены путем обработки диметиламино-соединения 10-6 с гидразином в растворителе, таком как этанол.

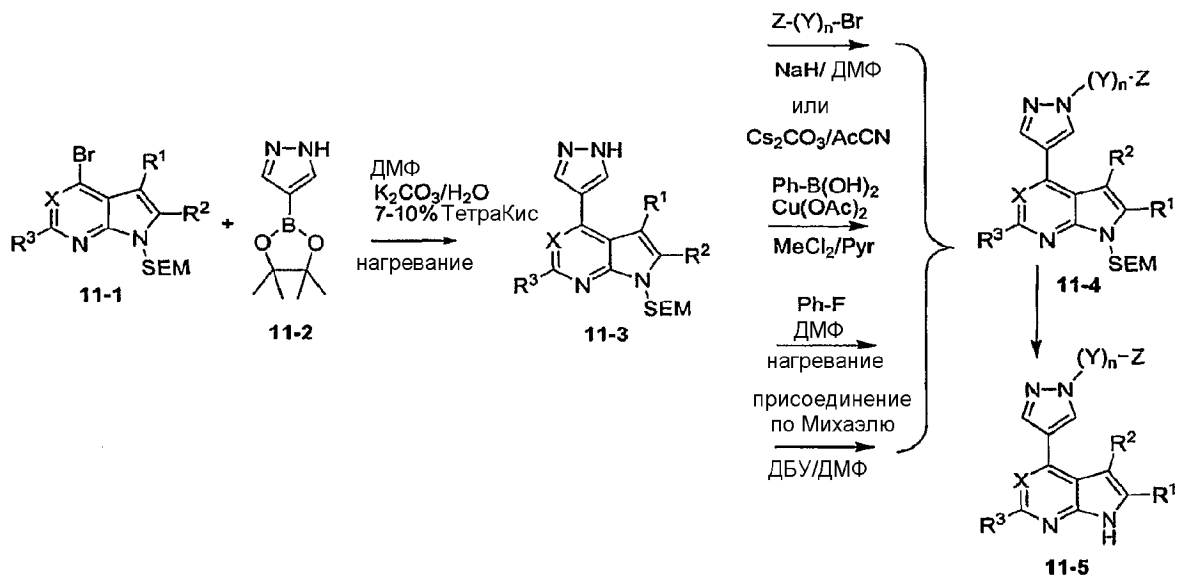
Схема 10



Как показано на схеме 11, замещенное соединение пиразола 11-5 может быть получено множеством способов, таких как удаление защитной группы, например, SEM, в соединении 11-4 в ранее описанных условиях. Например, замещенное N-защищенное соединение пиразола 11-4 может быть получено путем взаимодействия промежуточного N-защищенного соединения пиразола 11-3 с подходящим образом замещенным алкилгалогенидом, бензилгалогенидом, алкилсульфонатами, например, мезилатом или тозилатом или при других подходящих уходящих группах L, в подходящем растворителе, таком как MeCN, ДМФ или тетрагидрофуран (ТГФ), в присутствии основания, такого как гидрид натрия или карбонат цезия. N-Арилпиразол 11-4 (где Y является ароматической группой) может быть получен путем взаимодействия промежуточного пиразола 11-3 с подходящим образом замещенной арилбороновой кислотой в растворителе, таком как дихлорметан (ДХМ) в присутствии ацетата меди и пиридина. Альтернативно, N-арилпиразол 11-4 (где Y является ароматической группой) может быть получен путем взаимодействия промежуточного пиразола 11-3 с подходящим образом замещенным арилфторидом в растворителе, таком как ДМФ, при повышенной температуре. Или замещенные соединения пиразола 11-4 (где Z представляет собой группу, такую как нитрильная или сложноэфирная, и Y имеет по крайней мере два углерода) могут быть получены путем взаимодействия промежуточного пиразола 11-3 с подходящим

образом замещенным акрилатом, акрилонитрилом или другими акцепторами типа Михаэля в растворителе, таком как ДМФ, в присутствии основания, такого как 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (ДБУ) или триэтиламин (ТЕА) и при температуре ниже температуры кипения растворителя. Если некоторые функциональные группы присутствуют в группах Y и/или Z, могут быть проведены дальнейшие модификации. Например, группа CN может быть гидролизована с получением амидной группы, карбоновая кислота может быть преобразована в сложный эфир, который в свою очередь может быть восстановлен до спирта. Специалисту в данной области будут понятны подходящие последующие модификации, где это является подходящим.

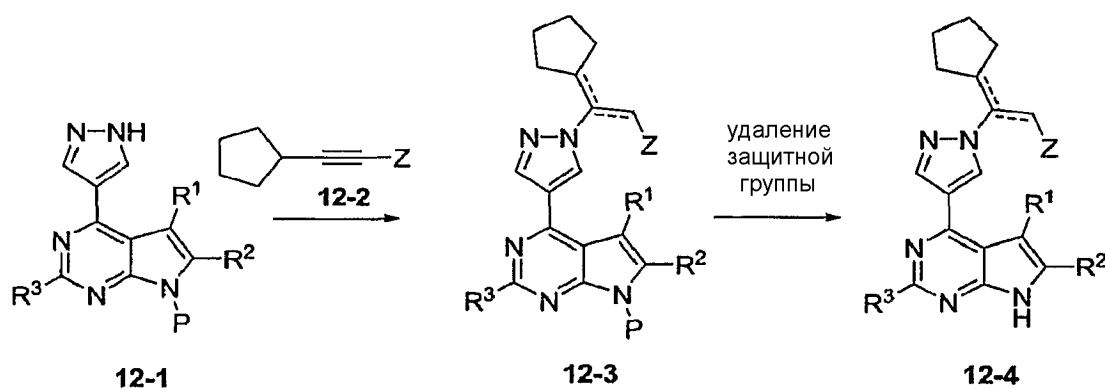
Схема 11



Как показано на схеме 12, пиразол 12-1, где Р представляет собой подходящую защитную группу амина, такую как SEM, может быть подвергнут взаимодействию с алкинсодержащим сопряженным акцептором, таким как 12-2, где Z представляет собой электроноакцепторную группу (например, -CN) необязательно в присутствии основания (ДБУ или K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и тому подобные) в растворителе, таком как ДМФ или MeCN при различной продолжительности времени для получения олефинсодержащих аддуктов 12-3. В соединениях, представленных формулой 12-3, может быть удалена защитная группа с использованием подходящих способов в соответствии с природой использованной защитной

группы, с получением соединений по изобретения 12-4.

Схема 12

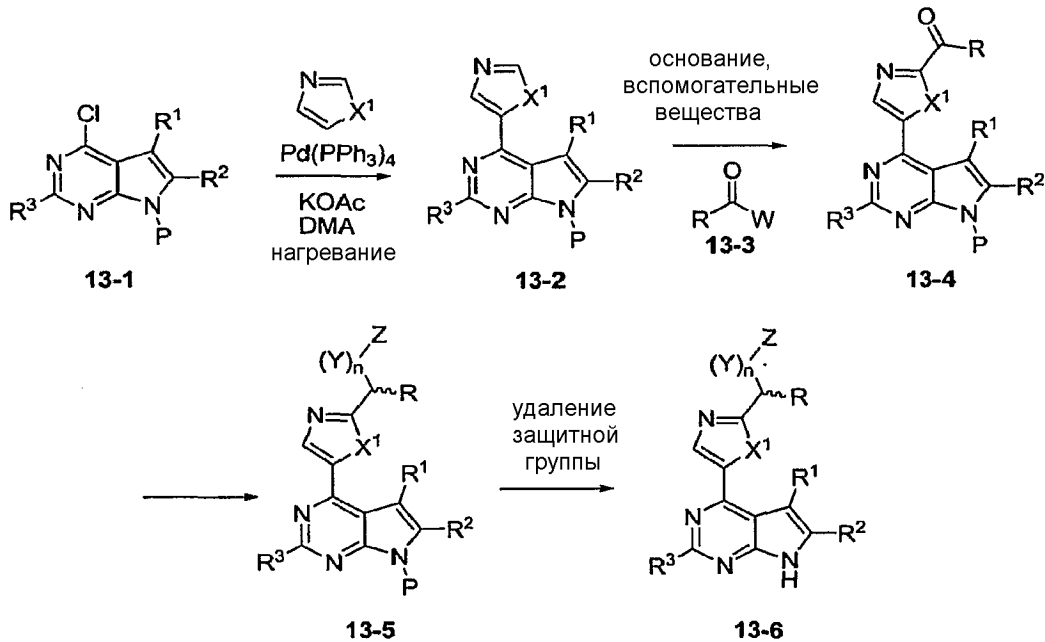


Как показано на схеме 13, оксазол- или тиазолсодержащие соединения 13-6 могут быть получены, исходя из N-защитного 4-хлор-пирроло[2,3-b]пиримидина 13-1, где P представляет собой подходящую защитную группу амина, такую как SEM. Оксазол- или тиазолсодержащие продукты формулы 13-2 могут быть получены катализируемой палладием конденсацией 13-1 с оксазолом или тиазолом. Соединение 13-2 может быть подвергнуто взаимодействию с алкилом металла, таким как n-бутиллитий, для генерирования ароматического аниона *in situ*, к которому могут быть присоединены при низких температурах (предпочтительно между  $-78^{\circ}\text{C}$  и  $0^{\circ}\text{C}$ ) производные карбоновых кислот 13-3 (где W = N(Me)(OMe), когда X'=S; и W=Cl, когда X'=O), в присутствии других вспомогательных добавок таких как хлорид цинка или иодид меди (I), когда X'=O, в подходящем растворителе, таком как ТГФ, для образования множества кетонов 13-4. Кетоны 13-4 могут быть подвергнуты взаимодействию со множеством реагентов, таких как диэтил(цианометил)фосфонат или триэтилфосфоацетат в присутствии основания, такого как трет-бутоксид калия, с последующим восстановлением (включая гидрирование или медь-гидрид катализируемое восстановление) или с реагентами, такими как тозилметилизоцианид для получения продуктов формулы 13-5, где Z представляет собой электроноакцепторную группу, такую как сложноэфирная или -CN. Если некоторые функциональные группы присутствуют в группе R или они охватываются Z, могут быть проведены дальнейшие модификации, и такие подходящие дальнейшие



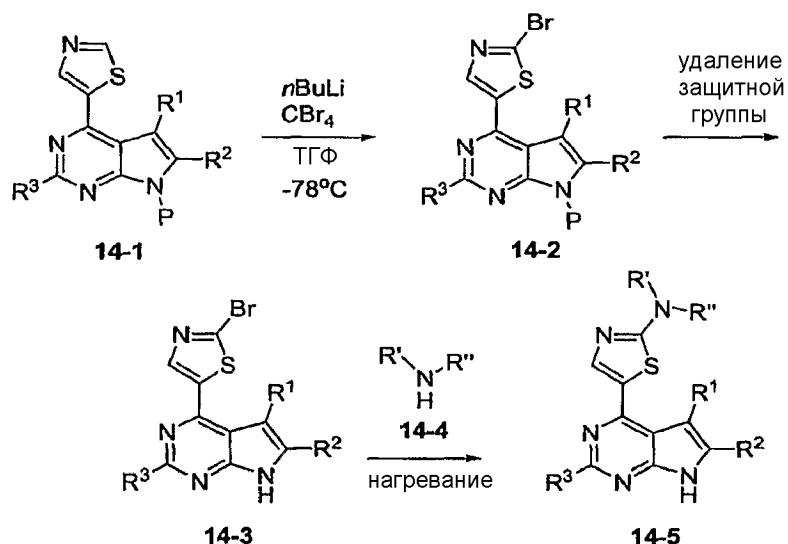
модификации будут очевидны для специалиста в данной области. В соединениях 13-5, может быть удалена защитная группа с использованием подходящих способов в соответствии с природой использованной защитной группы, с получением соответствующих незащищенных эквивалентов 13-6.

Схема 13



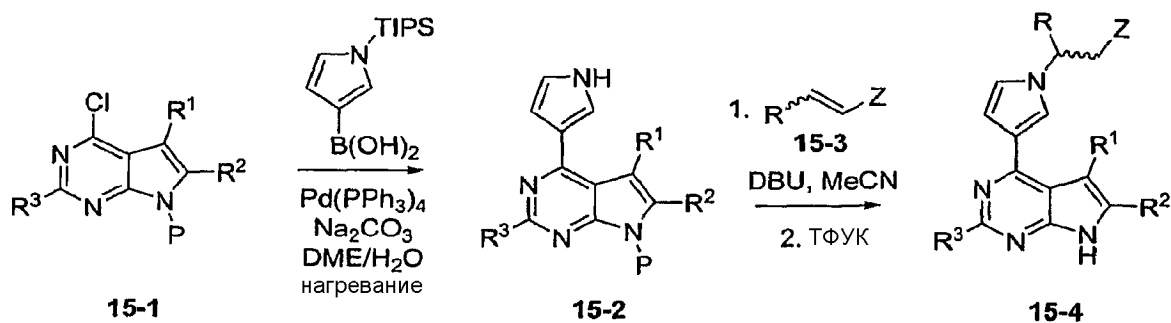
Как показано на схеме 14, аминотиазолсодержащие центральные фрагменты 14-5 могут быть синтезированы, исходя из тиазолсодержащего центрального фрагмента 14-1, где P представляет собой подходящую защитную группу амина, такую как SEM. Соединение 14-1 может быть обработано алкилом металла, таким как n-бутиллитий, для генерирования ароматического аниона *in situ*, к которому может быть добавлен подходящий источник электрофильного галогена, такой как четырехбромистый углерод, с получением галогенированного производного 14-2. Защитная группа P в 14-2 может быть удалена с использованием подходящего способа в соответствии с природой использованной защитной группы, с получением продукта 14-3. Соединение 14-3 может быть подвергнуто взаимодействию с аминами 14-4 при повышенной температуре в подходящем растворителе, таком как ДМФ, с получением соединения по изобретению, 14-5.

Схема 14



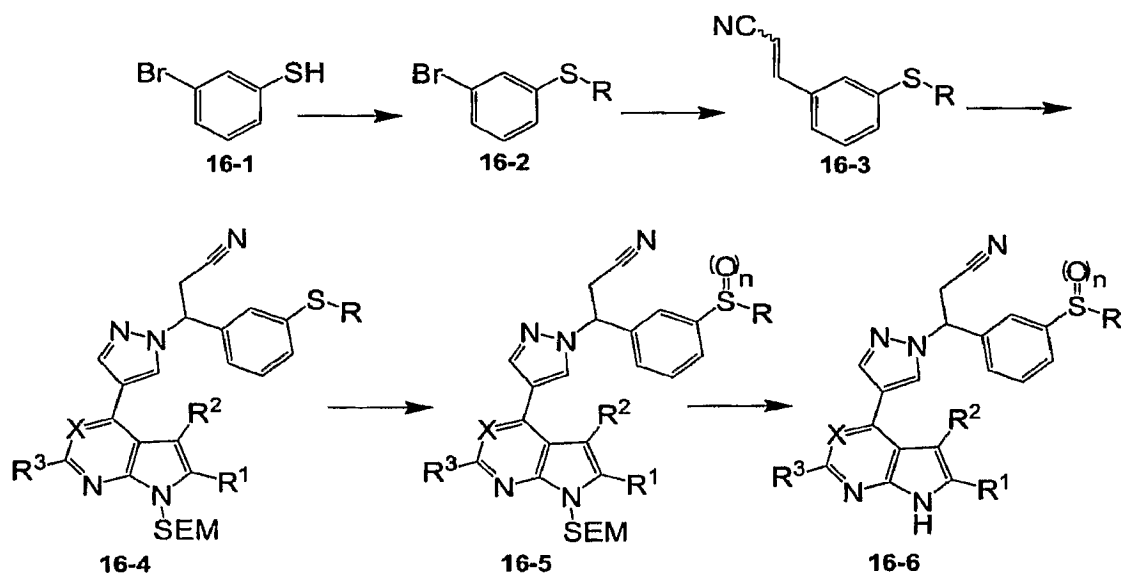
Как показано на схеме 15, пирролсодержащие центральные фрагменты 15-4 могут быть синтезированы, исходя из N-защищенного 4-хлор-пирроло[2,3-b]пиримидина 15-1, где P представляет собой подходящую защитную группу амина, такую как DEM (диэтоксиметил). Соединение 15-1 может быть подвергнуто взаимодействию с 1-(триизопропилсилил)пиррол-3-бороновой кислотой в условия кросс-сочетания по Сузуки, с получением одновременно пиррольного центрального фрагмента с удаленной защитной группой 15-2. Пирролсодержащие соединения 15-2 могут быть подвергнуты взаимодействию с алкенами 15-3, содержащими электроноакцепторную группу Z (такую как -CN) в присутствии подходящего основания (такого как DBU) при различных температурах (например, между комнатной температурой и 40°C) с последующей *in situ* или отдельной стадией удаления защитной группы, которая является подходящей для выбранной защитной группы, с получением соединений по изобретению 15-4.

Схема 15



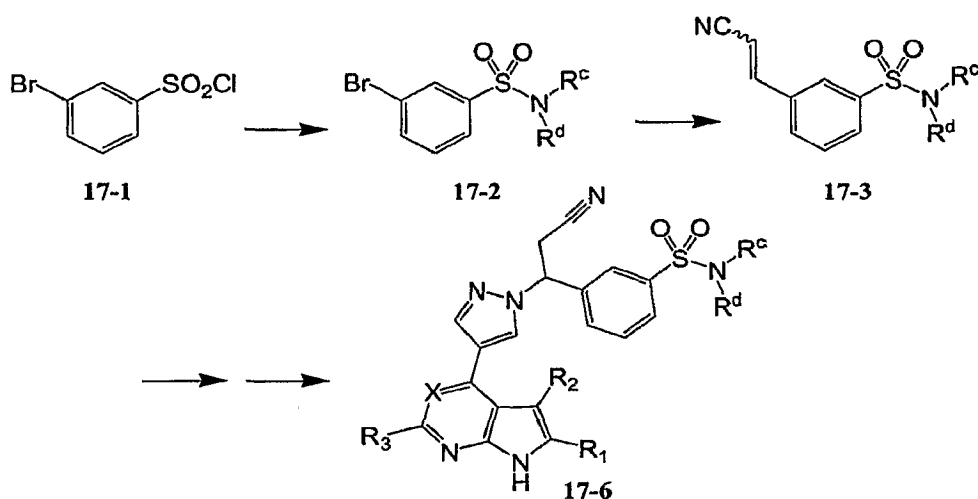
Как показано на схеме 16, замещенное соединение пиразола, содержащее сульфоновую или сульфоксидную функциональную группу, как в 16-6, может быть получено множеством способов, например, исходя из подходящим образом замещенного бромтиофенильного простого эфира 16-2. Простой тиоэфир 16-2 легко может быть получен алкилированием тиофенола 16-1 алкилгалогенидом, мезилатом или тому подобным с использованием основания, такого как ДБУ, карбоната калия или гидрид натрия. Циннамилнитрил 16-3 может быть получен реакцией Хека или подобным способом, с использованием ацетата палладия и трифенилфосфина в ДМФ при подходящей температуре с использованием акрилонитрила. SEM-защищенное промежуточное соединение 16-4 может быть получено способами, описанными ранее для осуществления присоединения по Михаэлю пиразольного центрального фрагмента к подходящим образом замещенному  $\alpha$ - $\beta$  ненасыщенному нитрилу, такому как 16-3. Сульфоксид 16-5, где  $n=1$ , и сульфон 16-5, где  $n=2$ , могут быть получены способами, хорошо известными в литературе для окисления простого тиоэфира 16-4, как например с использованием *m*-хлорпербензойной кислоты (MCPBA) в ДХМ. Конечные соединения 16-6, где  $n=0, 1$  или  $2$ , могут быть получены способами, описанными ранее для удаления защитной группы SEM. Альтернативно, окисление серы может быть проведено для соединений 16-2 или 16-3 в зависимости от совместимости замещения на схеме синтеза.

Схема 16



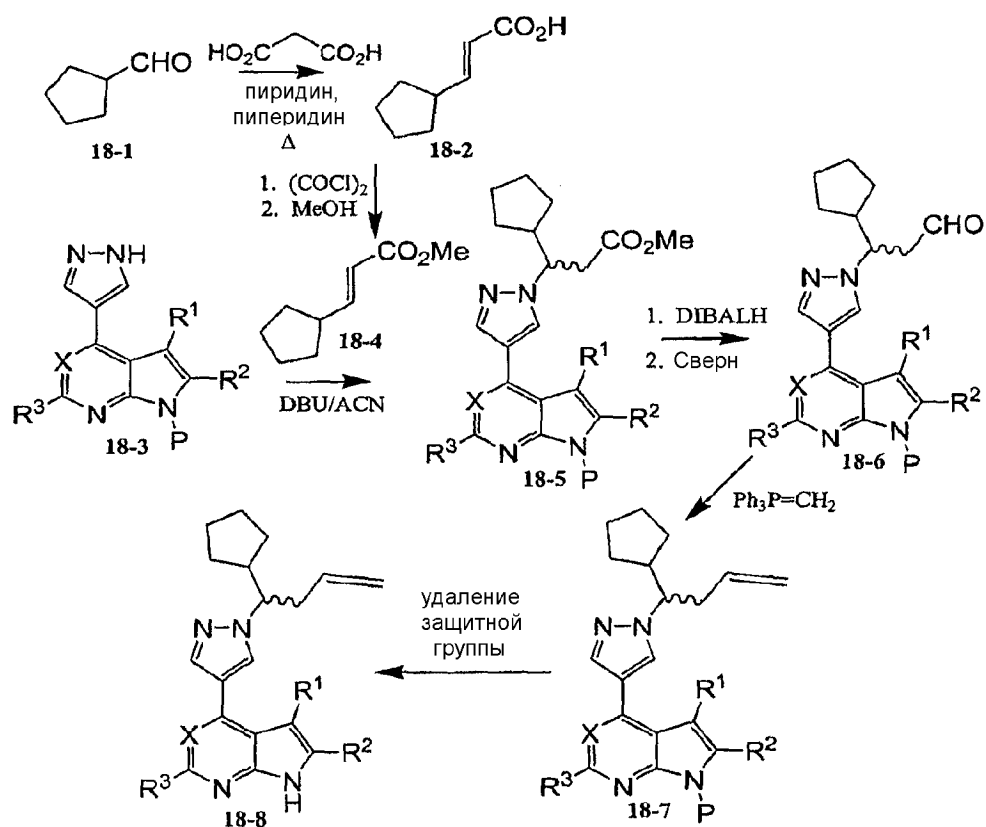
Также, как показано на схеме 17, замещенные соединения пиразола, содержащие сульфонамидную функциональную группу, такие как 17-6, могут быть получены множеством способов. Например, можно исходить из подходящим образом замещенного бромфенилсульфонамида 17-2, где  $R^c$  и  $R^d$  являются подходящими заместителями. Соединение 17-2 легко может быть получено реакцией бромфенилсульфонилхлорида 17-1 и подходящим образом замещенного амина, такого как анилин или первичный или вторичный амин, в подходящем растворителе, таком как ДХМ, ТГФ или пиридин. Циннамилнитрил 17-3 может быть получен реакцией Хека или подобным способом, с использованием ацетата палладия и трифенилфосфина в ДМФ при подходящей температуре с использованием акрилонитрила. Конечные соединения 17-6, в которых  $R^c$  и  $R^d$  являются частью сульфонамидной функциональной группы, могут быть получены способами, аналогичными описанным для схемы 16, исходя из циннамилнитрила 17-3.

Схема 17



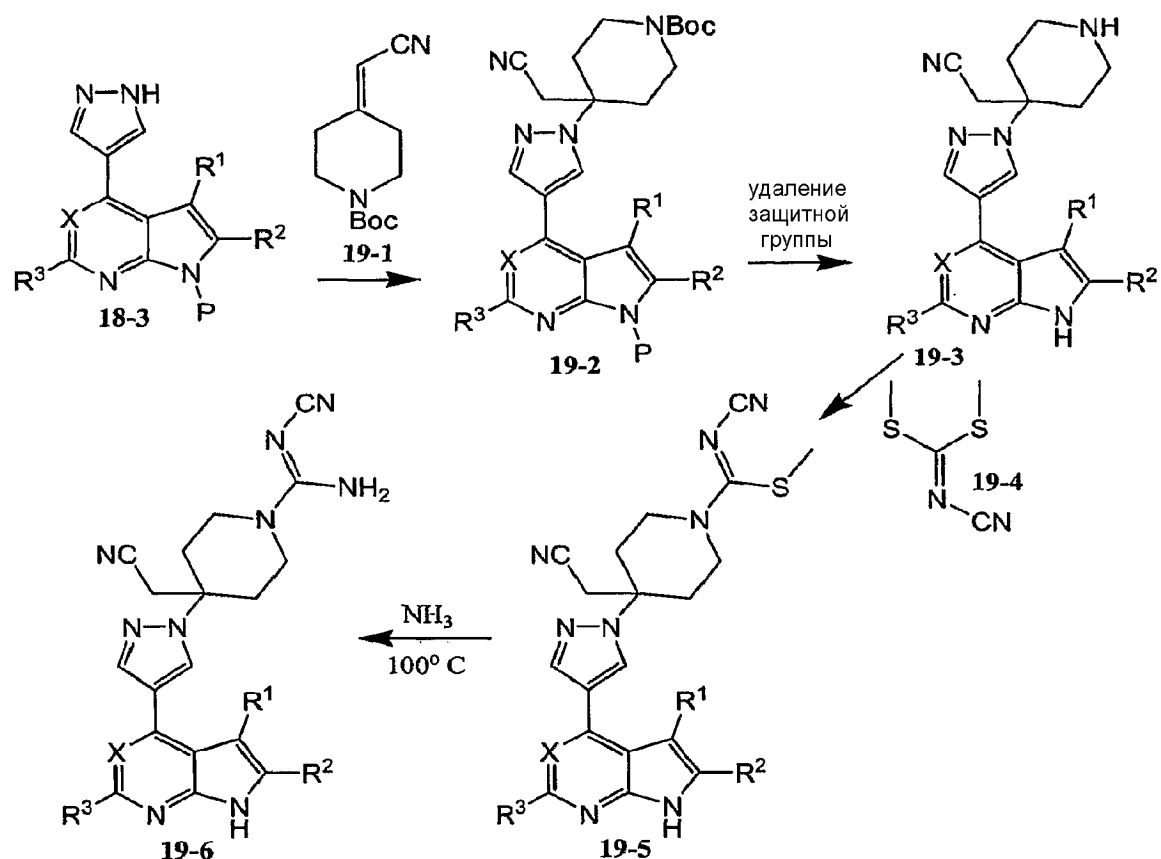
Также, как показано на схеме 18, замещенные соединения пиразола, содержащие альфа-аллильную циклопентиметиленовую функциональную группу, такие как 18-8, могут быть получены, например, путем взаимодействия пиразола 18-3, где R представляет собой подходящую защитную группу амина, такую как SEM, и X представляет собой N или C, с циклопентилакрилатным сложным эфиром 18-4 с образованием сложного эфира 18-5. Сложный эфир 18-5 затем может быть восстановлен в соответствующий альдегид, 18-6, например, с помощью двухстадийного способа, включающего восстановление до спирта и селективное окисление промежуточного спирта в альдегид, например, путем окисления по Сверну. Альдегид 18-6 может быть преобразован в соответствующий олефин, 18-7, например, реакцией с реагентом Виттига. В олефине 18-7 затем может быть удалена защитная группа, как описано ранее, с получением соединения формулы 18-7. Промежуточное соединение 18-4 может быть получено, например, как показано на схеме 18, исходя из циклопентилальдегида.

Схема 18



Также, как показано на схеме 19, цианогуанидиновое производное 19-6 может быть получено, исходя из замещенных соединений пиразола, таких как пиразол 18-3, где P представляет собой подходящую защитную группу, и X представляет собой N или C. Соединение 18-3 может, например, быть подвергнуто взаимодействию с олефином 19-1, полученным реакцией Хорнера-Вудсворта-Эммонса соответствующего Вос-защищенного пиперидона в присутствии подходящего основного катализатора в подходящем растворителе, образуя 19-2. В промежуточном соединении 19-2 удаляют защитную группу с использованием подходящей реакции для удаления защитной группы, получая соединение амина 19-3, которое затем реагирует селективно с цианоимидокарбонатным реагентом, таким как 19-4, в полярном растворителе при подходящей температуре, например, примерно  $20^\circ\text{C}$ , давая цианоимидокарбамат, такой как 19-5, который затем может быть подвергнут взаимодействию с любым из множества аминов при повышенной температуре с получением продукта 19-6.

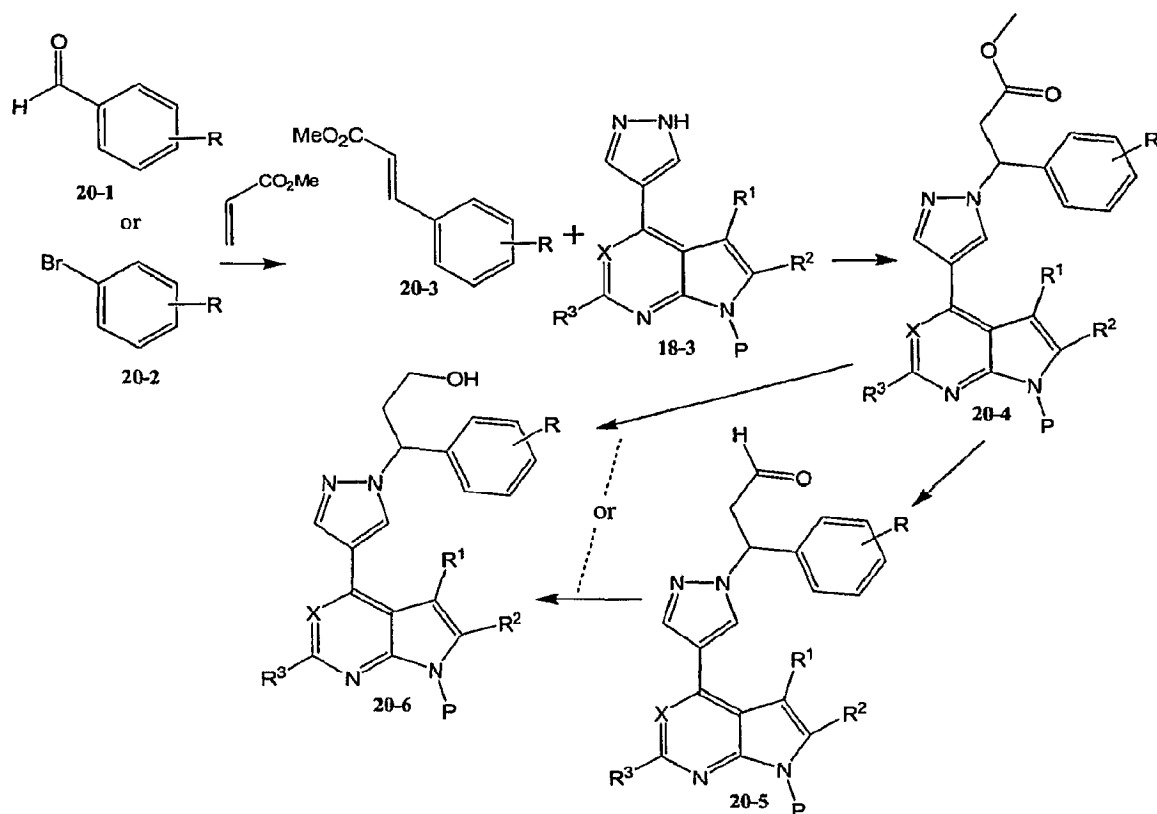
Схема 19



Промежуточные соединения 20-5 и 20-6 могут быть получены с использованием множества способов, известных в литературе, например, способами, представленными в общем виде на схеме 20. Промежуточное соединение 20-3 может быть получено реакцией соединения альдегида 20-1 с подходящим образом замещенным реагентом Виттига или реагентами Хорнера-Эммонса с образованием  $\alpha$ - $\beta$  незамещенного сложного эфира 20-3. Альтернативно, 20-3 может быть получен реакцией типа реакции Хека подходящим образом замещенного арилбромида 20-2 и акрилового сложного эфира в присутствии палладиевого реагента при повышенной температуре. Соединение 20-4 может быть получено способами, описанными ранее для присоединения типа присоединения Михаэля подходящим образом замещенного пиррола 18-3 к  $\alpha$ - $\beta$ -ненасыщенному сложному эфиру 20-3. Альдегидное соединение 20-5 может быть получено восстановлением сложноэфирного соединения 20-4 с использованием реагентов, таких как диизобутилалюминийгидрид при низкой температуре, такой как примерно  $-78^{\circ}\text{C}$  в подходящем растворителе. Альдегидное соединение 20-5 может быть в дальнейшем восстановлено в соответствующее соединение спирта

20-6 с использованием реагентов, таких как боргидрид натрия в метаноле. Альтернативно, соединение спирта 20-6 может быть получено непосредственно восстановлением сложного эфира 20-4 с использованием реагентов, таких как литийалюминийгидрид в подходящем растворителе и при подходящей температуре.

Схема 20

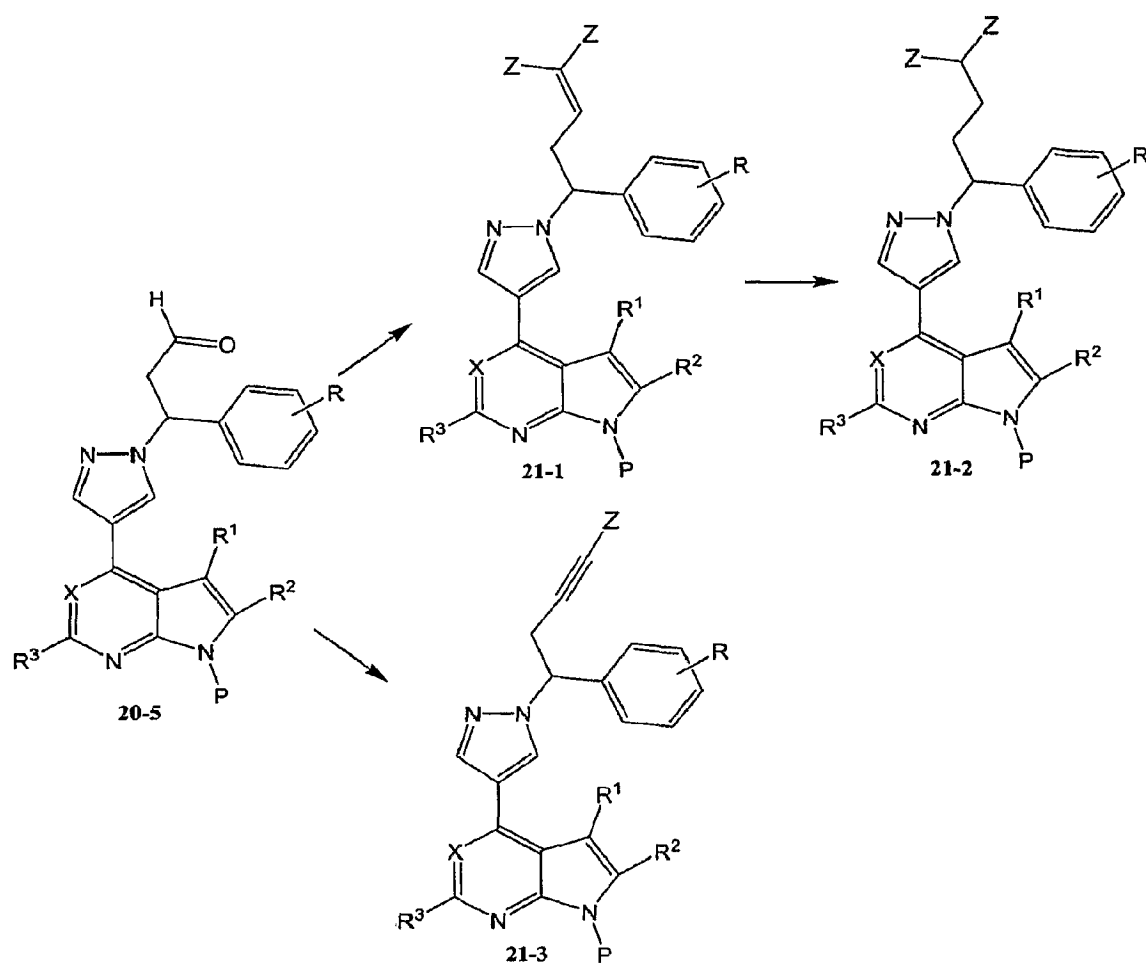


Соединения 21-1 и 21-3 могут быть получены с использованием множества способов, известных в литературе, например, способами, представленными в общем виде на схеме 21. Олефиновое соединение 21-1 может быть получено взаимодействием альдегида 20-5 с подходящим образом замещенным реагентом Виттига или реагентами Хорнера-Эммонса с использованием основания, такого как гидрид натрия или трет-бутоксид калия, в подходящем растворителе, при проведении при повышенной температуре. Олефиновое соединение 21-1 может быть восстановлено до насыщенного соединения 21-2, например, с использованием условий гидрирования, хорошо известных в литературе, например, гидрирования в присутствии палладия на угле в таком растворителе как метанол. Ацетиленовое соединение 21-3 может быть получено способами, описанными ранее или



реакцией альдегида 20-5 с реагентом Бестманна-Охира (E. Quesada et al, Tetrahedron, 62 (2006) 6673-6680), как описано в литературе. Альтернативно, соединение спирта 20-6 на схеме 20 может быть окислено в альдегид 20-5 с использованием способов, хорошо известных в литературе, например, в условиях окисления Сверна, с последующей реакцией с реагентом Бестманна-Охира, где данная последовательность реакций может быть проведена в виде "one-pot» двухстадийной реакционной последовательности или в виде двух отдельных стадий реакции.

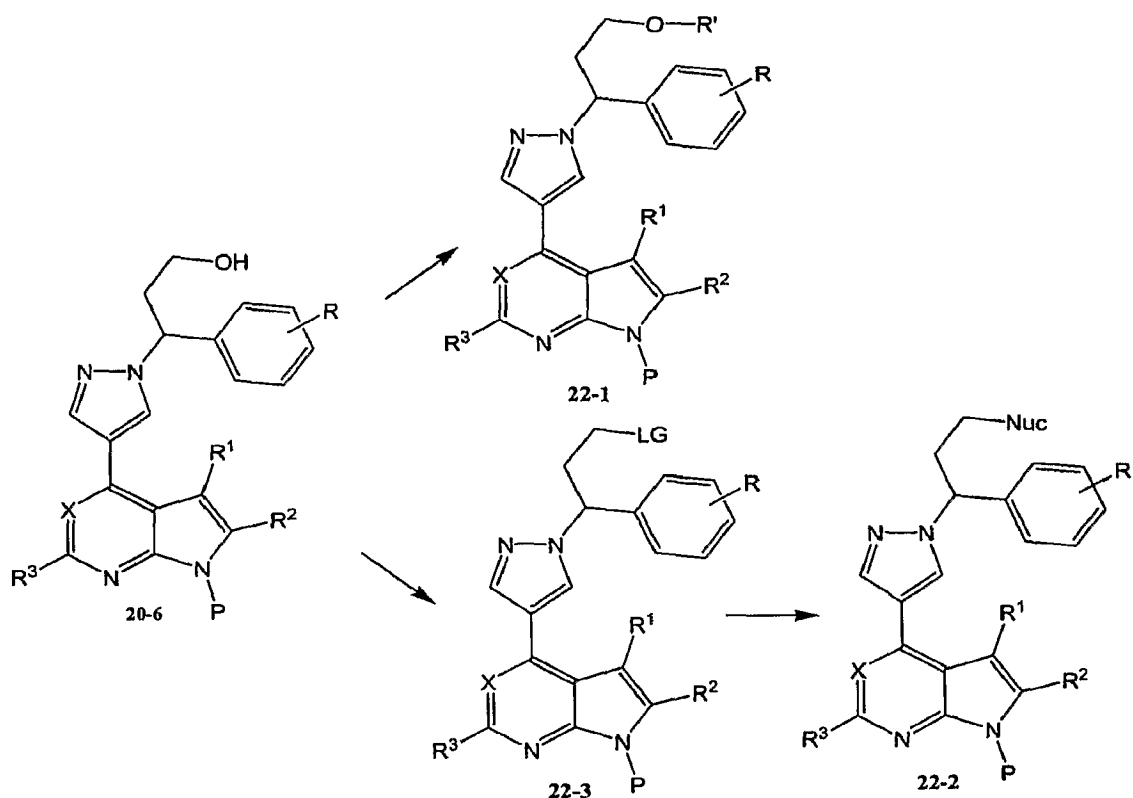
Схема 21



Соединения 22-1 и 22-3 могут быть получены с использованием множества способов, известных в литературе, например, способами, представленными в общем виде на схеме 22. Кислород-замещенное соединение 22-1 может быть получено, например, взаимодействием с подходящим образом замещенным спиртом 20-6 (на схеме 20), где X представляет собой N или C, и R представляет собой защитную группу, с основанием, таким как

гидрид натрия, и подходящим агентом, таким как алкилиодид, карбонат или изоцианат, проведенным в подходящем растворителе и при подходящей температуре. Альтернативно, спиртовая группа в соединении 20-6 может быть преобразована в уходящую группу LG, как в соединении 22-2, где уходящая группа может представлять собой бромид или мезилат. Соединение 22-2 служит субстратом для последующей реакции с нуклеофилом, таким как например, этоксид натрия (Nuc = этокси).

Схема 22



Следует отметить, что на всех описанных схемах, если функциональные группы присутствуют в одной из групп заместителей, такой как Y, Z, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> и т.д., могут быть проведены дальнейшие модификации, если это является подходящим и желательным. Например, группа CN может быть гидролизована с получением амидной группы, карбоновая кислота может быть преобразована в сложный эфир, который в свою очередь может быть восстановлен до спирта. В другом примере OH-группа может быть преобразовано в лучшую уходящую группу, такую как мезилат, которая в свою очередь, являются пригодной для нуклеофильного замещения, например, группой CN. Такие последующие модификации

будут очевидны для специалиста в данной области.

### Методы

Соединения по изобретению могут модулировать активность одной или нескольких Янус-киназ (JAK). Подразумевается, что термин «модулировать» означает способность увеличивать или уменьшать активность одного или нескольких членов JAK семейства киназ. Соответственно, соединения по изобретению можно использовать в способах модулирования JAK посредством контактирования JAK с одним или несколькими описанными здесь соединениями или композициями. В некоторых вариантах осуществления, соединения по изобретению могут действовать как ингибиторы одной или нескольких JAK. В некоторых вариантах осуществления, соединения по изобретению могут действовать, стимулируя активность одной или нескольких JAK. В следующих вариантах осуществления, соединения по изобретению можно использовать для модулирования активности JAK у индивидуума, нуждающегося в модулировании рецептора, путем введения модулирующего количества соединения формулы Ia, Ib или Ic.

Киназы JAK, с которыми связываются и/или которые модулируют настоящие соединения, включают любой член семейства JAK. В некоторых вариантах осуществления, JAK представляет собой JAK1, JAK2, JAK3 или TYK2. В некоторых вариантах осуществления, JAK представляет собой JAK1 или JAK2. В некоторых вариантах осуществления, JAK представляет собой JAK2. В некоторых вариантах осуществления, JAK представляет собой JAK3.

Соединения по изобретению могут быть селективными. Под термином «селективный» подразумевается, что соединение связывается или ингибирует JAK с большей аффинностью или эффективностью, соответственно, по сравнению с по крайней мере одной другой JAK. В некоторых вариантах осуществления, соединения по изобретению являются селективными ингибиторами JAK1 или JAK2 по сравнению с JAK3 и/или TYK2. В некоторых вариантах осуществления, соединения по изобретению являются селективными ингибиторами JAK2 (например, относительно JAK1, JAK3 и TYK2). Без связи с какой-либо теорией, поскольку

ингибиторы JAK3 могут приводить к иммуноподавляющему действию, соединение, которое является селективным в отношении JAK2 по сравнению с JAK3, и которое используется для лечения рака (такого как множественная миелома, например) может давать дополнительное преимущество как имеющее меньшее иммуноподавляющее побочное действие. Селективность может быть по крайней мере примерно 5-кратной, 10-кратной, по крайней мере примерно 20-кратной, по крайней мере примерно 50-кратной, по крайней мере примерно 100-кратной, по крайней мере примерно 200-кратной, по крайней мере примерно 500-кратной или по крайней мере примерно 1000-кратной. Селективность может быть измерена способами, которые являются рутинными для данной области. В некоторых вариантах осуществления, селективность может быть протестирована для  $K_m$  каждого фермента. В некоторых вариантах осуществления, селективность соединений по изобретению в отношении JAK2 по сравнению с JAK3 может быть определена с помощью клеточной концентрации АТФ.

Другой аспект настоящего изобретения охватывает способы лечения JAK-связанного заболевания или нарушения у индивидуума (например, пациента) путем введения индивидууму, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества или дозы соединения по настоящему изобретению или его фармацевтической композиции. JAK-связанное заболевание может включать любое заболевание, нарушение или состояние, которое непосредственно или косвенно связано с экспрессией или активностью JAK, включая сверхэкспрессию и/или аномальные уровни активности. JAK-связанное заболевание также может включать любое заболевание, нарушение или состояние, которое может быть предотвращено, уменьшено или излечено путем модулирования активности JAK.

Примеры JAK-связанных заболеваний включают заболевания иммунной системы, включая, например, отторжение органа-трансплантата (например, отторжение аллотрансплантата или болезнь трансплантат-против-хозяина).

Следующие примеры JAK-связанных заболеваний включают аутоиммунные заболевания, такие как рассеянный склероз, ревматоидный артрит, ювенильный артрит, диабет типа I,

волчанка, псориаз, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, бульбоспинальный паралич, иммуноглобулиновые невропатии, аутоиммунные нарушения щитовидной железы и тому подобные. В некоторых вариантах осуществления, аутоиммунное заболевание представляет собой аутоиммунное буллезное кожное заболевание, такое как обыкновенная пузырчатка (ОП) или буллезный пемфигоид (БП).

Следующие примеры JAK-связанных заболеваний включают аллергические состояния, такие как астма, пищевые аллергии, атопический дерматит и ринит. Другие примеры JAK-связанных заболеваний включают вирусные заболевания, такие как вирус Эпштейна-Барра (EBV), гепатит В, гепатит С, HIV, HTLV 1, вирус варицелла-зостер (VZV) и вирус папилломы человека (HPV).

Дополнительные примеры JAK-связанных заболеваний или состояний включают кожные заболевания, такие как псориаз (например, псориаз обыкновенный), атопический дерматит, кожная сыпь, раздражение кожи, повышенная аллергическая реакция кожи (например, контактный дерматит или аллергический контактный дерматит). Например, некоторые вещества, включая некоторые фармацевтические препараты, при наружном нанесении могут вызвать кожную реакцию. В некоторых вариантах осуществления, совместное введение или последовательное введение по крайней мере одного ингибитора JAK по изобретению вместе с агентом, вызывающим нежелательную аллергическую реакцию может быть полезно при лечении таких нежелательных аллергических реакций или дерматитов. В некоторых вариантах осуществления, кожное нарушение подвергают лечению путем наружного применения по крайней мере одного ингибитора JAK по изобретению.

В следующих вариантах осуществления JAK-связанное заболевание представляет собой рак, включая характеризуемый твердыми опухолями (например, рак предстательной железы, рак почки, рак печени, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак молочной железы, рак легкого, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, глиобластома, саркома Капоши, болезнь Кастельмана, меланома и т.д.), гематологические виды рака (например, лимфома, лейкемия, такая как острая лимфобластная лейкемия

или множественная миелома) и рак кожи, такой как кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) и кожная В-клеточная лимфома. Примеры кожных Т-клеточных лимфом включают синдром Сезария и грибовидный микоз.

ЯК-связанные заболевания могут дополнительно включать те, которые характеризуются экспрессией мутантной ЯК2, таких как имеющие по крайней мере одну мутацию в псевдокиназном домене (например, AK2V617F).

ЯК-связанные заболевания могут дополнительно включать миелопролиферативные нарушения (MPDs), такие как болезнь Вакеза-Ослера (PV), идиопатическая тромбоцитопения (ET), миелоидная метаплазия с миелофиброзом (МММ), хроническая миелогенная лейкемия (СМЛ), хроническая миеломоноцитная лейкемия (СММЛ), гиперэозинофильный синдром (HES) или системное заболевание тучных клеток (SMCD) и тому подобные.

Другие ЯК-связанные заболевания включают воспаление и воспалительные заболевания. Примеры воспалительных заболеваний включают заболевания глаз (например, воспаление радужной оболочки глаза, увеит, склерит, конъюнктивит или родственное заболевание), воспалительные заболевания дыхательных путей (например, верхних дыхательных путей, включая нос и носовые пазухи, такие как ринит или синусит, или нижних дыхательных путей, включая бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких и тому подобные), воспалительную миопатию, такую как миокардит, и другие воспалительные заболевания.

Описанные здесь ингибиторы ЯК кроме того можно использовать для лечения ишемических реперфузионных повреждений или заболевания или состояния, относящегося к воспалительному ишемическому случаю, такому как инсульт или остановка сердца. Описанные здесь ингибиторы ЯК кроме того можно использовать для лечения анорексии, кахексии или утомляемости, такой как возникающая при раке или связанная с ним. Описанные здесь ингибиторы ЯК кроме того можно использовать для лечения рестеноза, склеродермии или фиброза. Описанные здесь ингибиторы ЯК кроме того можно использовать для лечения состояний, связанных с гипоксией или астроглиомой, такие как диабетическая

ретинопатия, рак или нейродегенерация. См., например, Dudley, A.C. et al. *Biochem. J.* 2005, 390(Pt 2):427-36 и Sriram, K. et al. *J. Biol. Chem.* 2004, 279(19): 19936-47, Epub 2004 Mar 2.

Для использования в данном описании, термин «контактирование» относится к совместному появлению указанных фрагментов в системе *in vitro* или в системе *in vivo*. Например, «контактирование» JAK с соединением по изобретению включает введение соединения по настоящему изобретению индивидууму или пациенту, такому как человек, имеющему JAK, а также, например, введение соединения по изобретению в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий JAK.

Для использования в данном описании, термин "индивидуум" или "пациент", используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно, к мышам, крысам, другим грызунам, кроликам, собакам, кошкам, свиньям, крупному рогатому скоту, овцам, лошадям или приматам, и, наиболее предпочтительно, к человеку.

Для использования в данном описании, выражение "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологическую или медицинскую ответную реакцию ткани, системы, животного, индивидуума или человека, который рассматривается исследователем ветеринаром, лечащим доктором или другим клиницистом, что включает одно или несколько из следующего:

(1) профилактику заболевания, например, предотвращение заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или нарушению, но который еще не подвержен или у которого еще не проявляется патология или симптоматика заболевания;

(2) подавление заболевания, например, подавление заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который подвержен или у которого проявляется патология или симптоматика заболевания, состояния или нарушения (т.е. остановка дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); и

(3) облегчение протекания заболевания; например,

облегчение протекания заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который подвержен или у которого проявляется патология или симптоматика заболевания, состояния или нарушения (т.е., обратное направление патологии и и/или симптоматики)

#### Комбинированная терапия

Один или несколько дополнительных фармацевтических агентов таких как, например, химиотерапевтические препараты, противовоспалительные агенты, стероиды, иммуносуппресанты, а также ингибиторы Vcr-Ab1, Flt-3, RAF и FAK киназ, такие как описанные в WO 2006/056399, или другие агенты могут использоваться в сочетании с соединения по настоящему изобретению для лечения JAK-связанных заболеваний, нарушений или состояний. Один или несколько дополнительных фармацевтических агентов можно вводить пациенту одновременно или последовательно.

Примеры химиотерапевтических агентов включают протеасомные ингибиторы (например, бортезомид), талидомид, ревлимид, и ДНК-повреждающие агенты, такие как мелфалан, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, этопозид, кармустин и тому подобные.

Примеры стероидов включают кортикостероиды, такие как дексаметазон или преднизон.

Примеры ингибиторов Vcr-Ab1 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли общего вида и разновидностей, описанные в патенте США 5521184, WO 04/005281, EP2005/009967, EP2005/010408 и патенте США сер.№ 60/578491.

Примеры подходящих ингибиторов Flt-3 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, такие как описано в WO 03/037347, WO 03/099771 и WO 04/046120.

Примеры подходящих ингибиторов RAF включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, такие как описано в WO 00/09495 и WO 05/028444.

Примеры подходящих ингибиторов FAK включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, такие как описано в WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 и WO 01/014402.

В некоторых вариантах осуществления, ингибиторов JAK по



изобретению можно использовать в сочетании с химиотерапией при лечении рака, такого как множественная миелома, и они могут улучшить ответную реакцию на лечение по сравнению с ответной реакцией на сам по себе химиотерапевтический агент, без эксцеребрация его токсического действия. Примеры дополнительных фармацевтических агентов, используемых при лечении множественной миеломы, например, могут включать, без ограничения, мелфалан, мелфалан плюс преднизон [MP], доксорубицин, дексаметазон и Велкад (бортезомиб). Другие дополнительные агенты, используемые для лечения множественной миеломы включают ингибиторы Vcr-Abl, Flt-3, RAF и FAK киназы. Аддитивное или синергистическое действие являются желательным результатом комбинирования ингибитора JAK по настоящему изобретению с дополнительным агентом. Кроме того, резистентность клеток множественной миеломы к агентам, таким как дексаметазон, может быть обратимой при лечении с использованием ингибитора JAK по настоящему изобретению. Данные агенты можно комбинировать вместе с настоящими соединения в виде единой или постоянной препаративной формы или агенты можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных препаративных лекарственных форм.

В некоторых вариантах осуществления, кортикостероид, такой как дексаметазон, вводят пациенту в сочетании по крайней мере с одним ингибитором JAK, где дексаметазон вводят периодически в противоположность постоянному введению.

В некоторых следующих вариантах осуществления, комбинации одного или нескольких ингибиторов JAK по изобретению с другими терапевтическими агентами можно вводить пациенту до, во время и/или после трансплантации костного мозга или стволовых клеток.

#### Фармацевтические препараты и дозированные лекарственные формы

При использовании в качестве лекарственных средств соединения по изобретению можно применять в виде фармацевтических композиций. Данные композиции могут быть получены способом, хорошо известным в области фармацевтики и их можно вводить с помощью множества путей введения в зависимости

от того, требуется ли местное или системное лечение и от области, подвергаемой лечению. Введение может быть наружным (включая чрескожное, эпидермическое, офтальмологическое и через слизистую оболочку, включая внутриназальную, влагалищную и ректальную доставку лекарственного средства), легочным (например, путем ингаляции или инсуфляции порошков или аэрозолей, включая использование небулайзера; внутритрахеальное или внутриназальное), пероральное или парентеральное. Парентеральное введение включает внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутрибрюшинную, внутримышечную инъекцию или вливание; или внутричерепное, например, интратекальное или интравентрикулярное, введение. Парентеральное введение может быть в виде единственной болюсной дозы, или может быть непрерывно подаваться перфузионным насосом. Фармацевтические композиции и препараты для наружного применения могут включать чрескожные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Обычные фармацевтические носители, водные, порошкообразные или масляные основы, загустители и тому подобное может оказаться необходимым или желательным. Также можно использовать покрытые слоем презервативы, перчатки и тому подобное.

Данное изобретение также включает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента, одно или несколько соединений по изобретению в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями (эксципиентами). При получении композиций по изобретению активный ингредиент обычно смешивают с эксципиентом, разбавляют с помощью эксципиента или заключают в такой носитель в виде, например, капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда эксципиент выступает в качестве разбавителя, он может быть твердым, полужидким или жидким веществом, которое служит в качестве транспортного средства, носителя или среды для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в виде таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердом виде или в жидкой среде), мазей, содержащих,

например, до 10% по весу активного соединения, мягких или твердых желатиновых капсул, суппозиториях, стерильных растворов для инъекций и стерильных упакованных порошков.

При получении препарата, активное соединение может быть измельчено для получения частиц подходящего размера перед объединением с другими ингредиентами. Если активное соединение является по существу нерастворимым, оно может быть измельчено до размера частиц менее 200 мкм. Если активное соединение является по существу водорастворимым, размер частиц может быть отрегулирован путем измельчения, для получения по существу равномерного распределения в препарате, например, примерно до 40 мкм.

Некоторые примеры подходящих эксципиентов включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакантовую камедь, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Препараты могут дополнительно включать: лубриканты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители и ароматизаторы. Композиции по изобретению могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать быстрое, продолжительное или замедленное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту, с помощью способов, известных в данной области.

Композиции могут быть получены в виде единичных дозированных лекарственных форм, где каждая доза будет содержать от примерно 5 до примерно 1000 мг (1 г), более обычно примерно от 100 до примерно 500 мг активного ингредиента. Термин «единичная дозированная лекарственная форма» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для людей и других млекопитающих, при этом каждая единица содержит заранее определенное количество активного вещества, рассчитанного для оказания желаемого терапевтического действия, в сочетании с подходящим фармацевтическим эксципиентом.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне дозировки, и обычно его вводят в фармацевтически эффективном количестве. Следует понимать, что фактически вводимое количество соединения будет определяться лечащим врачом в соответствии со значимыми обстоятельствами, включая состояние, подвергаемое лечению, выбранный путь введения, реальное вводимое соединение, возраст, вес и ответную реакцию индивидуального пациента, тяжесть симптомов у пациента и тому подобное.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, главный активный ингредиент смешивают с фармацевтическим эксципиентом с получением твердой предрецептурной композиции, содержащей гомогенную смесь соединения по настоящему изобретению. Когда данные предрецептурные композиции упоминаются как гомогенные, активный ингредиент обычно равномерно диспергируют в композиции таким образом, чтобы композиция могла быть разделена на равно эффективные единичные дозированные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Данную предрецептурную композицию затем разделяют на единичные дозированные лекарственные формы вышеуказанного типа, содержащие от, например, примерно 0,1 до примерно 1000 мг активного ингредиента по настоящему изобретению.

Таблетки или пилюли по настоящему изобретению могут быть покрыты оболочкой или составлены другим образом для получения дозированной лекарственной формы, дающей преимущество продолжительного действия. Например, таблетка или пилюля могут включать компонент внутренней дозы и компонент внешней дозы, где последний имеет вид конверта для первого. Два компонента могут быть разделены растворимым в кишечнике слоем, который служит для противодействия разрушению в желудке и дает возможность внутреннему компоненту проходить в двенадцатиперстную кишку или замедлять свое высвобождение. Для таких растворимых в кишечнике слоев можно использовать множество материалов, включая ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые соединения и композиции по настоящему изобретению могут быть введены для перорального введения или введения путем инъекции, включают водные растворы, подходящим образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические носители.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях, или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать фармацевтически приемлемые эксципиенты, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления, композиции вводят через рот или носовой дыхательный путь для местного или системного действия. Композиции в металлическом контейнере можно распылять с помощью инертных газов. Распыляемые растворы можно вдыхать непосредственно из распыляющего устройства или распыляющее устройство может быть присоединено к маске для лица или дыхательной машине с переменным положительным давлением. Растворы, суспензии или порошкообразные композиции можно вводить перорально или назально из устройств, которые доставляют препарат подходящим образом.

Количество вводимого пациенту соединения или композиции будет меняться в зависимости от того, что вводится, цели введения, такой как профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и тому подобного. В терапевтических применениях композиции можно вводить пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для излечения или по крайней мере частичной приостановки симптомов заболевания и его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от болезненного состояния, подвергаемого лечению, а также от точки зрения лечащего врача в зависимости от факторов, таких как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и тому подобного.

Композиции, вводимые пациенту, могут являться описанными

выше композициями. Данные композиции могут быть стерилизованы обычными методами стерилизации или они могут быть стерилизованы фильтрованием. Водные растворы могут быть упакованы для применения в том виде, в котором они находятся, или лиофилизированы, и лиофилизированные препараты объединяют со стерильным водным носителем перед применением. РН препаратов соединений обычно будет составлять между 3 и 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Следует понимать, что применение некоторых из вышеупомянутых эксципиентов, носителей или стабилизаторов будет приводить к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая дозировка соединений по настоящему изобретению может меняться в соответствии, например, с конкретным применением, для которого проводится лечение, способом введения соединения, здоровьем и общим состоянием пациента и точкой зрения лечащего врача. Доля или концентрация соединения по изобретению в фармацевтической композиции может изменяться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (например, гидрофобность) и путь введения. Например, соединения по изобретению могут быть обеспечены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем примерно от 0.1 до примерно 10% вес/об соединения для парентерального введения. Некоторые типичные интервалы дозировки составляют от примерно 1 мкг/кг до примерно 1 г/кг веса тела в сутки. В некоторых вариантах осуществления, диапазон дозировки составляет от примерно 0,011 мг/кг до примерно 100 мг/кг веса тела в сутки. Дозировка вероятно будет зависеть от таких переменных как тип и степень прогрессирования заболевания или нарушения, общее состояние здоровья конкретного пациента и относительной биологической эффективности выбранного соединения, рецептуры эксципиента и пути введения. Эффективные дозы могут быть экстраполированы из кривых доза-ответ в тест-системах *in vitro* или на животных моделях.

Композиции по изобретению могут дополнительно включать одни или несколько дополнительных фармацевтических агентов, таких как химиотерапевтический агент, стероид,

противовоспалительное соединение или иммуносупрессор, примеры которых перечислены выше в данном описании.

Меченые соединения и методы анализа.

Другой аспект настоящего изобретения относится к меченым соединениям по изобретению (радиоактивно меченым, флуоресцентно меченым и т.д.), которые могли бы быть полезными не только в способах визуализации, но также и в анализах, как *in vitro*, так и *in vivo*, для локализации и количественной оценки JAK в образцах тканей, включая ткани человека, и для идентификации лигандов JAK путем ингибирования связывания меченого соединения. Соответственно, настоящее изобретение включает анализы JAK, которые содержат такие меченые соединения.

Настоящее изобретение дополнительно включает изотопно-меченные соединения по изобретению. «Изотопно» или «радиоактивно» меченым соединением является соединение по изобретению, в котором один или несколько атомов заменено или замещено на атом, имеющий атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе (т.е. природно существующие). Подходящие радионуклиды, которые могут быть введены в соединения по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются указанным  $^2\text{H}$  (также пишется как D для дейтерия),  $^3\text{H}$  (также пишется как T для трития),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ .

Характер радионуклида, который вводят в настоящие радиоактивно меченные соединения, будет зависеть от конкретного применения такого радиоактивно меченого соединения. Например, для введения метки в металлопротеазы *in vitro* и конкурентных анализов наиболее полезными будут соединения, в которые введены  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$ . Для применений в области радиоактивной визуализации наиболее полезными будут  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  или  $^{77}\text{Br}$ .

Следует понимать, что «радиоактивно меченное» или «меченое соединение» представляет собой соединение, в которое введен по крайней мере один радионуклид. В некоторых вариантах

осуществления, радионуклид выбирают из группы, состоящей из  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  и  $^{82}\text{Br}$ .

Настоящее изобретение может дополнительно включать синтетические способы для введения радиоизотопов в соединения по изобретению. Синтетические способы для введения радиоизотопов в органические соединения хорошо известны в данной области и обычному специалисту будут очевидны способы, применимые для соединений по изобретению.

Меченое соединение по изобретению можно использовать в скрининговых анализах для идентификации/оценки соединений. Например, может быть проведена оценка способности связывать JAK вновь синтезированных или идентифицированных соединений (т.е. тестируемых соединений), которые являются мечеными путем мониторинга изменения их концентрации при контактировании с JAK посредством отслеживания метки. Например, может быть проведена оценка способности тестируемого соединения (меченое) уменьшать связывание другого соединения, для которого известно, что оно связывается с JAK (т.е. стандартное соединение). Соответственно способность тестируемого соединения конкурировать со стандартным соединением за связывание с JAK непосредственно коррелирует с его аффинностью связывания. Наоборот, в некоторых других скрининговых анализах стандартное соединение является меченым, а тестируемое соединение не является меченым. Соответственно контролируют концентрацию меченого стандартного соединения для оценки конкуренции между стандартным соединением и тестируемым соединением и таким образом определяют относительную аффинность связывания тестируемого соединения.

#### Наборы

Настоящее изобретение также включает фармацевтические наборы, которые могут использоваться, например, для лечения или профилактики JAK-связанных заболеваний или нарушений, таких как рак, которые включают один или несколько контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, включающую терапевтически эффективное количество соединения по изобретению. Такие наборы могут дополнительно включать, при желании, один или несколько различных обычных компонентов

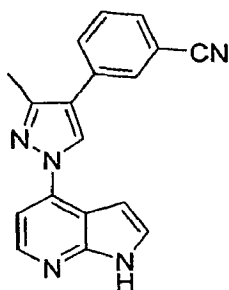


фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т.д., что будет очевидно для специалиста в данной области. Инструкции, либо в виде вкладышей или этикеток, указывающие количества компонентов для введения, указания для введения и/или указания для смешивания компонентов также могут быть включены в набор.

Изобретение будет более подробно описано с помощью конкретных примеров. Следующие примеры приведены в иллюстративных целях и не предназначены для ограничения изобретения каким-либо образом. Специалистам в данной области будет легко понятно множество не критических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы с получением по существу таких же результатов. В соответствии с по крайней мере одним из описанных здесь анализов было установлено, что соединения по изобретению являются ингибиторами JAK.

#### ПРИМЕРЫ

**Пример 1: 3-[3-Метил-1-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил]бензонитрил**



Стадия 1. 1Н-Пирроло[2,3-*b*]пиридин 7-оксид

К раствору 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (4,90 г, 0,0415 моль) в этилацетате (41 мл, 0,42 моль) добавляли раствор метаклорбензойной кислоты (МСРВА; 9,3 г, 0,054 моль) в этилацетате (27 мл, 0,28 моль) при 0°C. Реакционную смесь затвердевала, когда добавляли ~20 мл раствора МСРВА. Дополнительно добавляли ~10 мл этилацетат к этой смеси, так чтобы образовывался раствор. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры (к.т.) и перемешивали в течение ночи, затем охлаждали до 0°C, фильтровали и промывали этилацетатом три раза, получая 10,94 г влажного твердого вещества. Влажное

твердое вещество (8,45 г) затем суспендировали в воде (35 мл), и к суспензии добавляли по каплям 13 мл насыщенного раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь затем охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , фильтровали и промывали водой ( $\times 4$ ), получая 3,55 г бледно-пурпурного твердого вещества, которое сушили при  $40^\circ\text{C}$  в течение ночи, получая целевой продукт (2,47 г, 44,4% выход).

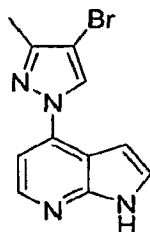
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,2 (1H, д); 7,95 (1H, д); 7,5 (1H, д); 7,2 (1H, м); 6,65 (1H, д). Масс-спектр  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 136.

Стадия 2. 4-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин

К розовому раствору 1H-пирроло[2,3-b]пиридин 7-оксида (2,47 г, 0,0184 моль) в диметилформамиде (ДМФ) (13,3 мл, 0,172 моль) добавляли метансульфонилхлорид (4,0 мл, 0,052 моль) при  $50^\circ\text{C}$ , и розовая окраска изменялась на оранжевую. Реакционную смесь нагревали при  $73^\circ\text{C}$  в течение 2 часов, затем охлаждали до  $40^\circ\text{C}$ . Добавляли воду (35 мл), и полученную суспензию охлаждали при  $0^\circ\text{C}$ . NaOH добавляли для доведения pH смеси до примерно 7. Смесь фильтровали и промывали водой ( $\times 3$ ), получая 3,8 г влажного бледно-оранжевого твердого вещества, которое сушили при  $40^\circ\text{C}$  в течение ночи, получая продукт (2,35 г, 82,2% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,8 (1H, ушир.); 8,21 (1H, д); 7,41 (1H, д); 7,18 (1H, д); 6,61 (1H, д). Масс-спектр  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 153.

Стадия 3. 4-(4-Бром-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин



Смесь 4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (0,050 г, 0,00033 моль) и 4-бром-3-метил-1H-пиразола (0,10 г, 0,00066 моль) нагревали при  $130^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакционную смесь затем подвергали колоночной хроматографии (элюирование 5% MeOH/ДХМ, 0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , на силикагеле), получая 80 мг бледно-желтого

твёрдого вещества, которое растирали с MeOH (1,5 мл), получая продукт в виде бледно-желтого твёрдого вещества (44 мг, 44% выход),

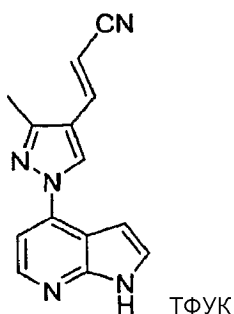
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,32 (1H, с); 8,25 (1H, д); 7,6 (1H, с); 7,45 (1H, д); 7,37 (1H, д); 6,96 (1H, д); 2,4 (3H, с). Масс-спектр  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 276.

Стадия 4. 3-[3-Метил-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил]бензонитрил

Смесь 4-(4-бром-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (0,032 г, 0,00012 моль), (3-цианофенил)бороновой кислоты (0,027 г, 0,00018 моль), карбоната натрия (0,032 г, 0,00030 моль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (7,0 мг, 0,0000060 моль) в 1,2-диметоксиэтаноле (0,3 мл, 0,003 моль) и воде (0,3 мл, 0,02 моль) нагревали при 130°C (образуется жидкость, но имеющая два слоя) в течение 4 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры (к.т.), фильтровали и промывали водой ( $\times 2$ ) и диметиловым эфиром (DME) ( $\times 2$ ), получая продукт в виде бледно-оранжевого твёрдого вещества (15 мг, 44% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  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). Масс-спектр  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 299.

**Пример 2: Трифторацетатная соль (2E)-3-[3-метил-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил]акрилонитрила**



Стадия 1. 4-Бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин

К раствору 1H-пирроло[2,3-b]пиридин 7-оксида (8,0 г, 0,060 моль), полученному способом, описанным в примере 1, стадия 1, в ДМФ (100 мл, 1 моль) добавляли метансульфоновый ангидрид (20,8 г, 0,119 моль, в виде четырех порций) при 0°C. Смесь

перемешивали при 0°C дополнительно в течение 20 минут с последующим добавлением тетраметиламмонийбромида (23,0 г, 0,149 моль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли воду (0,1 л), и наблюдали легкую экзотермическую реакцию. Добавляли раствор гидроксида натрия в воде (12,5 М, 12 мл) для доведения рН смеси до примерно 8, с последующим добавлением ~0,25 л воды. Полученную смесь перемешивали дополнительно в течение 2 часов, затем фильтровали. Полученное твердое вещество промывали водой ×3, получая 6,72 г красноватого твердого вещества, которое сушили при 50°C в течение выходных дней, получая продукт (5,75 г, 49% выход).

<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). Масс-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 196.

Стадия 2. 4-Бром-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин

К раствору 4-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (6,2 г, 0,031 моль) и [β-(триметилсилил)этокси]метилхлорида (6,7 мл, 0,038 моль) в ДМФ (62 мл, 0,80 моль) добавляли гидрид натрия (1,5 г, 0,038 моль) при 0°C, и полученный раствор становился мутным. Смесь перемешивали дополнительно в течение 4 часов, затем разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЕ). Органический слой отделяли и последовательно промывали водой (×2) и насыщенным водным раствором соли. Органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме, получая 14,1 г продукта в виде бледно-оранжевого масла. Масло очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью 5-20% этилацетат/гексаны, получая очищенный продукт в виде бесцветного масла (9,66 г, 94% выход).

<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). Масс-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 326.

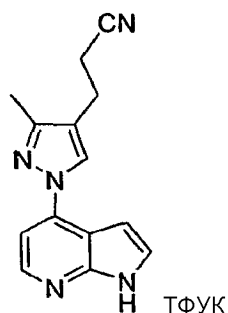
Стадия 3. (2E)-3-[3-Метил-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пирозол-4-ил]акрилонитрил

Раствор 2-пропеннитрила (0,043 мл, 0,00065 моль),

бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорида (0,0091 г, 0,000013 моль), 4-(4-бром-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (0,036 г, 0,00013 моль), и тетраэтиламина (ТЕА) (0,15 мл, 0,0011 моль) в ДМФ (0,15 мл, 0,0019 моль) подвергали микроволновому облучению при 120°C в течение 2 часов. Раствор затем разбавляли этилацетатом и промывали последовательно водой (×2) и насыщенным раствором соли. Органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме, получая 62 мг продукта в виде оранжевого твердого вещества. Оранжевое твердое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ/масс-спектрометрии, получая 12 мг не совсем белого твердого вещества в виде соли с трифторуксусной кислотой (ТФУК), которую растирали с МТВЕ (1 мл), получая очищенный продукт в виде бледно-зеленого твердого вещества (сушили при 60°C в течение 4 часов, 9 мг, 28% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 2:1 соотношение транс-:цис-изомеров. Для транс-изомера: δ 8,95 (NH, 1H, c); 7,75 (олефин, 1H, l); 6,1 (олефин, 1H, l); 2,45 (Me, 3H, c). Масс-спектр (M+N)+: 249.

**Пример 3: 3-[3-Метил-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил]пропаннитрил, трифторацетатная соль**

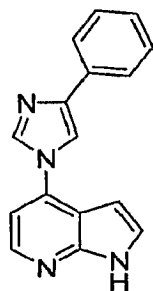


Смесь (2E)-3-[3-метил-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил]акрилонитрила, соль ТФУК, (0,0050 г, 0,000020 моль, получен в соответствии с примером 2) и палладия (5,8 мг, 0,0000054 моль) в метаноле (1 мл, 0,02 моль) и 1,2-дихлорэтаноле (1 мл, 0,01 моль) дегазировали и затем перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 часов. Реакционную смесь затем фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме, получая 8 мг продукта в виде не совсем белого твердого вещества. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ЖХ/масс-спектрометрии, получая

5,1 мг белого твердого вещества в виде соли ТФУК, которую растирали с МТВ (1 мл), получая продукт в виде белого твердого вещества (1,7 мг, 34% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  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). Масс-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 251.

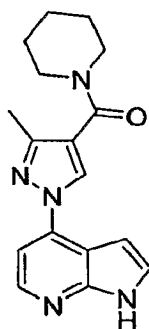
**Пример 13: 4-(4-Фенил-1H-имидазол-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин**



Расплав 4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (0,050 г, 0,00033 моль) в 4-фенил-1H-имидазоле (0,24 г, 0,0016 моль) нагревали при 200°C в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , разделяли и органическую фазу промывали насыщенным водным раствором соли. Органический слой затем сушили и упаривали, получая 250 мг оранжевого масла. Масло хроматографировали с использованием 7%  $\text{MeOH}/\text{DХМ}$ , 0,7%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , образец в системе растворителей. Собирали 74 мг продукта в виде оранжевого стеклообразного вещества. Стеклообразное вещество растирали с горячим DCE (1,5 мл), получая 51 мг коричневого твердого вещества, которое сушили при 60°C в течение 4 часов, получая целевой продукт (50 мг, 59 выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид (ДМСО)):  $\delta$  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). Масс-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 260.

**Пример 14: [3-Метил-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пирразол-4-ил]пиперидин-1-илметанон**



Стадия 1. 3-Метил-1-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло [2,3-б] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота

При  $-70^{\circ}\text{C}$  к раствору 4-(4-бром-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло [2,3-б] пиридина (0,107 г, 0,000263 моль) в ТГФ (1 мл, 0,01 моль), и н-бутиллития в гексане (0,23 мл, 1,6М) добавляли 0,5 г твердого  $\text{CO}_2$ . Через 15 минут реакционную смесь гасили  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Добавляли этилацетат и воду. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором соли и упаривали, получая 84 мг не совсем белого стеклообразного/твердого вещества. Твердое вещество хроматографировали с использованием смеси 50% этилацетат/гексаны, 0,5%  $\text{AsOH}$ , образец на силикагеле, получая 40 мг очищенного продукта в виде белого твердого вещества (37% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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). Масс-спектр  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 372.

Стадия 2. 4-[3-Метил-4-(пиперидин-1-илкарбонил)-1Н-пиразол-1-ил]-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло [2,3-б] пиридин

Раствор 3-метил-1-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло [2,3-б] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (0,040 г, 0,00011 моль) (1:1 в  $\text{AsOH}$ ) и N,N-карбонилдиимдазола (0,035 г, 0,00021 моль) в ТГФ (1 мл, 0,01 моль) перемешивали в течение 1,2 часа, после чего добавляли пиперидин (32 мкл, 0,00032 моль). Еще через 2 часа добавляли другую порцию пиперидина (15 мкл) и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь затем распределяли между этилацетатом и

водой, и промывали последовательно насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным раствором соли. Органическую фазу сушили и упаривали, получая 49 мг неочищенного продукта в виде оранжевого масла/стеклообразного вещества. Неочищенный продукт хроматографировали с использованием смеси 75-100% этилацетат/гексаны, образец в ДХМ. Собирали 25 мг очищенного продукта в виде бесцветного стеклообразного вещества/масла (50% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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). Масс-спектр  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 439.

Стадия 3. 3-Метил-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пирозол-4-ил]пиперидин-1-ил-метанон

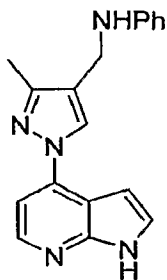
Раствор 4-[3-метил-4-(пиперидин-1-илкарбонил)-1H-пирозол-1-ил]-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (0,025 г, 0,000057 моль) в ТФУК (1 мл, 0,01 моль) перемешивали в течение 1,5 часов. Реакционную смесь затем концентрировали и распределяли между ДХМ, насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3 \times 2$  и насыщенным раствором соли. Органический слой затем сушили и концентрировали, получая 28 мг продукта в виде белой пены. Пену растворяли в метаноле (1 мл, 0,02 моль) и обрабатывали гидроксидом аммония в воде (8,0M, 1 мл) в течение 1,5 часа. Реакционную смесь концентрировали с использованием ротормного испарителя, получая 24 мг бледно-желтого стеклообразного вещества. Стеклообразное вещество растирали с метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЕ), получая 13 мг белого твердого вещества, которое сушили при комнатной температуре в течение выходных дней. Всего получали 8 мг продукта получали после сушки (45% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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.). Масс-спектр  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 309.

**Пример 15:** [3-Метил-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-



## пиразол-4-илметил] фениламин



Стадия 1. 3-Метил-1-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло [2,3-б] пиридин-4-ил) -1Н-пиразоле-4-карбальдегид

При  $-70^{\circ}\text{C}$  к раствору 4-(4-бром-3-метил-1Н-пиразол-1-ил) -1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло [2,3-б] пиридина (0,25 г, 0,00061 моль) в ТГФ (2 мл, 0,03 моль), добавляли 1,6М раствор н-бутиллития в гексане (0,54 мл). Через 10 минут добавляли ДМФ (120 мкл, 0,0015 моль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь затем гасили  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Добавляли смесь этилацетат/вода. Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным водным раствором соли, затем сушили и концентрировали, получая 180 мг оранжевого масла. Неочищенный продукт хроматографировали с использованием смеси 25% этилацетат/гексаны, образец в ДХМ. Собирали 40 мг бледно-желтого масла (18% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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). Масс-спектр  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 356.

Стадия 2. N-[3-Метил-1-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло [2,3-б] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-4-ил]метиланилин

Раствор 3-метил-1-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло [2,3-б] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-4-карбальдегида (0,025 г, 0,000070 моль) и анилина (1М в ДХМ, 0,070 мл), в ДХМ (1 мл, 0,02 моль) перемешивали в течение 1 минуты. Добавляли уксусную кислоту (20 мкл, 0,0004 моль), анилин (1М в ДХМ, 140 мкл) и триацетоксиборгидрид натрия (0,022 г, 0,00010 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и распределяли

между ДХМ и насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , промывали насыщенным водным раствором соли. Органическую фазу сушили и упаривали, получая 21 мг продукта в виде бледно-оранжевого стеклообразного вещества (70% выход).

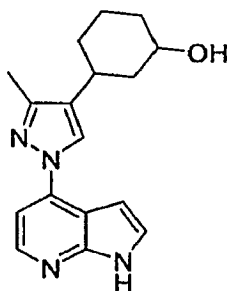
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,4 (1H, д); 8,15 (1H, с); 7,65 (1H, д); 7,35 (3H, м); 7,09 (1H, д); 6,82 (1H, м); 6,89 (2H, м); 5,8 (2H, с); 4,35 (2H, с); 3,6 (2H, т); 2,5 (3H, с); 0,99 (3H, т); 0,0 (9H, с). Масс-спектр  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 433.

Стадия 3. [3-Метил-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пирозол-4-илметил]фенил-амин

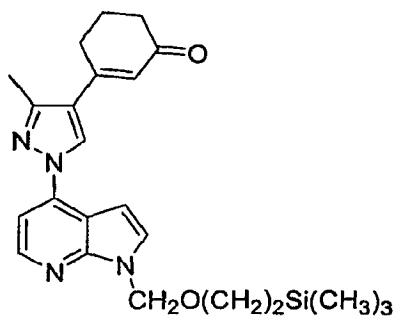
Удаление защитной группы в N-[3-метил-1-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пирозол-4-ил]метиланилине проводили в соответствии с методикой примера 14, Стадия 3, получая целевой продукт (58% выход).

$^1\text{H}$  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). Масс-спектр  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 303.

**Пример 25: 3-[3-Метил-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пирозол-4-ил]циклогексанол**



Стадия 1. 3-Этокси-1-[3-метил-1-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пирозол-4-ил]циклогекс-2-ен-1-ол



При  $-75^{\circ}\text{C}$  к раствору 4-(4-бром-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (0,11 г, 0,00027 моль) в ТГФ (1,5 мл, 0,018 моль) добавляли 1,6M раствор н-бутиллития в гексане (0,22 мл). Реакционная смесь становилась темно-оранжевой. Примерно через 10 минут добавляли 1,0M раствор дибромида магния в диэтиловом эфире (0,35 мл). Еще через 50 минут добавляли раствор 3-этокси-2-циклогексен-1-она (41,5 мкл, 0,000308 моль) в ТГФ (-0,3 мл). Полученную смесь нагревали до  $-40^{\circ}\text{C}$  в течение примерно 1 часа и гасили  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Затем добавляли смесь этилацетат/вода. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором соли, и концентрировали, получая 145 мг оранжевого масла. Неочищенный продукт хроматографировали с использованием градиента 0-50% этилацетат/гексан, образец в ДХМ. Собирали 35 мг продукта в виде масла (30% выход).

$^1\text{H}$  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). Масс-спектр  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 422.

Стадия 2. 3-[3-Метил-1-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил]циклогексанол

Смесь 3-[3-метил-1-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил]циклогекс-2-ен-1-она (0,019 г, 0,000045 моль) и палладия на угле (Pd/C) (0,018 г, 0,000017 моль) в метаноле (2 мл, 0,05 моль) дегазировали и перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи. Дополнительно добавляли 48 мг 10% Pd/C и перемешивали в атмосфере водорода в течение 8 часов. Палладий отфильтровывали и фильтрат перемешивали с тетрагидроборатом натрия (0,032 г, 0,00084 моль) в течение 5 часов. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая 5 мг целевого продукта. Масс-спектр  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 426.

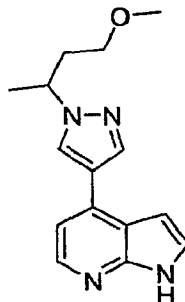
Стадия 3. 3-[3-Метил-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил]циклогексанол

Удаление защитной группы в 3-[3-метил-1-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-

пиразол-4-ил]циклогексаноле проводили в соответствии с методикой примера 14, Стадия 3, получая целевой продукт (40% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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). Масс-спектр  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 296.

**Пример 40: 4-[1-(3-Метокси-1-метил-пропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин**



Стадия 1. 4-[1-(3-Метокси-1-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин

К охлажденному до  $0^\circ\text{C}$  раствору 3-[4-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутан-1-ола (спирт получен восстановлением сложного эфира в примере 58 с использованием DIBAL) (0,056 г, 0,00014 моль) в ДМФ (1 мл, 0,01 моль) добавляли гидрид натрия (0,0107 г, 0,000268 моль). Через 5 минут добавляли иодистый метил (18 мкл, 0,00029 моль) и полученную смесь перемешивали в течение выходных дней. Смесь затем распределяли между этилацетатом и водой, разделяли и органическую фазу промывали насыщенным водным раствором соли. Органическую фазу концентрировали, получая бледно-оранжевое масло.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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). Масс-спектр  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 400.

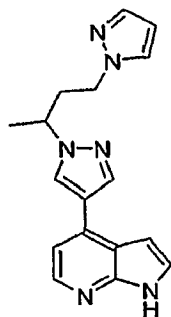
Стадия 2. 4-[1-(3-Метокси-1-метил-пропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин

Удаление защитной группы в 4-[1-(3-метокси-1-метилпропил)-

1Н-пиразол-4-ил]-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридине проводили в соответствии с методиками примера 14, Стадия 3, получая целевой продукт (25% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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). Масс-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 270.

**Пример 42: 4-[1-(1-Метил-3-пиразол-1-ил-пропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин**



Стадия 1. 4-1-[1-Метил-3-(1Н-пиразол-1-ил)пропил]-1Н-пиразол-4-ил-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин

К охлажденному до 0°C раствору 3-[4-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бутилметансульфоната (получен мезилированием спирта, как в примере 59, стадия 1) (0,055 г, 0,00012 моль) и 1Н-пиразоле (0,025 г, 0,00036 моль) в ДМФ (1 мл, 0,01 моль) добавляли гидрид натрия (0,014 г, 0,00036 моль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи и затем распределяли между этилацетатом и 0,1N HCl, водой, органическую фазу отделяли и промывали насыщенным водным раствором соли. Органический слой затем концентрировали, получая 49 мг бледно-оранжевого стеклообразного вещества (87% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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). Масс-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 436.

Стадия 2. 4-[1-(1-Метил-3-пиразол-1-ил-пропил)-1Н-пиразол-

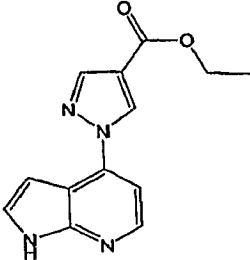
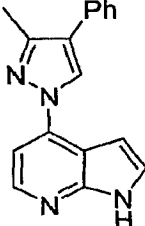
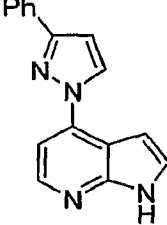
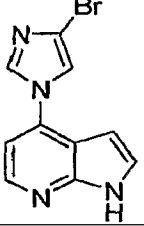
## 4-ил]-1Н-пирроло [2,3-б] пиридин

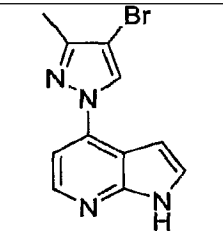
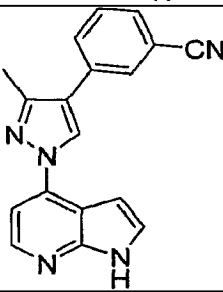
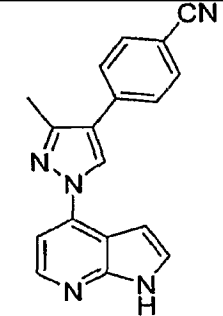
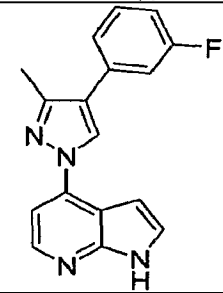
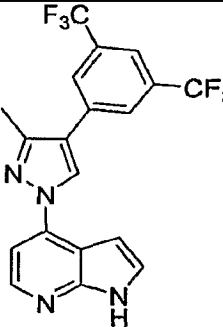
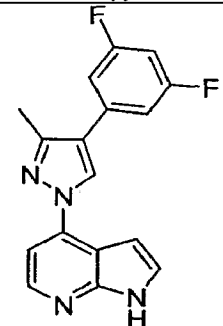
Удаление защитной группы в 4-1-[1-метил-3-(1Н-пиразол-1-ил)пропил]-1Н-пиразол-4-ил-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло [2,3-б] пиридине проводили в соответствии с методикой примера 14, Стадия 3, получая целевой продукт (38% выход).

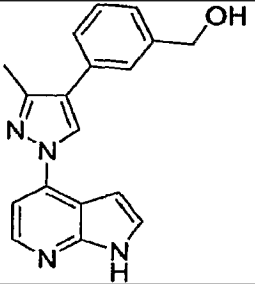
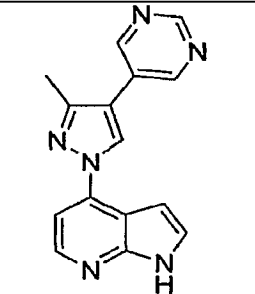
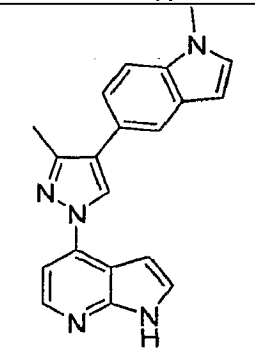
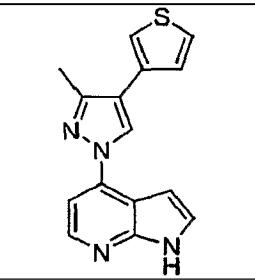
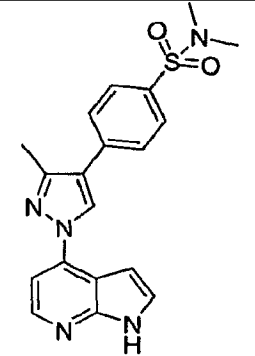
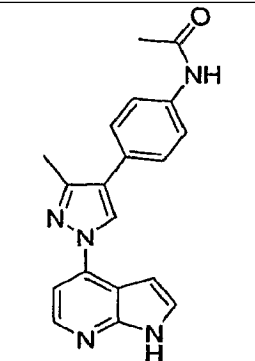
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,7 (1H, с); 8,38 (1H, д); 8,1 (1H, с); 7,7 (1H, с); 7,59 (1H, т); 7,4 (1H, д); 7,35 (1H, т); 7,21 (1H, д); 6,75 (1H, д); 6,25 (1H, м); 4,4 (1H, м); 3,9-4,15 (2H, м); 2,55 (2H, м); 1,63 (3H, д). Масс-спектр (M+H) $^+$ : 306.

Следующие соединения в таблице 1 получены способами, аналогичными описанным выше, как указано. «Очистка А» указывает, что продукт после снятия защитной группы очищали с помощью препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: колонка C18, элюирование градиентом смеси MeCN/H<sub>2</sub>O, содержащей 0,15% NH<sub>4</sub>OH.

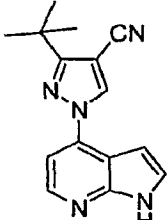
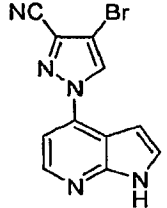
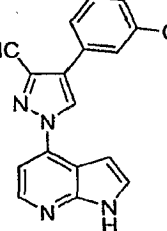
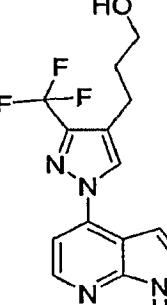
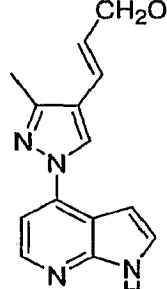
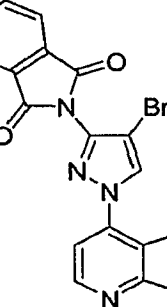
Таблица 1

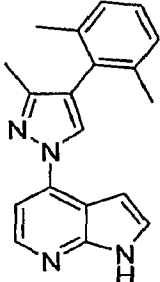
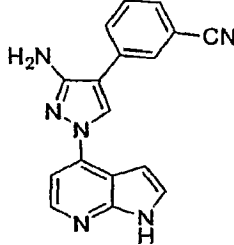
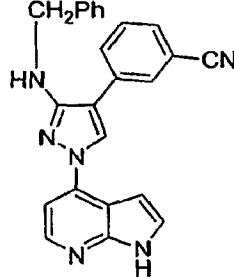
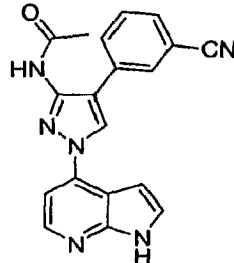
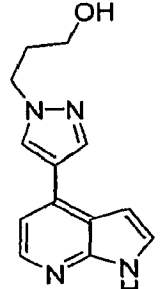
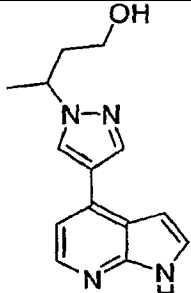
Пример №	Структура	Название	Масс-спектр (M+H)	Получение по примеру №
4		1-(1Н-Пирроло [2,3-б] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты этиловый эфир	256	1
5		4-(3-Метил-4-фенил-пиразол-1-ил)-1Н-пирроло [2,3-б] пиридин	274	1
6		4-(3-Фенил-пиразол-1-ил)-1Н-пирроло [2,3-б] пиридин	260	1
7		4-(4-Бром-имидазол-1-ил)-1Н-пирроло [2,3-б] пиридин	262	13

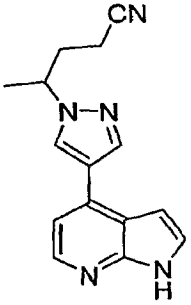
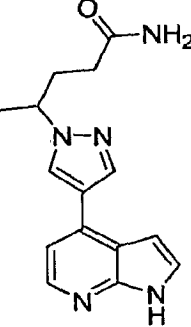
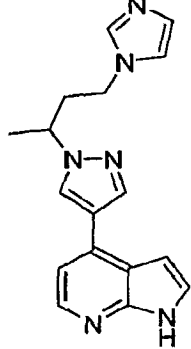
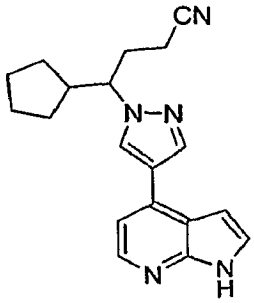
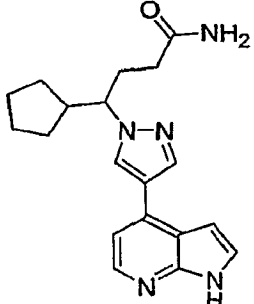
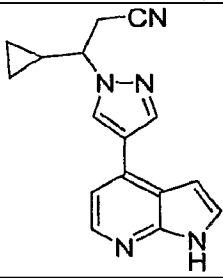
8		4-(4-Бром-3-метил-пиразол-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин	262	1
9		3-[3-Метил-1-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил]бензонитрил	299	1
10		4-[3-Метил-1-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил]бензонитрил	299	1
16		4-[4-(3-Фтор-фенил)-3-метил-пиразол-1-ил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин	292	1
17		4-[4-(3,5-Бис-трифторметил-фенил)-3-метил-пиразол-1-ил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин	410	1
18		4-[4-(3,5-Дифтор-фенил)-3-метил-пиразол-1-ил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин	310	1

19		<p>{3-[3-Метил-1-(1H-пирроло[2,3-б]-пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил] фенил}-метанол</p>	304	1
20		<p>4-(3-Метил-4-пиримидин-5-ил-пиразол-1-ил)-1H-пирроло[2,3-б] пиридин</p>	276	1
21		<p>4-[3-Метил-4-(1-метил-1H-индол-5-ил)-пиразол-1-ил]-1H-пирроло[2,3-б] пиридин</p>	327	1
22		<p>4-(3-Метил-4-тиофен-3-ил-пиразол-1-ил)-1H-пирроло[2,3-б] пиридин</p>	280	1
23		<p>N,N-Диметил-4-[3-метил-1-(1H-пирроло[2,3-б] пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил] амид бензолсульфоновой кислоты</p>	381	1
24		<p>N-{4-[3-Метил-1-(1H-пирроло[2,3-б] пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил] фенил}-ацетамид</p>	331	1

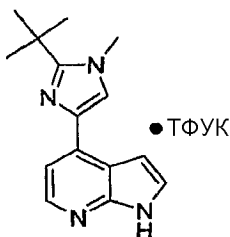


26		3-Трет-бутил-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбонитрил	265	1
27		4-Бром-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбонитрил	287	1
28		4-(3-Циано-фенил)-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-карбонитрил	310	1
29		3-[1-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-3-трифторметил-1H-пиразол-4-ил] пропан-1-ол	254	1
30		3-[3-Метил-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил] проп-2-ен-1-ол	310	1
31		2-[4-Бром-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил] изоиндола -1,3-дион	408	1

32		4-[4-(2,6)-Диметил-фенил]-3-метил-пиразол-1-ил]-1H-пирроло[2,3-b] пиридин	302	1
33		3-[3-Амино-1-(1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил] бензонитрил	300	1
34		3-[3-Бензиламино-1-(1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил] бензонитрил	390	1, 15
35		N-[4-(3-Циано-фенил)-1-(1H-пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил]-ацетамид	342	1, 14
36		3-[4-(1H-Пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил)-пиразол-1-ил] пропан-1-ол	242	58 Очистка А
37		3-[4-(1H-Пирроло[2,3-b] пиридин-4-ил)-пиразол-1-ил] бутан-1-ол	256	58 Очистка А

38		4-[4-(1H-Пирроло [2,3- b] пиридин-4-ил) -пиразол-1- ил] пентаннитрил	265	59 Очистка А
39		амид 4-[4-(1H-пирроло [2,3- b] пиридин-4-ил) -пиразол-1- ил] пентановой кислоты	283	60 Очистка А
41		4-[1-(3-Имидазол-1-ил-1- метил-пропил) -1H-пиразол-4- ил] -1H-пирроло [2,3-б] пиридин	306	42
43		4-Циклопентил-4-[4-(1H- пирроло [2,3-б] пиридин-4-ил) - пиразол-1-ил] бутиронитрил	319	59 Очистка А
44		4-Циклопентил-4-[4-(1H- пирроло [2,3-б] пиридин-4-ил) - пиразол-1-ил] бутирамид	337	60 Очистка А
45		3-Циклопропил-3-[4-(1H- пирроло [2,3-б] пиридин-4- ил) -пиразол-1- ил] пропионитрил	278	61 Очистка А

**Пример 46: трифторацетатная соль 4-(2-трет-бутил-1-метил-1Н-имидазол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина**



Стадия 1. 4-(2-трет-бутил-1Н-имидазол-5-ил)-1-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин

К раствору триметилуксусной кислоты (0,169 мл, 0,00147 моль) в этаноле (6 мл, 0,1 моль) добавляли карбонат цезия (0,24 г, 0,00073 моль), и полученную смесь перемешивали в течение 2 часов. Растворитель удаляли в вакууме, получая пивалат цезия.

К раствору 2-хлор-1-(1-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)этанона (получен, например, как в примере 50, стадия 1) (0,054 г, 0,00017 моль) в ДМФ (1,8 мл, 0,023 моль) добавляли пивалат цезия (0,0389 г, 0,000166 моль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли ацетат аммония (0,45 г, 0,0058 моль), и реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 170°C в течение 5 минут. Добавляли воду и продукт экстрагировали МТВЕ. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (2,5% MeOH/ДХМ), получая 4-(2-трет-бутил-1Н-имидазол-5-ил)-1-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (32 мг, 52%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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); Масс-спектр (электроспрей, ES): 371 (M+1).

Стадия 2. 4-(2-трет-бутил-1-метил-1Н-имидазол-4-ил)-1-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин

К смеси 4-(2-трет-бутил-1Н-имидазол-5-ил)-1-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (0,019 г, 0,000051 моль) и карбоната калия (0,15 г, 0,0011 моль) в ДМФ (3

мл, 0,04 моль) добавляли метилиодид (0,01 мл, 0,00015 моль) в виде двух порций в течение 48 часов. Затем добавляли воду и продукт экстрагировали МТВЕ. Объединенные экстракты сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, затем очищали хроматографией на силикагеле (20% этилацетат/гексаны), получая 4-(2-трет-бутил-1-метил-1Н-имидазол-4-ил)-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (10 мг, 51%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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); Масс-спектр (ES): 385 (M+1).

Стадия 3.

Раствор 4-(2-трет-бутил-1-метил-1Н-имидазол-4-ил)-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (0,010 г, 0,000026 моль) в ТФУК (3 мл, 0,04 моль) перемешивали в течение 2 часов. Затем избыток ТФУК упаривали и остаток перемешивали в метаноле (3 мл, 0,07 моль) и  $\text{NH}_4\text{OH}$  (1 мл) в течение 16 часов. Растворители удаляли и продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка C18, элюирование градиентом смеси  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ , содержащей 0,1% ТФУК), получая 4-(2-трет-бутил-1-метил-1Н-имидазол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин, трифторацетатная соль (9 мг, 90%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -ДМСО):  $\delta$  12,24 (с, 1H), 8,38 (ушир.с, 1H), 8,24 (с, 1H) 3 7,70-7,63 (м, 2H), 7,08 (ушир.с, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,51 (с, 9H); Масс-спектр (ES): 255 (M+1).

Дополнительные аналоги были получены, как показано в таблице 2, с использованием способов, аналогичным описанным в пример 46 и различных исходных соединений, как например, альтернативных карбоновых кислот на стадии 1. Когда аналоги получают в виде свободного основания, продукт выделяют с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка C18, элюирование градиентом смеси  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ , содержащей 0,15%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Результаты суммированы в таблице в соответствии со следующей структурой.

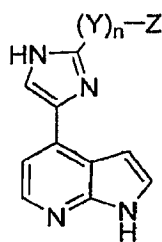
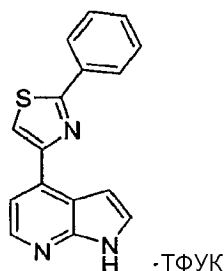


Таблица 2

Пример №	Название	$-(Y)_n-Z$	Масс-спектр (M+H)
47	4-(2-Фенил-1H-имидазол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин		261
48	Трифторацетатная соль 4-(2-бензил-1H-имидазол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина		275
49	Трифторацетатная соль 4-[2-(1-фенилэтил)-1H-имидазол-5-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридина	(рацемический) 	289

**Пример 50: Трифторацетатная соль 4-(2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина**



Стадия 1. 2-Хлор-1-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)этанон

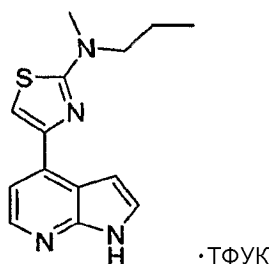
К раствору 4-бром-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (2,05 г, 0,00626 моль) в ТГФ (10 мл, 0,123 моль) при 0°C добавляли по каплям раствор изопропилмагнийхлорида в простом эфире (2,0 М, 9,4 мл). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Эту смесь переносили с использованием канюли к раствору 2-хлор-N-метокси-N-метилацетамида (2,84 г, 0,0207 моль) в ТГФ (10 мл). Через 30 минут протекания реакции реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония. Продукт экстрагировали этилацетатом, объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором соли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и

концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (0-20% этилацетат/гексаны), получая 2-хлор-1-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)этанон (711 мг, 35%). <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); Масс-спектр (ES): 325 (M+1).

Стадия 2. Трифторацетатная соль 4-(2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина

Раствор 2-хлор-1-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)этанона (0,050 г, 0,00015 моль) и бензолкарботиоамида (0,031 г, 0,00022 моль) в этаноле (2 мл, 0,03 моль) нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 1 часа. Растворитель удаляли в вакууме. Добавляли этилацетат, и полученное твердое вещество выделяли фильтрованием. Неочищенное твердое вещество перемешивали с ТФУК в течение 1 часа, затем избыток ТФУК удаляли в вакууме. Неочищенный остаток затем перемешивали с водн. NH<sub>4</sub>OH и MeOH в течение 16 часов. Растворитель удаляли и продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонока C18, элюирование градиентом смеси ACN/H<sub>2</sub>O, содержащей 0,1% ТФУК), получая 4-(2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин в виде трифторацетатной соли (11 мг, 18%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 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); Масс-спектр (ES): 278 (M+1).

**Пример 51: N-Метил-N-пропил-4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1,3-тиазол-2-амин, трифторацетатная соль**



Стадия 1. N-Метил-N-пропилтиомочевина

N-Метил-N-пропиламин (0,501 мл, 0,00488 моль) добавляли к

раствору 1,1'-тиокарбонилдиимидазола (0,957 г, 0,00537 моль) в ТГФ (9 мл, 0,1 моль), и полученный раствор перемешивали в течение 16 часов. Промежуточное соединение из реакционной смеси выделяли с помощью хроматографии на силикагеле (5% MeOH в ДХМ), и это промежуточное соединение перемешивали с аммиаком (7М раствор в MeOH) (6 мл) в течение 48 часов. Растворитель удаляли в вакууме. N-метил-N-пропилтиомочевину получали после колоночной флэш-хроматографии (4% MeOH в ДХМ).

Стадия 2.

Раствор 2-хлор-1-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)этанона (0,050 г, 0,00015 моль) и N-метил-N-пропилтиомочевины (0,030 г, 0,00022 моль) в этаноле (2 мл, 0,03 моль) нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем, этанол удаляли в вакууме и остаток растворяли в 2 мл ТФУК и перемешивали в течение 40 минут. Избыток ТФУК удаляли в вакууме и остаток растворяли в 3 мл MeOH. К нему добавляли 0,5 мл NH<sub>4</sub>OH и 100 мкл этилендиамина, и полученный раствор перемешивали в течение 16 часов. Растворитель удаляли, затем добавляли воду, получая белый осадок, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка C18, элюирование градиентом смеси ACN/H<sub>2</sub>O, содержащей 0,1% ТФУК), получая N-метил-N-пропил-4-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1,3-тиазол-2-амин в виде трифторацетатной соли (39 мг, 67%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 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); Масс-спектр (ES): 273 (M+1).

Дополнительные аналоги аминотиазола получали способами, описанными в примере 51, с использованием различных исходных веществ, таких как альтернативные тиомочевины на стадии 2. В примерах 52 и 53, белый осадок, полученный способом, описанным в примере 51, выделяли фильтрованием, промывали водой и сушили в высоком вакууме, получая аналоги в виде свободного амина. Результаты суммированы в таблице 3 в соответствии со следующей структурой:



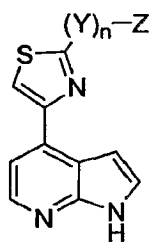
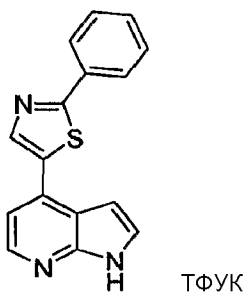


Таблица 3

Пример №	Название	R	Масс-спектр (M+H)
52	N-Фенил-4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1,3-тиазол-2-амин		293
53	N-Метил-N-фенил-4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1,3-тиазол-2-амин		307

**Пример 54: трифторацетатная соль 4-(2-фенил-1,3-тиазол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина**



Стадия 1. (2-Фенил-1,3-тиазол-5-ил) бороновая кислота

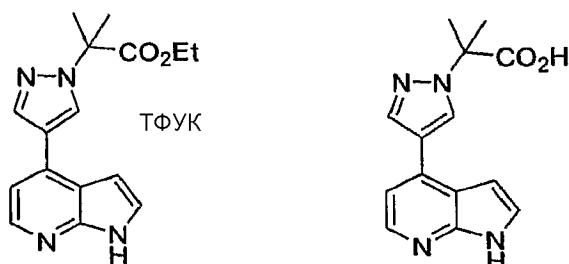
К раствору н-бутиллития в гексане (1,6 М, 2,1 мл) в простом эфире (20 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям раствор 2-фенил-1,3-тиазола (449 мг, 0,00278 моль) в простом эфире (5 мл). Смесь перемешивали в течение одного часа при  $-78^{\circ}\text{C}$  с последующим добавлением триметилового эфира борной кислоты (0,949 мл, 0,00835 моль). Смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 15 минут, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали дополнительно в течение 40 минут. Добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , а затем 1,0N водную  $\text{HCl}$ . Подкисленную смесь перемешивали в течение 15 минут, и целевой продукт экстрагировали четырьмя порциями ДХМ, содержащего 15% изопропанола. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали, получая 566 мг белого твердого вещества, содержащего целевую (2-фенил-1,3-тиазол-5-ил) бороновую кислоту в виде смеси с 2-

фенил-1,3-тиазолом. Эту смесь использовали на стадии 2 без дополнительной очистки. Масс-спектр (ES): 206(M+1).

Стадия 2.

К смеси (2-фенил-1,3-тиазол-5-ил)бороновой кислоты (75,0 мг, 0,000366 моль) и 4-бром-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (80 мг, 0,000244 моль) в ДМФ (4 мл, 0,0516 моль) добавляли раствор карбоната калия (101 мг, 0,000732 моль) в воде (1 мл, 0,0555 моль). Смесь продували постоянным током азота в течение 15 минут. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (20 мг, 0,000018 моль) и полученную смесь нагревали при 125°C в течение 30 минут. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка C18, элюирование градиентом смеси ACN/H<sub>2</sub>O, содержащей 0,1% ТФУК), получая 12 мг желтого твердого вещества, содержащего целевой продукт в качестве основного компонента. Смесь перемешивали в ТФУК (1 мл) в течение 1 часа. Затем избыток ТФУК удаляли в вакууме, и полученный остаток перемешивали с 2 мл MeOH, 0,5 мл NH<sub>4</sub>OH и 100 мкл этилендиамина в течение 16 часов. Продукт выделяли в помощь препаративной ВЭЖХ (колонка C18, элюирование градиентом смеси ACN/H<sub>2</sub>O, содержащей 0,1% ТФУК), получая трифторацетатную соль 4-(2-фенил-1,3-тиазол-5-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (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); Масс-спектр (ES): 278 (M+1).

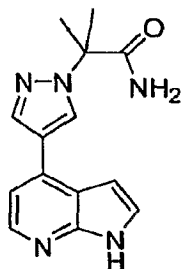
**Пример 55: Трифторацетатная соль этил 2-метил-2-[4-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаноата (55а) и 2-Метил-2-[4-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропановая кислота (55b)**



4-(1Н-Пиразол-4-ил)-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (60 мг, 0,00019 моль) растворяли в ДМФ

(1,5 мл), и раствор охлаждали до 0°C с помощью охлаждающей бани. Добавляли гидрид натрия (15 мг, 0,00038 моль). После перемешивания в течение 10 минут добавляли этиловый эфир 2-бром-2-метилпропановой кислоты (42 мкл, 0,00028 моль). Охлаждающую баню затем удаляли и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония. Добавляли дополнительно воду, и продукт экстрагировали МТВЕ. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в 2 мл ТФУК и перемешивали в течение 1 часа. Затем избыток ТФУК удаляли в вакууме, и полученный остаток перемешивали в 2 мл EtOH, содержащего 0,6 мл раствор NH<sub>4</sub>OH, в течение 16 часов. Летучие компоненты удаляли, и очистку смеси проводили с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка C18, элюирование градиентом смеси ACN/H<sub>2</sub>O, содержащей 0,1% ТФУК), получая трифторацетатную соль этил 2-метил-2-[4-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаноата (13 мг, 17%): <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): 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); Масс-спектр (ES): 299 (M+1), и 2-метил-2-[4-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропановую кислоту (27 мг, 53%): <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): 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); Масс-спектр (ES): 271 (M+1).

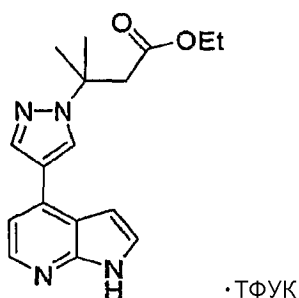
**Пример 56: 2-Метил-2-[4-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропанамид**



Смесь 2-метил-2-[4-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропановой кислоты (23 мг, 0,000085 моль) и N,N-карбонилдиимидазола (CDI) (21 мг, 0,00013 моль) в 2 мл ДМФ

перемешивали в течение 3 часов. Добавляли к смеси избыток твердого  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и TEA и перемешивали ее в течение 3 часов. Большую часть растворителя удаляли в вакууме, и неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка C18, элюирование градиентом смеси  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ , содержащей 0,1% ТФУК) с последующей повторной очисткой с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка C18, элюирование градиентом смеси  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ , содержащей 0,15%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), получая 2-метил-2-[4-(1Н-пирроло [2,3-*b*] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропанамида (6 мг, 26%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{d}_6$ -DMCO):  $\delta$  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); Масс-спектр (ES): 270 (M+1).

**Пример 57: Трифторацетатная соль этил 3-метил-3-[4-(1Н-пирроло [2,3-*b*] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бутаноата**



Стадия 1. Этил 3-метил-3-[4-(1-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-1Н-пирроло [2,3-*b*] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бутаноат

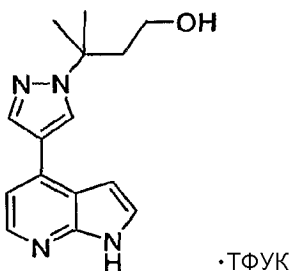
4-(1Н-Пиразол-4-ил)-1-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-1Н-пирроло [2,3-*b*] пиридин (220 мг, 0,0006996 моль) и этиловый эфир 3-метил-2-бутеновой кислоты (292 мкл, 0,00210 моль) растворяли в ДМФ (10 мл). Добавляли карбонат цезия (912 мг, 0,00280 моль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли водой, и продукт несколько раз экстрагировали МТВЕ. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (0-60%  $\text{EtOAc}/\text{Гексаны}$ ), получая этил 3-метил-3-[4-(1-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-1Н-пирроло [2,3-*b*] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бутаноат (244 мг, 79%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

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); Масс-спектр (ES): 443 (M+1).

Стадия 2.

Этил 3-метил-3-[4-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутаноат (20 мг, 0,0000452 моль) перемешивали в 1 мл ТФУК в течение 1 часа. Затем избыток ТФУК удаляли в вакууме. Остаток перемешивали в течение 16 часов в 2 мл MeOH, содержащего 0,5 мл NH<sub>4</sub>OH. Упаривание летучих компонентов с последующей очисткой с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка C18, элюирование градиентом смеси ACN/H<sub>2</sub>O, содержащей 0,1% ТФУК), получая этил 3-метил-3-[4-(1H-пирроло[2,3-b]-пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутаноат, трифторацетатную соль (5 мг, 26%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 12,19 (с, 1H) 3 8,61 (ушир.с, 1H), 8,34-8,22 (ушир.м, 2H), 7,62 (ушир.с, 1H), 7,51 (br d, 1H), 7,02 (ушир.с, 1H), 3,91 (кв., 2H), 2,96 (с, 2H), 1,70 (с, 6H), 1,02 (т, 3H); Масс-спектр (ES): 313 (M+1).

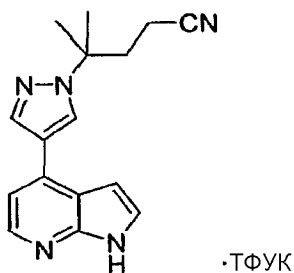
**Пример 58: Трифторацетатная соль 3-метил-3-[4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутан-1-ола**



К раствору этил 3-метил-3-[4-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутаноата (213 мг, 0,000481 моль) в ТГФ (5 мл, 0,0616 моль) при -78°C добавляли по каплям диизобутилалюминийгидрид в ДХМ (1,00 М, 1,1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, в течение чего реакцию смесь медленно нагревали до -10°C. К смеси при -10°C осторожно добавляли тетрагидрат тартрата К/Na в воде. Смесь перемешивали в течение 2 часов, затем экстрагировали

тремя порциями этилацетата. Объединенные органические экстракты промывали двумя порциями воды и одной порцией насыщенного раствора соли, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая 3-метил-3-[4-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пирразол-1-ил]бутан-1-ол (185 мг, 96%), который использовали без дополнительной очистки. Порцию полученного таким образом спирта (15 мг, 0,000037 моль) перемешивали в ТФУК (1 мл) в течение 2 часов. ТФУК удаляли в вакууме и остаток перемешивали с 2 мл MeOH, содержащего 0,5 мл NH<sub>4</sub>OH в течение 16 часов. Летучие компоненты удаляли, и продукт очищали в помощь препаративной ВЭЖХ (колонка C18, элюирование градиентом смеси ACN/H<sub>2</sub>O, содержащей 0,1% ТФУК), получая 3-метил-3-[4-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пирразол-1-ил]бутан-1-ол в виде трифторацетатной соли (8,0 мг, 57%). <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); Масс-спектр (ES): 271 (M+1).

**Пример 59: Трифторацетатная соль 4-метил-4-[4-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пирразол-1-ил]пентаннитрила**



Стадия 1. 4-Метил-4-[4-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пирразол-1-ил]пентаннитрил

TEA (38,0 мкл, 0,000273 моль) и метансульфонилхлорид (21,1 мкл, 0,000273 моль) добавляли последовательно к раствору 3-метил-3-[4-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пирразол-1-ил]бутан-1-ола (получен как в примере 58) (81 мг, 0,00020 моль) в ДХМ (4 мл, 0,05 моль) при 0°C. Реакционную смесь выдерживали при данной температуре в течение 1,5 часов, затем гасили добавлением воды. Реакционную

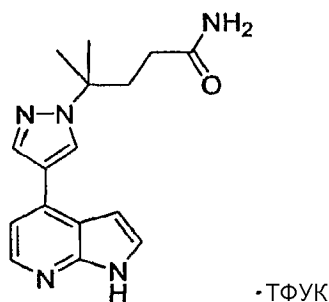
смесь экстрагировали ДХМ четыре раза. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный 3-метил-3-[4-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бутилметансульфонат (87 мг). Масс-спектр (ES): 479 (M+1).

Смесь 3-метил-3-[4-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бутилметансульфоната (42 мг, 0,000088 моль) и цианида калия (46 мг, 0,000702 моль) в ДМФ (1 мл) нагревали в микроволновом реакторе в течение 30 минут при 125°C, после чего дополнительно в течение 30 минут при 135°C. Смесь затем разбавляли водой, и продукт экстрагировали тремя порциями МТВЕ. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая 61 мг неочищенного 4-метил-4-[4-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентаннитрила, который использовали без дополнительной очистки. Масс-спектр (ES): 410 (M+1).

Стадия 2.

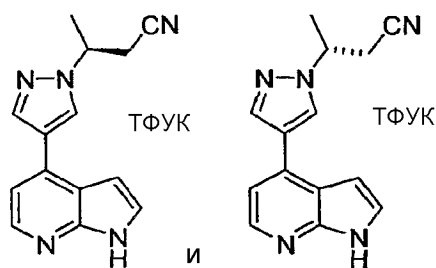
4-Метил-4-[4-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентаннитрил (57 мг, 0,00014 моль) перемешивали в ДХМ (4 мл) и ТФУК (1 мл) в течение 2 часов. Растворители удаляли в вакууме, и остаток перемешивали в 2 мл MeOH, содержащего 0,2 мл этилендиамина, в течение 16 часов. Летучие компоненты упаривали и продукт выделяли из реакционной смеси с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка C18, элюирование градиентом смеси ACN/H<sub>2</sub>O, содержащей 0,1% ТФУК), получая 4-метил-4-[4-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентаннитрил в виде трифторацетатной соли (10 мг, 18%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): 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); Масс-спектр (ES): 280 (M+1).

**Пример 60: Трифторацетатная соль 4-метил-4-[4-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентанамида**



Неочищенный 4-метил-4-[4-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пентаннитрил (36 мг, 0,000088 моль, см. получение в примере 59), перемешивали в ТФУК (2 мл) в течение 1 часа. Смесь концентрировали для удаления избытка ТФУК, и полученный остаток перемешивали в 2 мл метанола, содержащего 0,5 мл NH<sub>4</sub>OH, в течение 16 часов. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка C18, элюирование градиентом смеси ACN/H<sub>2</sub>O, содержащей 0,1% ТФУК), получая 4-метил-4-[4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пентанамид в виде трифторацетатной соли (21 мг, 58%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): 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); Масс-спектр (ES): 298 (M+1).

**Пример 61: Трифторацетатная соль (3S)-3-[4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутаннитрила и трифторацетатная соль (3R)-3-(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутаннитрила**



К раствору 4-(1H-пиразол-4-ил)-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (0,050 г, 0,00016 моль) в ACN добавляли 2-бутеннитрил (0,014 мл, 0,00017 моль) и ДБУ (0,029 мл, 0,00020 моль). Полученную смесь



перемешивали в течение 16 часов. Затем летучие компоненты упаривали и остаток растворяли в этилацетате. Полученный раствор промывали последовательно 1,0N HCl, водой и насыщенным раствором соли, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Для получения по существу чистых энантиомеров использовали способ А (см. ниже).

Неочищенный остаток растворяли в ТФУК (7 мл, 0,09 моль) и раствор перемешивали в течение 1 часа. Затем избыток ТФУК упаривали и остаток затем перемешивали с этилендиамином (0,1 мл, 0,001 моль) в метаноле (4 мл, 0,09 моль) в течение 16 часов. Смесь концентрировали, и продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка C18, элюирование градиентом смеси ACN/H<sub>2</sub>O, содержащей 0,1% ТФУК), получая трифторацетатную соль 3-[4-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бутаненитрила (35 мг, 61%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,16 (с, 1Н), 8,73 (с, 1Н), 8,32 (с, 1Н), 8,28 (д, 1Н), 7,65-7,61 (м, 1Н), 7,48 (д, 1Н), 6,99 (д, 1Н), 4,86 (кв., 1Н), 3,17 (д, 2Н), 1,57 (д, 3Н); Масс-спектр (ES): 252 (M+1).

Дополнительные аналоги получали способами, аналогичными, описанным в примере 61, с использованием различных исходных веществ для алкилирования пиразольного кольца. Например, α,β-ненасыщенные нитрилы были получены способами, аналогичными нижеприведенному, проиллюстрированному для (2E)- и (2Z)-гексеннитрила: К раствору 1,00M трет-бутоксид калия в ТГФ при 0°C (24,2 мл) добавляли по каплям раствор диэтилцианометилфосфоната (4,10 мл, 0,025 моль) в ТГФ (30 мл). Баню убирали, и раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры. После достижения комнатной температуры, раствор повторно охлаждали до 0°C и добавляли по каплям раствор бутанала (2,00 мл, 0,023 моль) в ТГФ (7 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали тремя порциями этилацетата. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором соли, сушили над сульфатом натрия,

фильтровали и концентрировали. Таким образом получали 1,6 г неочищенной смеси, содержащей как (2E)-, так и (2Z)-гексеннитрил, который использовали без дополнительной очистки на последующей стадии алкилирования. <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,72 (дт, 1H транс-олефин), 6,48 (дт, 1H цис-олефин), 5,34 (дт, 1H транс-олефин), 5,31-5,30 (м, 1H цис-олефин).

При желании получить по существу чистые энантиомеры проводили хиральное разделение с помощью одного из следующих способов:

А) Разделение проводили для SEM-защищенного промежуточного соединения после хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексаны) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (OD-H колонка, элюирование 15% этанол в гексанах);

В) Разделение проводили для незащищенного свободного основания с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (OD-H колонка, элюирование 15% этанол в гексанах);

С) Разделение проводили для SEM-защищенного промежуточного соединения после хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексаны) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (AD-H колонка, элюирование 10% этанол в гексанах);

Д) Разделение проводили для SEM-защищенного промежуточного соединения после хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексаны) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (AD-H колонка, элюирование 15% этанол в гексанах);

Е) Разделение проводили для SEM-защищенного промежуточного соединения после хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексаны) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (OD-H колонка, элюирование 20% этанол в гексанах; или

Ф) Разделение проводили для SEM-защищенного промежуточного соединения после хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексаны) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (OD-H колонка, элюирование 30% этанол в гексанах. Под колонкой OD-H подразумевают Chiralcel OD-H от Chiral Technologies, Inc 3×25 см 5 мкм. Под колонкой AD-H подразумевают ChiralPak AD-H от Chiral Technologies, Inc. 2×25 см, 5 мкм.

Результаты для соединений суммированы в таблице 4 ниже.

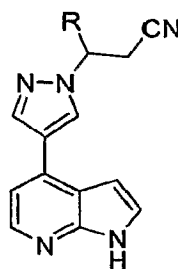
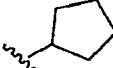
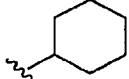
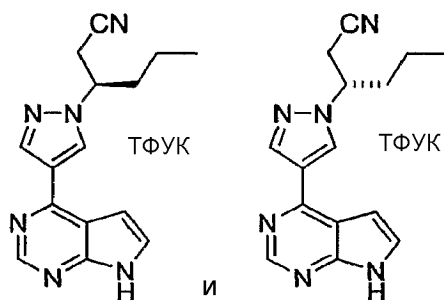


Таблица 4

Пример №	Название	R	Масс-спектр (M+H)	Способ получения и хирального разделения
62	Трифторацетатная соль 3-[4-(1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил] пропаннитрила	H	238	Пример 61
63	Трифторацетатная соль (3S)-3-[4-(1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил] гексаннитрила и Трифторацетатная соль (3R)-3-[4-(1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил] гексаннитрила	Pr	280	Пример 61, способ B
64	Трифторацетатная соль (3S)-3-циклопентил-3-[4-(1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил] пропаннитрила и Трифторацетатная соль (3R)-3-циклопентил-3-[4-(1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил] пропаннитрила		306	Пример 61, способ C
64a	(3S)-3-Циклогексил-3-[4-(1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил] пропаннитрил и (3R)-3-Циклогексил -3-[4-(1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил] пропаннитрил		320	Пример 61, способ D

**Пример 65: Трифторацетатная соль (3R)-3-[4-(7H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил] гексаннитрила и трифторацетатная соль (3S)-3-[4-(7H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил] гексаннитрила**



Стадия 1. 4-Хлор-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин

К раствору 4-хлорпирроло [2,3-d] пиримидина (0,86 г, 0,0056 моль) в ДМФ (20 мл, 0,2 моль) при 0°С добавляли гидрид натрия (0,27 г, 0,0067 моль) в виде нескольких порций. Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 45 минут с последующим добавлением по каплям β-(триметилсилил)этокси]метилхлорида (1,2 мл, 0,0067 моль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 45 минут, затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали водой, насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая масло. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (0-15% этилацетат/гексаны), получая 4-хлор-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин (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); Масс-спектр (ES): 284 (M+1).

Стадия 2. 4-(1Н-Пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин

К смеси 4-хлор-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидина (1,4 г, 0,0049 моль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (1,4 г, 0,0074 моль) в ДМФ (40 мл, 0,5 моль) добавляли карбоната калия (2,0 г, 0,015 моль) в 15 мл воды. Смесь продували постоянным током азота в течение 15 минут. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,41 г, 0,00036 моль) и реакционную смесь нагревали при 125°С в течение 30 минут. Смесь

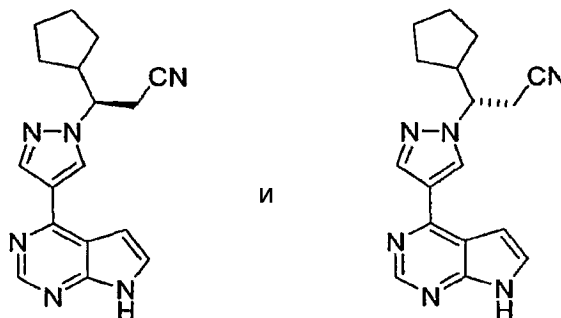
оставляли охлаждаться, затем разбавляли этилацетатом. Разбавленную реакционную смесь промывали водой, насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали, получая раствор в небольшом объеме ДМФ (примерно 2–3 мл). Добавляли воду, что приводило к образованию смолистого вещества на стенках колбы. Затем воду декантировали, и твердые вещества растворяли в этилацетате. Раствор сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме, получая желтое твердое вещество. Продукт растирали с диэтиловым эфиром, получая 4-(1H-пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин в виде белого порошка, который сушили в вакууме (1г, 60%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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); Масс-спектр (ES): 316 (M+1).

### Стадия 3.

К раствору 4-(1H-пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (0,050 г, 0,00016 моль) в ACN (1 мл, 0,02 моль) добавляли гекс-2-еннитрил (0,100 г, 0,00105 моль) (в виде смеси цис- и транс-изомеров), с последующим добавлением ДБУ (60 мкл, 0,0004 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. ACN удаляли в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в этилацетате, и промывали 1,0N HCl, насыщенным раствором соли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (0–70% EtOAc/гексан), получая 56 мг продукта, который перемешивали со смесью 1:1 ТФУК/ДХМ в течение 1 часа и растворители упаривали. Полученный продукт перемешивали с метанолом (4 мл, 0,1 моль), содержащим этилендиамин (0,1 мл, 0,001 моль), в течение ночи. Растворитель упаривали и продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка C18, элюирование градиентом смеси ACN/ $\text{H}_2\text{O}$ , содержащей 0,1% ТФУК), получая 3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]гексаннитрил в виде трифторацетатной соли. При желании были выделены энантиомеры по существу в чистом виде с помощью описанного выше для примера 61 способа А.  $^1\text{H}$  ЯМР (300

MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  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); Масс-спектр (ES): 281 (M+1).

**Пример 67: (3R)- и (3S)-3-Циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил**



Стадия 1. (2E)- и (2Z)-3-Циклопентилакрилонитрил

К 1,0М раствору трет-бутоксид калия в ТГФ (235 мл) при 0°С добавляли по каплям раствор диэтилцианометилфосфоната (39,9 мл, 0,246 моль) в ТГФ (300 мл). Охлаждающую баню убрали и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры с последующим охлаждением до 0°С, при этом в данный момент добавляли по каплям раствор циклопентанкарбальдегида (22,0 г, 0,224 моль) в ТГФ (60 мл). Баню убрали и реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 64 часов. Смесь распределяли между диэтиловым эфиром и водой, водный слой экстрагировали тремя порциями эфира, а затем двумя порциями этилацетата. Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором соли, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая смесь, содержащую 24,4 г изомерных олефинов, которую использовали без дополнительной очистки (89%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,69 (дд, 1H, транс-олефин), 6,37 (т, 1H, цис-олефин), 5,29 (дд, 1H, транс-олефин), 5,20 (д, 1H, цис-олефин), 3,07-2,95 (м, 1H, цис-продукт), 2,64-2,52 (м, 1H, транс-продукт), 1,98-1,26 (м, 16H).

Стадия 2. (3R)- и (3S)-3-Циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]-пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил

К раствору 4-(1H-пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (15,0 г, 0,0476 моль) в АСН (300 мл) добавляли 3-циклопентилакрилонитрил (15 г, 0,12 моль) (в виде смеси цис- и транс-изомеров), с последующим добавлением ДБУ (15 мл, 0,10 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. АСН упаривали. Смесь разбавляли этилацетатом, и раствор промывали 1,0N HCl. Органический слой опять экстрагировали тремя порциями этилацетата. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором соли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетата в гексанах), получая вязкий прозрачный сироп, который растворяли в этаноле и упаривали несколько раз для удаления этилацетата, получая 19,4 г рацемического аддукта (93%). Энантиомеры разделяли препаративной ВЭЖХ, (OD-H, 15% этанол/гексаны) и использовали по отдельности на следующей стадии для образования соответствующего им конечного продукта. Было установлено, что конечные продукты (см. стадия 3), происходящие из каждого из разделенных энантиомеров, являются активными ингибиторами JAK, однако конечный продукт, полученный из второго пика на препаративной ВЭЖХ, был более активен, чем его энантиомер.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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); Масс-спектр (ES): 437 (M+1).

Стадия 3.

К раствору 3-циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила (6,5 г, 0,015 моль, R или S энантиомер, выделенный, как указано выше) в ДХМ (40 мл) добавляли ТФУК (16 мл) и эту смесь перемешивали в течение 6 часов. Растворитель и ТФУК удаляли в вакууме. Остаток

растворяли в ДХМ и концентрировали с использованием роторного испарителя еще два раза для удаления максимально возможного количества ТФУК. После этого остаток перемешивали с этилендиамином (4 мл, 0,06 моль) в метаноле (30 мл) в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме, добавляли воду и продукт экстрагировали тремя порциями этилацетата. Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором соли, сушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали колоночной флэш-хроматографией (элюирование градиентом метанол/ДХМ). Полученную смесь дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ/масс-спектрометрии (колонок C18, элюирование градиентом смеси ACN/H<sub>2</sub>O, содержащей 0,15% NH<sub>4</sub>OH), получая продукт (2,68 г, 58%).  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO): 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); Масс-спектр (ES): 307 (M+1).

Дополнительные аналоги, приведенные в следующих таблицах были получены способами, аналогичными описанным, например, в примерах 61 и 65, с использованием различных исходных веществ, таких как различные α,β-ненасыщенные нитрилы на стадии 3. Выделение по существу чистых энантиомеров осуществляли с помощью хиральных способов разделения (A-F), описанных выше перед таблицей 4. Когда продукт выделяли в виде свободного амина, продукт после удаления защитной группы очищали препаративной ВЭЖХ (колонок C18, элюирование градиентом смеси ACN/H<sub>2</sub>O, содержащей 0,15% NH<sub>4</sub>OH) вместо препаративной ВЭЖХ (колонок C18, элюирование градиентом смеси ACN/H<sub>2</sub>O, содержащей 0,1% ТФУК). Это упомянуто как «модификация G». Результаты суммированы в таблице 5 в соответствии со следующей структурой.



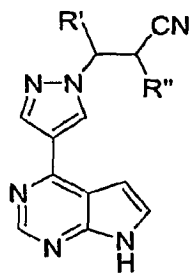
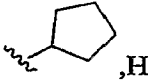
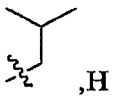
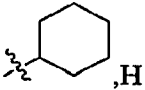
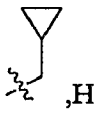
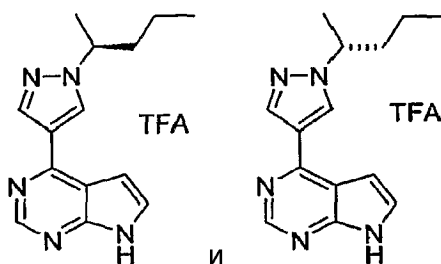


Таблица 5

Пример №	Название	R', R''	Масс-спектр (M+H)	Способ получения и хирального разделения
66	Трифторацетатная соль (3R)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутаннитрила и трифторацетатная соль (3S)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутаннитрила	Me, H	253	Пример 65 Способ А
67	Трифторацетатная соль (3R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила и трифторацетатная соль (3S)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила	 , H	307	Пример 67
68	Трифторацетатная соль 2-метил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила	H, Me	253	Пример 65 Не разделяли
68a	(3R)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пентаннитрил и (3S)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пентаннитрил	Et, H	267	Пример 65, модификация G способ E
68b	(3R)-5-метил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]гексаннитрил и (3S)-5-метил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]гексаннитрил	 , H	295	Пример 65, модификация G способ А

68c	(3R)-3-циклогексил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил (3S)-3-циклогексил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил		321	Пример 65, модификация G способ А
68d	(3R)-4-циклопропил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бутаннитрил и (3S)-4-циклопропил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бутаннитрил		279	Пример 65, модификация G способ F

**Пример 69: Трифторацетатная соль 4-{1-[(1S)-1-метилбутил]-1Н-пиразол-4-ил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина и трифторацетатная соль 4-{1-[(1R)-1-метилбутил]-1Н-пиразол-4-ил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина**

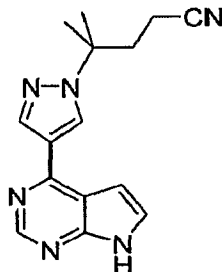


Раствор 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этоксигметил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (0,050 г, 0,00016 моль) в ДМФ (2 мл, 0,02 моль) охлаждали на ледяной бане и к нему добавляли гидрид натрия (0,013 г, 0,00032 моль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 минут с последующим добавлением 2-бромпентана (0,030 мл, 0,00024 моль). Охлаждающую баню затем удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, и в это время добавляли следующую порцию 2-бромпентана (0,015 мл, 0,00012 моль). Через 45 минут добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали тремя порциями этилацетата. Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором соли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали. Остаток перемешивали с ТФУК (3 мл, 0,04 моль) и ДХМ (3 мл, 0,05 моль) в

течение 3,5 часов, затем растворитель удаляли в вакууме. Остаток затем перемешивали с  $\text{NH}_4\text{OH}$  (1,5 мл) в  $\text{MeOH}$  (4 мл) в течение 16 часов. Растворитель упаривали и продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка  $\text{C}_{18}$ , элюирование градиентом смеси  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ , содержащей 0,1% ТФУК), получая 4-[1-(1-метилбутил)-1H-пирозол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин в виде трифторацетатной соли (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); Масс-спектр (ES): 256 (M+1).

Выделение по существу чистых энантиомеров проводили путем разделения рацемического свободного основания (выделено колоночной флэш-хроматографией после удаления защитной группы, элюирование градиентом  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ ) с использованием ВЭЖХ (OD-H, элюирование 5% изопропанол/гексаны).

**Пример 69а: 4-Метил-4-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пирразол-1-ил]пентаннитрил**



Стадия 1. Этил 3-метил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пирразол-1-ил]бутаноат

Раствор 4-(1H-пирразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (12,1 г, 0,0384 моль), этиловый эфир 3-метил-2-бутеновой кислоты, (16,0 мл, 0,115 моль) и ДБУ (14,3 мл, 0,0959 моль) в  $\text{ACN}$  (100 мл) нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 3,5 часов. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида аммония, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный

остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/гексаны), получая целевой 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); Масс-спектр (ES): 444 (M+1).

Стадия 2. 3-Метил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин)-4-ил]-1H-пиразол-1-ил]бутан-1-ол

К раствору этил 3-метил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутаноата (15,4 г, 0,0347 моль) в ТГФ (151 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли по каплям 1,00M диизобутилалюминийгидрид в ДХМ (84,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при медленном нагревании до  $-10^\circ\text{C}$ . Смесь гасили водой, затем обрабатывали тетрагидратом тартрата калия-натрия и водой. Смесь перемешивали в течение 1 часа, затем экстрагировали этилацетатом. Экстракты промывали водой и насыщенным раствором соли, затем сушили сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, получая целевой продукт (13,8 г, 99%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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); Масс-спектр (ES): 402 (M+1).

Стадия 3. 3-Метил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутан-1-ол

Раствор 3-метил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутан-1-ола (13,8 г, 0,0344 моль) в ТФУК (20 мл) перемешивали в течение 1 часа. Смесь затем концентрировали в вакууме, и остаток перемешивали в течение 2 часов в смеси метанола (30 мл), гидроксида аммония (30 мл) и этилендиамина (8 мл). Смесь затем концентрировали, и остаток разбавляли водой и экстрагировали несколькими порциями 15% IPA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные экстракты сушили над сульфатом

натрия и концентрировали в вакууме, получая 20 г белого твердого вещества. Твердое вещество растирали с простым эфиром и продукт выделяли фильтрованием, получая продукт в виде белого твердого вещества (7,75 г, 83%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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); Масс-спектр (ES): 272 (M+1).

Стадия 4. 3-Метил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутилметансульфонат

Раствор 3-метил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутан-1-ола (6,61 г, 0,0244 моль) в ДХМ (300 мл) при 0°C обрабатывали ТЕА (3,74 мл, 0,0268 моль), а затем метансульфонилхлоридом (2,07 мл, 0,0268 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, и затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, получая целевой продукт (4,9 г, 57%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -ДМСО):  $\delta$  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); Масс-спектр (ES): 254 (M- $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}+1$ ).

Стадия 5. 4-Метил-4-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пентаннитрил

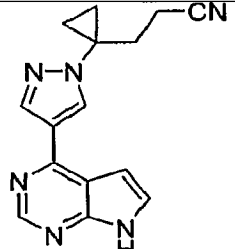
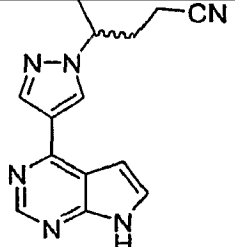
3-метил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутил метансульфонат (2,97 г, 8,50 ммоль), ДМФ (120 мл) и цианид натрия (6,21 г, 0,127 моль) распределяли поровну в шесть сосудов для микроволновой печи емкостью 20 мл, каждый из которых нагревали в микроволновом реакторе в течение 4000 секунд при 125°C. Содержимое ампул объединяли и разбавляли 400 мл воды и экстрагировали пятью порциями по 150 мл этилацетата. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, получая целевой продукт (1,40 г, 59%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,52 (ушир.с, 1H), 8,83 (с, 1H),

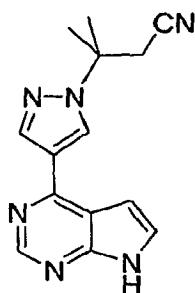
8,34 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,39 (дд, 1H), 6,81 (дд, 1H), 2,38 (дд, 2H), 2,16 (дд, 2H), 1,73 (с, 6H); Масс-спектр (ES): 281 (M+1).

Аналоги в таблице 5а получали в соответствии с вышеуказанным способом, описанным для примера 69а. Для примера 69b использовали сопряженный акцептор и получали, как описано в публикации Perkin Trans 1, 2000, (77), 2968-2976, и Стадии 4 и 5 проводили до стадии 3.

Таблица 5а

Пример №	Структура	Название	Масс-спектр (M+H)
69b		3-1-[4-(7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклопропилпропаннитрил	279
69c		(4S)- и (4R)-4-[4(7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пентаннитрил	267

**Пример 69d: 3-Метил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутаннитрил**



#### Стадия 1. Сенеционитрил

К 1,0M раствору трет-бутоксиды калия в ТГФ (2,0 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор диэтилцианометилфосфоната (0,33 мл, 2,06 ммоль) в ТГФ (4 мл). Охлаждающую баню убирали и реакцию смесь нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь затем повторно охлаждали до 0°C и добавляли по каплям ацетон (0,20 мл, 2,81 ммоль). Охлаждающую баню затем

удаляли и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Экстракты промывали насыщенным водным раствором соли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Продукт использовали без дополнительной очистки (339 мг, 67%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,10 (ушир.с, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,92 (с, 3H).

Стадия 2. 3-Метил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутаненитрил

К раствору 4-(1H-пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (0,216 г, 0,684 ммоль) в  $\text{ACN}$  (4 мл, 0,08 моль) добавляли неочищенный сенеционитрил (0,111 г, 1,37 ммоль), с последующим добавлением ДБУ (200 мкл, 0,002 моль) и полученную смесь нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 23 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и  $\text{ACN}$  упаривали. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали разбавленной  $\text{HCl}$  и насыщенным раствором соли. Органический раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексаны) давала целевой продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ - $\text{DMCO}$ ):  $\delta$  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); Масс-спектр (ES): 397 (M+1).

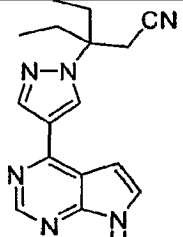
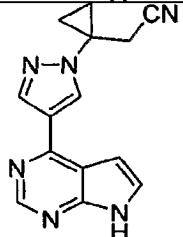
К раствору этого продукта в ДХМ при  $0^\circ\text{C}$  добавляли количество ТФУК, достаточное для заполнения 20% от общего объема. Раствор перемешивали при этой температуре в течение 30 минут, затем при температуре окружающей среды в течение 2 часов и 15 минут. Растворители удаляли в вакууме и остаток перемешивали с метанолом (10 мл) и этилендиамином (0,4 мл, 0,006 моль) в течение ночи. Растворитель упаривали и продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ/масс-спектрометрии (C18 колонка элюирование градиентом смеси  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ , содержащей 0,15%

$\text{NH}_4\text{OH}$ ), получая продукт (25 мг, 14%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО):  $\delta$  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); Масс-спектр (ES): 267 (M+1).

Примеры 69e и 69f в таблице 5b были получены способом, аналогичным описанному выше для примера 69d, с использованием ненасыщенных нитрилов, полученных или в соответствии с опубликованными в литературе способами или способом, описанным на стадии 1.

Таблица 5b

Пример №	Структура	Название	Масс-спектр (M+H)
69e		3-Этил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пентаннитрил	295
69f		1-[4-(7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклопропилацетонитрил	265

Дополнительные аналоги были получены способами, аналогичным описанному выше для примера 69, с использованием различных исходных веществ, таких как альтернативные бромиды или мезилаты для стадии нуклеофильного замещения. Когда свободный амин получали в качестве продукта, продукт очищали после удаления защитной группы либо с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование 5% метанола в ДХМ) или препаративной ВЭЖХ (колонка C18, элюирование градиентом смеси АСН/Н<sub>2</sub>О, содержащей 0,15%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). Результаты суммированы для соединений, перечисленных в таблице 6.



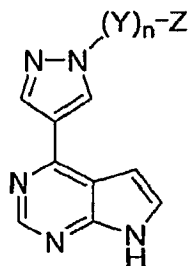
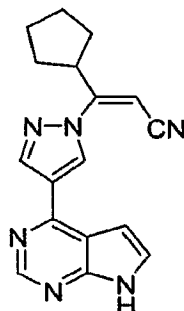


Таблица 6

Пример №	Название	$-(Y)_n-Z$	Масс-спектр (M+H)
70	4-1 [(2R)-Пирролидин-2-илметил]-1H-пиразол-4-ил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин		269
71	4-1 [(2R)-1-(Метилсульфанил) пирролидин-2-ил] метил-1H-пиразол-4-2-ил)-7H-пирроло[2,3-d] пиримидин		347
73	Трифторацетатная соль этил 2-метил-2-[4-(7H-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил] пропаноата		300

**Пример 74: (2Z)-3-Циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил] акрилонитрил**



Стадия 1. 3-Циклопентилпроп-2-иннитрил

К раствору циклопентилацетилена (0,50 г, 5,3 ммоль) в ТГФ (5 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли 2,5М раствор н-бутиллития в гексане (2,23 мл). Смесь перемешивали в течение 15 минут с последующим добавлением по каплям фенилцианата (0,70 г, 5,8 ммоль) в ТГФ (3 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. В реакционную смесь выливали 6N NaOH, и смесь перемешивали в течение 5 минут. Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром. Экстракты промывали 6N NaOH и насыщенным раствором соли, затем сушили над сульфатом натрия, декантировали и растворитель удаляли в вакууме, получая продукт (600 мг, 95%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,81-2,68 (м, 1H), 2,07-1,54 (м, 8H).

Стадия 2. (2Z)-3-Циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]акрилонитрил

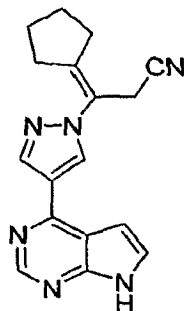
К смеси 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (0,40 г, 1,2 ммоль) и 3-циклопентилпроп-2-иннитрила (0,30 г, 2,5 ммоль) в ДМФ (8 мл) добавляли карбонат калия (0,09 г, 0,6 ммоль). Смесь перемешивали в течение 35 минут. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным раствором соли, и водную часть экстрагировали тремя объемами этилацетата. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором соли, затем сушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/гексаны), получая целевой продукт (290 мг, 53%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,98 (с, 1Н), 8,87 (с, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 7,42 (д, 1Н), 6,84 (д, 1Н), 5,67 (с, 2Н), 5,21 (с, 1Н), 3,64-3,55 (м, 1Н), 3,53 (т, 2Н), 2,13-2,01 (м, 2Н), 1,83-1,66 (м, 4Н), 1,57-1,46 (м, 2Н), 0,91 (т, 2Н), -0,07 (с, 9Н); Масс-спектр (ES): 435 (M+1).

Стадия 3. (2Z)-3-Циклопентил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]акрилонитрил

Раствор (2Z)-3-циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]-пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]акрилонитрила (0,030 г, 0,069 моль) в ДХМ (3 мл) и ТФУК (2 мл) перемешивали в течение 1 часа. Растворители удаляли в вакууме и продукт перемешивали с ТГФ (1,5 мл), гидроксидом натрия, 50% водный раствор (0,75 мл), и водой (0,75 мл) в течение 2 часов. Реакционную смесь нейтрализовали, добавляя по каплям конц.  $\text{HCl}$ . Продукт экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фракции сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ/масс-спектрометрии (колонок С18, элюирование градиентом смеси  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ , содержащей 0,15%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), получая целевой продукт (16 мг, 76%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  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); Масс-спектр (ES): 305 (M+1).

**Пример 75: 3-Циклопентилиден-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил**



Стадия 1. 3-Циклопентилиден-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксидиметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил

К суспензии 3-циклопентилпроп-2-иннитрила (0,4 г, 0,003 моль) в АСН (10 мл) добавляли 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этоксидиметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (0,53 г, 1,7 ммоль) и ДБУ (0,33 мл, 2,2 ммоль). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 50 минут. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и разбавленной HCl. Водную часть отделяли и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали разбавленной HCl и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/гексаны), получая целевой продукт (540 мг, 74%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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); Масс-спектр (ES): 435 (M+1).

Стадия 2. 3-Циклопентилиден-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил

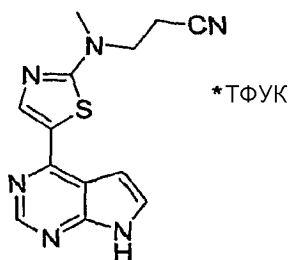
Раствор

3-циклопентилиден-3-[4-(7-[2-

(триметилсилил)этоксид]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила (0,030 г, 0,069 ммоль) в ДХМ (3 мл) и ТФУК (2 мл) перемешивали в течение 1 часа. Растворители упаривали в вакууме и продукт перемешивали с гидроксидом натрия, 50% водный раствор (0,75 мл), и водой (0,75 мл) и ТГФ (1,5 мл) в течение 2 часов. Реакционную смесь нейтрализовали, добавляя по каплям концентрированную HCl. Продукт экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ/масс-спектрометрии (колонка C18, элюирование градиентом смеси ACN/H<sub>2</sub>O, содержащей 0,15% NH<sub>4</sub>OH), получая целевой продукт (7 мг, 33%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO): 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); Масс-спектр (ES): 305 (M+1).

**Пример 76: Трифторацетатная соль 3-метил[5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]аминопропаннитрила**



Стадия 1. 4-(1,3-Тиазол-5-ил)-7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-Хлор-7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (3,00 г, 0,0106 моль) и 1,3-тиазол (7,50 мл, 0,106 моль) растворяли в N,N-диметилацетамиде (40,0 мл). Раствор распределяли на равные порции в четыре сосуда по 20 мл для микроволнового облучения. В каждый реакционный сосуд затем добавляли ацетат калия (0,777 г, 7,93 ммоль) с последующим добавлением тетраакис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,60 г, 2,1 ммоль). Каждый реакционный сосуд нагревали при 200°C в

микроволновом реакторе в течение 30 минут. Реакционные смеси объединяли и большую часть растворителя удаляли в вакууме. Остаток разбавляли ДХМ, фильтровали и концентрировали. Очистка колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/гексаны) давала целевой продукт (2,25 г, 64%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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); Масс-спектр (ES): 333 (M+1).

Стадия 2. 4-(2-Бром-1,3-тиазол-5-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин

2,5M раствор н-бутиллития в гексане (0,860 мл) добавляли по каплям к охлажденному до  $-78^\circ\text{C}$  раствору 4-(1,3-тиазол-5-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (550 мг, 0,0016 моль) в ТГФ (20 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут при  $-78^\circ\text{C}$  с последующим медленным добавлением четырехбромистого углерода (658 мг, 0,00198 моль) в виде раствора в ТГФ (10 мл). Через 30 минут смесь гасили небольшим количеством насыщенного раствора хлорида аммония, разбавляли простым эфиром и сушили над сульфатом натрия. Остаток, полученный после фильтрования и концентрирования, очищали колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/гексаны), получая целевой продукт (387 мг, 57%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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); Масс-спектр (ES): 411, 413 (M+1).

Стадия 3. 4-(2-Бром-1,3-тиазол-5-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин

Раствор 4-(2-бром-1,3-тиазол-5-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (370 мг, 0,90 ммоль) в ДХМ (5,0 мл) и ТФУК (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов. Смесь затем концентрировали, повторно растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли этилендиамин (0,5 мл). Смесь перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре. Смесь разбавляли ДХМ (10 мл), и выпавший осадок выделяли фильтрованием и промывали небольшим

количеством ДХМ, получая целевой продукт (182 мг, 72%).

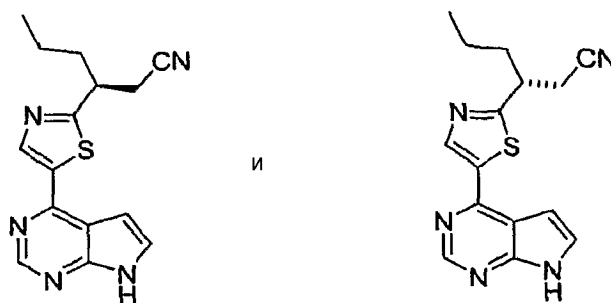
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО):  $\delta$  8,74 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,15 (д, 1H); Масс-спектр (ES): 281, 283 (M+1).

Стадия 4. 3-Метил[5-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]аминопропаннитрил

Раствор 4-(2-бром-1,3-тиазол-5-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (31 мг, 0,11 ммоль) и 3-(метиламино)пропионитрил (103 мкл, 0,00110 моль) в ДМФ (1,0 мл, 0,013 моль) перемешивали при 90°C в течение 2 часов. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ/масс-спектрометрии (колонка C18, элюирование градиентом смеси ACN/H<sub>2</sub>O, содержащей 0,15% NH<sub>4</sub>OH) и еще раз с помощью препаративной ВЭЖХ/масс-спектрометрии (колонка C18, элюирование градиентом смеси ACN/H<sub>2</sub>O, содержащей 0,1% ТФУК), получая целевой продукт в виде трифторацетатной соли (30 мг, 68%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО):  $\delta$  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); Масс-спектр (ES): 285 (M+1).

**Пример 77: (3S)- и (3R)-3-[5-(7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]гексаннитрил**



Стадия 1. N-Метокси-N-метилбутанамид

К смеси бутановой кислоты (1,01 г, 0,0115 моль) и гидрохлорида N,O-диметилгидроксиламина (1,12 г, 0,0115 моль) в ДХМ (50 мл) добавляли гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония (5,6 г, 0,013 моль) и ТЕА (3,2 мл, 0,023 моль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор затем промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали

колоночной флэш-хроматографией (простой эфир/гексаны). Растворитель удаляли (235 мбар/40°C), получая продукт (1,33 г, 88%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,68 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,40 (т, 2H), 1,74-1,59 (м, 2H), 0,96 (т, 3H).

Стадия 2. 1-[5-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]бутан-1-он

2,5М раствор н-бутиллития в гексане (878 мкл) добавляли медленно по каплям к охлажденному до  $-78^\circ\text{C}$  раствору 4-(1,3-тиазол-5-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (501 мг, 1,37 ммоль) в ТГФ (20 мл). Через 45 минут добавляли N-метокси-N-метилбутанамид (0,360 г, 2,74 ммоль). Реакцию проводили при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 30 минут, и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Экстракты промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. С помощью колоночной флэш-хроматографии (этилацетат/гексаны) получали продукт (235 мг, 42%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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); Масс-спектр (ES): 403 (M+1).

Стадия 3. (2E)- и (2Z)-3-[5-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]гекс-2-еннитрил

К 1,0М раствору трет-бутоксиды калия в ТГФ (0,605 мл) в ТГФ (4,0 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли по каплям диэтилцианометилфосфонат (0,102 мл, 0,634 ммоль). Охлаждающую баню убирали и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 30 минут добавляли по каплям раствор 1-[5-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]бутан-1-она (232 мг, 0,576 ммоль) в ТГФ (3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, и неочищенную смесь затем адсорбировали силикагелем и очищали

колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/гексаны), получая продукт в виде смеси изомеров олефина (225 мг, 92%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ), основной изомер:  $\delta$  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); Масс-спектр (ES): 426 (M+1).

Стадия 4. (3S)- и (3R)-3-[5-(7-[2-(Триметилсилил)этоксид]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил] гексаннитрил

Моногидрат ацетата меди (0,7 мг, 0,004 ммоль) и (оксиди-2,1-фенилен)бис(дифенилфосфин) (2 мг, 0,004 моль) смешивали в толуоле (0,24 мл). Добавляли PMHS (30 мкл). Смесь перемешивали в течение 25 минут при комнатной температуре с последующим добавлением (2E)-3-[5-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]гекс-2-еннитрила (51 мг, 0,12 моль) в толуоле (0,24 мл) и, наконец, трет-бутиловый спирт (0,043 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Неочищенную смесь очищали непосредственно колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/гексаны), получая целевой продукт (39 мг, 76%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,87 (ss 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); Масс-спектр (ES): 428 (M+1).

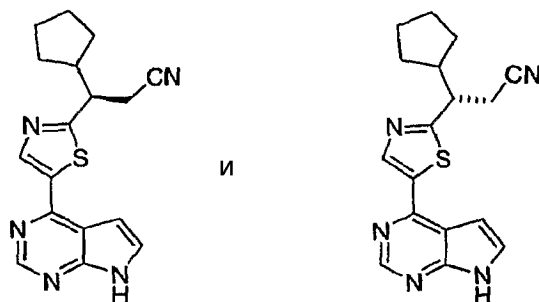
Стадия 5. (3S)- и (3R)-3-[5-(7Н-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил] гексаннитрил

ТФУК (1,0 мл) добавляли к раствору 3-[5-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]гексаннитрила (36 мг, 0,084 ммоль) в ДХМ (4,0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали, и повторно растворяли в метаноле (3 мл), к которому добавляли этилендиамин (0,1 мл). Через 2 часа реакционного времени смесь концентрировали и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ/масс-спектрометрии (колонок C18, элюирование градиентом смеси



ACN/H<sub>2</sub>O, содержащей 0,15% NH<sub>4</sub>OH), получая целевой 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); Масс-спектр (ES): 298 (M+1).

**Пример 78: (3R)- и (3S)-3-Циклопентил-3-[5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]пропаннитрил**



К раствору (2E)- и (2Z)-3-циклопентил-3-[5-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]акрилонитрила (199 мг, 0,440 ммоль) (получен, например, как в примере 77, стадии 1-3) в смеси этанола (10 мл) и этилацетата (10 мл) добавляли каталитическое количество 10% палладия на угле. Смесь перемешивали при комнатной температуре при одной атмосфере водорода в течение ночи. Затем смесь подвергали давлению H<sub>2</sub> в 50 ф/кв.дюйм до завершения реакции. Фильтрование и удаление растворителя давали масло, которое растворяли в ДХМ (4 мл) и ТФУК (1 мл). Раствор перемешивали до тех пор, пока не израсходывалось исходное вещество, и затем смесь концентрировали и повторно растворяли в метаноле (3 мл), к которому добавляли этилендиамин (0,4 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа, и концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ/масс-спектрометрии (колонка C18, элюирование градиентом смеси ACN/H<sub>2</sub>O, содержащей 0,15% NH<sub>4</sub>OH), получая целевой 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, 5H), 1,40-1,24 (м, 2H); Масс-спектр (ES): 324 (M+1).

Следующие соединения в таблице 5с были получены (в виде рацемических смесей), как описано в примерах 77, 78 или 86, как указано в следующей таблице, с использованием различных амидов Вейнреба (как получено в примере 77, стадия 1):

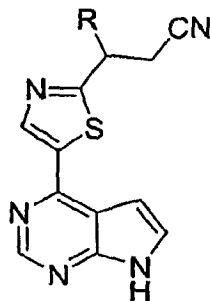
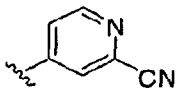
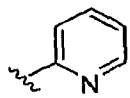
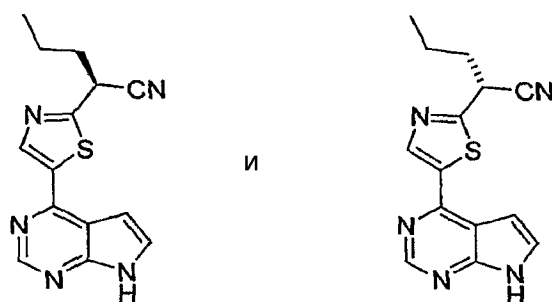


Таблица 5с

Пример №	Название	R	Масс-спектр (M+H)	Способ получения
79	5-Метил-3-[5-(7Н-пирроло [2,3-d] пиридин-4-ил) -1,3-тиазол-2-ил] гексаннитрил		312	Пример 77
80	3-Пиридин-3-ил-3-[5-(7Н-пирроло [2,3-d] пиридин-4-ил) -1,3-тиазол-2-ил] пропаннитрил		333	Пример 78
81	3-(5-Бромпиридин-3-ил) -3-[5-(7Н-пирроло [2,3-d] пиридин-4-ил) -1,3-тиазол-2-ил] пропаннитрил		411, 413	Пример 77
82	5-2-Циано-1-[5-(7Н-пирроло [2,3-d] пиридин-4-ил) -1,3-тиазол-2-ил] этилникотинонитрил		358	Пример 77, до стадии 4, затем пример 431, за исключением очистки, затем пример 77, стадия 5
83	3-[5-(7Н-Пирроло [2,3-d] пиридин-4-ил) -1,3-тиазол-2-ил] бутаннитрил	Me	270	Пример 86, стадия 3, подвергали условиям примера 77, стадии 4 и 5
83А	3-Пиридин-4-ил-3-[5-(7Н-пирроло [2,3-d] пиридин-4-ил) -1,3-тиазол-2-ил] пропаннитрил		333	Пример 78

83В	Трифторацетатная соль 4-2-циано-1-[5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]этилпиридин-2-карбонитрила		358	Пример 77, до стадии 3, затем пример 431, за исключением очистки, затем пример 78, очищено методом препаративной ВЭЖХ/масс-спектрометрии с использованием смеси H <sub>2</sub> O/ACN, содержащей 0,1% ТФУК
83С	3-Пиридин-2-ил-3-[5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]пропаннитрил		333	Пример 78

**Пример 84: (2S)- и (2R)-2-[5-(7Н-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]пентаннитрил**



Стадия 1. (2S)- и (2R)-2-[5-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]пентаннитрил

К смеси 1-[5-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]бутан-1-она (получен как в примере 77) (101 мг, 0,251 ммоль) и п-толилсульфонилметил изоцианида (147 мг, 0,753 ммоль) в смеси ДМСО (5,0 мл) и этанола (61 мкл) добавляли 1,0М раствор трет-бутоксид калия в ТГФ (753 мкл). Смесь затем нагревали при 45°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь гасили путем добавления насыщенного раствора хлорида аммония, а затем воды. Продукт экстрагировали простым эфиром, и

экстракты промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. С помощью колоночной флэш-хроматографии (этилацетат/гексаны) получали продукт (39 мг, 25%).

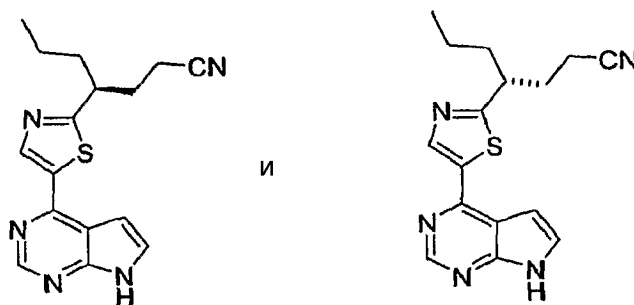
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  8,88 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,32 (дд, 1H), 3,55 (дд, 2H), 2,20-2,11 (м, 2H), 1,71-1,57 (м, 2H), 1,03 (т, 3H), 0,93 (дд, 2H); Масс-спектр (ES): 414 (M+1).

Стадия 2. (2S)- и (2R)-2-[5-(7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]пентаннитрил

Раствор 2-[5-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]пентаннитрила (59 мг, 0,093 ммоль) в ДХМ (3 мл) и ТФУК (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь затем концентрировали, и остаток затем растворяли в метаноле (3 мл), к которому затем добавляли этилендиамин (0,3 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут. Растворитель удаляли в вакууме, и неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ/масс-спектрометрии (колонка C18, элюирование градиентом смеси ACN/ $\text{H}_2\text{O}$ , содержащей 0,15%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), получая целевой продукт (20 мг, 76%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  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); Масс-спектр (ES): 284 (M+1).

**Пример 85: (4S)- и (4R)-4-[5-(7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]гептаннитрил**



К раствору триэтилфосфонацетата (188 мг, 0,838 ммоль) в ТГФ (6,0 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли 1,0М трет-бутоксид калия в ТГФ

(840 мкл). Смесь затем оставляли нагреваться до комнатной температуры с последующим охлаждением до 0°C, и в этот момент добавляли 1-[5-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]бутан-1-он (получен как в примере 77) (225 мг, 0,559 ммоль) в ТГФ (4,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов, в этот момент гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. С помощью колоночной флэш-хроматографии получали продукт в виде смеси изомеров олефина (222 мг, 84%). Масс-спектр (ES): 473 (M+1).

Этил 3-[5-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]гекс-2-еноат в виде смеси (2E)- и (2Z)-изомеров (222 мг, 0,470 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл), и добавляли каталитическое количество 10% Pd-C. Смесь перемешивали в атмосфере водорода, обеспечиваемой из баллона, в течение 16 часов. Фильтрация и концентрирование в вакууме давали целевой продукт (201 мг, 90%). Масс-спектр (ES): 475 (M+1).

К раствору этил 3-[5-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]гексаноата (201 мг, 0,423 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) при -78°C добавляли 1,00М раствор диизобутилалюминийгидрида в ДХМ (1,06 мл). Смесь оставляли нагреваться до -10°C медленно в течение 1,5 часов, с последующим добавлением тетрагидрата тартрата калия-натрия, воды и простого эфира. Смесь перемешивали в течение 1 часа, затем слои разделяли, и водный слой экстрагировали дополнительно этилацетатом. Органические экстракты промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, получая целевой продукт (176 мг, 96%). Масс-спектр (ES): 433 (M+1).

Раствор 3-[5-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]гексан-1-ола (88 мг, 0,20 ммоль) в ТФУК (2 мл) перемешивали в течение 30 минут. ТФУК затем упаривали и остаток перемешивали в метаноле (2 мл),

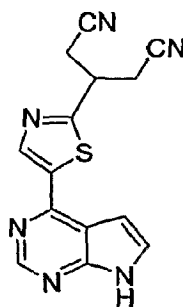
содержащем этилендиамин (0,2 мл) и каплю воды в течение 30 минут. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ/масс-спектрометрии (колонка C18, элюирование градиентом смеси ACN/H<sub>2</sub>O, содержащей 0,15% NH<sub>4</sub>OH) давала целевой продукт (36 мг, 58%). Масс-спектр (ES): 303 (M+1).

К смеси 3-[5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]гексан-1-ола (36 мг, 0,12 ммоль) и ТЕА (19,9 мкл, 0,143 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (11,0 мкл, 0,143 ммоль). После перемешивания в течение 10 минут, раствор концентрировали и растворяли в ДМСО (1,6 мл) и добавляли цианид натрия (23 мг, 0,48 ммоль). Смесь затем нагревали при 125°C в микроволновой печи в течение 30 минут. Смесь затем очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ/масс-спектрометрии (колонка C18, элюирование градиентом смеси ACN/H<sub>2</sub>O, содержащей 0,15% NH<sub>4</sub>OH), получая целевой 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);

Масс-спектр (ES): 312 (M+1).

**Пример 86: 3-[5-(7Н-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]пентандинитрил**



Стадия 1. N-Метокси-2-[(4-метоксибензил)окси]-N-метилацетамид

К смеси [(4-метоксибензил)окси]уксусной кислоты (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2001, pp. 2837-2841) (6,86 г, 0,0350 моль) и гидрохлорида N,O-диметилгидроксиламина (3,41 г, 0,0350 моль) в ДХМ (100 мл)

добавляли гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрис (диметиламино) фосфония (17 г, 0,038 моль) с последующим добавлением ТЕА (9,7 мл, 0,070 моль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор затем промывали водой, 0,5М HCl, насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным раствором соли, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. С помощью колоночной флэш-хроматографии (простой эфир/гексаны) получали целевой продукт (5,75 г, 69%).

Стадия 2. 2-[(4-Метоксибензил)окси]-1-[5-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]-пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]этанон

К раствору 4-(1,3-тиазол-5-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (2,12 г, 6,38 ммоль) в ТГФ (70 мл) при -78°C медленно по каплям добавляли 2,5М раствор н-бутиллития в гексане (3,06 мл). После перемешивания в течение 30 минут добавляли N-метокси-2-[(4-метоксибензил)окси]-N-метилацетамид (2,29 г, 9,56 ммоль). Реакцию продолжали в течение 30 минут с последующим добавлением при -78°C, затем охлаждающую баню убирали и реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали простым эфиром. Экстракты сушили сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/гексаны), получая целевой 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); Масс-спектр (ES): 511 (M+1).

Стадия 3. (2E)- и (2Z)-4-[(4-Метоксибензил)окси]-3-[5-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]бут-2-еннитрил

К раствору 1М трет-бутоксиды калия в ТГФ (4,44 мл) в ТГФ (30 мл) при 0°C добавляли по каплям диэтилцианометилфосфонат (820 мг, 0,0046 моль). Баню убирали и реакционную смесь

нагревали до комнатной температуры. Через 30 минут добавляли по каплям раствор 2-[(4-метоксибензил)окси]-1-[5-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]этанона (2,16 г, 0,00423 моль) в ТГФ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, и затем гасили небольшим количеством насыщенного раствора хлорида аммония, разбавляли простым эфиром, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюирование градиентом от 0 до 35% этилацетата в гексанах, давала целевой продукт в виде смеси изомеров олефина примерно в равном количестве (1,76 г, 78%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  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); Масс-спектр (ES): 534 (M+1).

Стадия 4. 4-[(4-Метоксибензил)окси]-3-[5-(7-[2~(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]бутаннитрил

(2E)- и (2Z)-4-[(4-Метоксибензил)окси]-3-[5-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]бут-2-еннитрил (880 мг, 1,6 ммоль) растворяли в смеси этанола (20 мл) и этилацетата (20 мл). Добавляли каталитическое количество 10% Pd-C. Смесь встряхивали при давлении водорода 50 PSI (фТ/кв.дюйм). Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме, получая целевой продукт (0,85 г, 99%). Масс-спектр (ES): 536 (M+1).

Стадия 5. 3-[5-(7Н-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]пентандинитрил

4-[(4-Метоксибензил)окси]-3-[5-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]бутаннитрил (251 мг, 0,468 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали дихлордицианохиноном (DDQ) (434 мг, 1,87 ммоль),



затем водой (376 мкл). Через 1,5 часа, добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и воду, и реакционную смесь экстрагировали три раза этилацетатом. Экстракты промывали водой, насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая неочищенный продукт который использовали без дополнительной очистки.

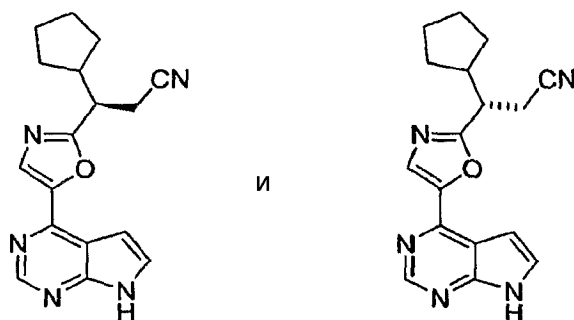
Раствор полученного выше 4-гидрокси-3-[5-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]бутаннитрила в ДХМ (12 мл) при 0°C обрабатывали последовательно ТЕА (130 мкл, 0,94 ммоль) и метансульфонилхлоридом (73 мкл, 0,94 ммоль). Через 1 час реакционного времени смесь разбавляли водой и экстрагировали три раза этилацетатом. Экстракты промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток затем растворяли в ДМСО (5 мл) и добавляли цианид натрия (110 мг, 2,3 ммоль). Через 30 минут, смесь разбавляли водой, экстрагировали простым эфиром, промывали водой, насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом натрия. Концентрирование и очистка колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/гексаны) давали целевой продукт (14 мг, 7%). Масс-спектр (ES): 425 (M+1).

Раствор 3-[5-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-тиазол-2-ил]пентандинитрила (14 мг, 0,033 ммоль) в ДХМ (3 мл), содержащем ТФУК (0,6 мл), перемешивали в течение 4 часов. Смесь затем концентрировали и остаток растворяли в метаноле (2 мл), к которому затем добавляли этилендиамин (0,4 мл). Через 1 час протекания реакции продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ/масс-спектрометрии (колонок С18, элюирование градиентом смеси АСН/Н<sub>2</sub>О, содержащей 0,15% NH<sub>4</sub>ОН), получая целевой продукт (6 мг, 62%).

<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); Масс-спектр (ES): 295 (M+1).

**Пример 87: (3R)-3-Циклопентил-3-[5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-оксазол-2-ил]пропаннитрил и (3S)-3-**

Циклопентил-3-[5-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-оксазол-2-ил]пропаннитрил



Стадия 1. 4-(1,3-Оксазол-5-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин

Смесь 4-хлор-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (0,440 г, 1,55 ммоль), 1,3-оксазола (0,306 мл, 4,65 ммоль), ацетата калия (0,456 г, 4,65 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (0,179 г, 0,155 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (8,0 мл) нагревали при 200°C в микроволновом реакторе в течение 30 минут. Большую часть растворителя удаляли в вакууме. Полученный остаток разбавляли ДХМ, фильтровали и концентрировали. С помощью колоночной флэш-хроматографии (этилацетат/гексаны) получали продукт (330 мг, 67%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  8,96 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 5,76 (с, 2H), 3,60 (т, 2H), 0,98 (т, 2H), 0,00 (с, 9H); Масс-спектр (ES): 317 (M+1).

Стадия 2. Циклопентил[5-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-оксазол-2-ил]метанон

Раствор n-бутиллития в гексане (1,6 M, 0,30 мл) добавляли медленно по каплям к охлажденному до -78 °C раствору 4-(1,3-оксазол-5-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (140,0 мг, 0,44 ммоль) в ТГФ (10,0 мл). Через 20 минут добавляли 1,0M раствор дихлорида цинка в простом эфире (0,53 мл). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 60 минут при 0°C. После этого добавляли иодид меди(I) (84 мг, 0,44 ммоль), и эту смесь оставляли перемешиваться в течение 10 минут. Затем добавляли циклопентанкарбонилхлорид (108 мкл, 0,885 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C

дополнительно в течение 1 часа, с этого момента ее оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали этилацетатом. Экстракты промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. С помощью колоночной флэш-хроматографии (этилацетат/гексаны) получали продукт (97 мг, 53%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  8,96 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,22 (д, 1H), 5,76 (с, 2H), 3,60 (т, 2H), 3,56 (т, 1H), 2,23-1,56 (м, 8H), 0,98 (т, 2H), 0,00 (с, 9H); Масс-спектр (ES): 413 (M+1).

Стадия 3. (3R)- и (3S)-3-Циклопентил-3-[5-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-оксазол-2-ил]пропаннитрил

К 1,0M раствору трет-бутоксиды калия в ТГФ (0,355 мл) и ТГФ (3 мл) при 0°C добавляли по каплям диэтилцианометилфосфонат (66 мг, 0,37 ммоль). Охлаждающую баню убирали и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 30 минут добавляли по каплям раствор циклопентил[5-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-оксазол-2-ил]метанона (1,40E2 мг, 0,338 ммоль) в ТГФ (2,0 мл). Через 3 часа протекания реакции смесь адсорбировали на силикагель и с помощью колоночной флэш-хроматографии (этилацетат/гексаны) получали целевой продукт в виде смеси изомеров олефина (89 мг, 60%). Масс-спектр (ES): 436 (M+1).

К смеси моногидрата ацетата меди(I) (4,0 мг, 0,020 ммоль) и (оксиди-2,1-фенилен)бис(дифенилфосфина) (11 мг, 0,020 ммоль) в толуоле (0,40 мл, 0,0038 моль) добавляли PMHS (50 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение 25 минут при комнатной температуре с последующим добавлением (2E)- и (2Z)-3-циклопентил-3-[5-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-оксазол-2-ил]акрилонитрила (88 мг, 0,20 ммоль) в толуоле (0,40 мл) и затем трет-бутилового спирта (0,072 мл). После отсутствия взаимодействия при комнатной

температуре в течение 16 часов дополнительно добавляли моногидрат ацетата меди(I) и (оксиди-2,1-фенилен) бис (дифенилфосфин) (по 0,10 мольных эквивалента каждого) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 16 часов. Неочищенную смесь подвергали колоночной флэш-хроматографии (этилацетат/гексаны), получая целевой продукт (21 мг, 23%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  8,96 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,10 (д, 1H), 5,76 (с, 2H), 3,60 (т, 2H), 3,38-3,30 (м, 1H), 3,03 (дд, 1H), 2,95 (дд, 1H), 2,60-2,40 (м, 1H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,85-1,15 (м, 7H), 0,98 (т, 2H), 0,00 (с, 9H); Масс-спектр (ES): 438 (M+1).

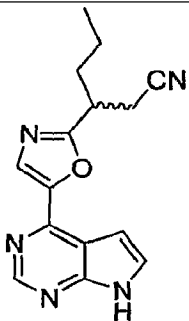
Стадия 4. (3R)- и (3S)-3-Циклопентил-3-[5-(7H-пирроло[2r3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-оксазол-2-ил]пропаннитрил

Раствор 3-циклопентил-3-[5-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,3-оксазол-2-ил]пропаннитрила (20,0 мг, 0,0457 ммоль) перемешивали с ТФУК (0,1 мл) в ДХМ (0,2 мл) в течение 6 часов. Растворитель удаляли, и полученный остаток перемешивали в течение ночи с этилендиамином (0,1 мл) в метаноле (0,2 мл). Растворитель удаляли в вакууме. Целевой продукт получали с помощью препаративной ВЭЖХ/Масс-спектр (колонок C18, элюирование градиентом смеси ACN/ $\text{H}_2\text{O}$ , содержащей 0,15%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) (5,3 мг, 38%).

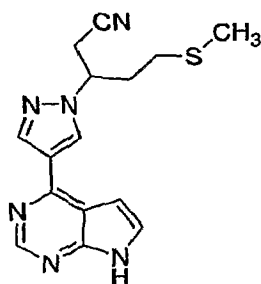
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  10,25 (ушир.с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 3,36-3,28 (м, 1H), 2,98 (дд, 1H), 2,90 (дд, 1H), 2,51-2,38 (м, 1H), 2,08-1,96 (м, 1H), 1,80-1,51 (м, 5H), 1,44-1,30 (м, 2H); Масс-спектр (ES): 308 (M+1).

Следующее соединение в таблице 5d также было получено в виде рацемической смеси в соответствии со способом вышеуказанного примера 87.

Таблица 5d

Пример №	Структура	Название	R	Масс-спектр (M+H)
88		3-[5-(7H- пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)- 1,3-оксазол-2- ил]гексаннитрил	Pr	282

**Пример 90: 5-(Метилтио)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пентаннитрил**



Стадия 1. (2E)-5-(Метилтио)пент-2-еннитрил

К смеси [хлор(трифенил)фосфоранил]ACN (2,5 г, 0,0073 моль) в ТГФ (10 мл, 0,1 моль) при 0°C добавляли ТЕА (2,0 мл, 0,014 моль), и полученную смесь перемешивали в течение 30 минут. Ледяную баню убрали на 30 минут, затем смесь повторно охлаждали до 0°C. Добавляли раствор 3-(метилтио)пропанола (0,68 мл, 0,0072 моль) в ТГФ (1 мл, 0,02 моль) и смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли воду и смесь фильтровали. Фильтрат промывали водой ×3 и насыщенным раствором соли. Органическую фазу сушили и растворитель удаляли с помощью роторного испарителя, получая 2,1 г практически белого твердого вещества. Твердое вещество растирали с МТВЕ и фильтровали. Фильтрат промывали 1N HCl, водой, насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным раствором соли. Органическую фазу сушили и концентрировали с использованием роторного испарителя, получая 0,62 г оранжевого масла (44% выход, 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).

Стадия 2. 5-(Метилтио)-3-[4-(7-[2-

(триметилсилил)этоксидиметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентаннитрил

Смесь 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этоксидиметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (0,30 г, 0,00095 моль), (2Е)-5-(метилтио)пент-2-еннитрила (0,28 г, 0,0016 моль) и ДБУ (45 мкл, 0,00030 моль) в АСН (3 мл, 0,06 моль) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Растворитель удаляли с использованием роторного испарителя, получая оранжевое масло. Неочищенное масло хроматографировали с использованием 30-70% этилацетата в гексане, получая 0,35 г бесцветного масла (83% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  8,95 (1H, с); 8,41 (1H, с); 8,4 (1H, с); 7,48 (1H, д); 6,84 (1H, д); 5,75 (2H, в); 4,95 (1H, ушр.); 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). Масс-спектр (ES): 443 (M+1).

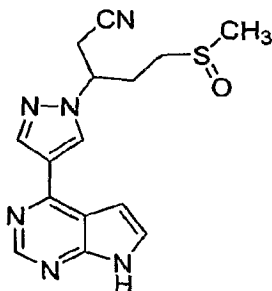
Стадия 3. 5-(Метилтио)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентаннитрил

Раствор 5-(метилтио)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксидиметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентаннитрила (0,35 г, 0,00079 моль) в ТГФ (4 мл, 0,05 моль) и 3,0М HCl (HCl) в воде (4 мл) нагревали при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель удаляли с использованием роторного испарителя, получая бледно-оранжевое масло. Масло перемешивали в этаноле (3 мл, 0,05 моль) и 8,0М гидроксиде аммония в воде (1 мл) в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ/масс-спектрометрии (колонка C18, элюирование градиентом смеси АСН/ $\text{H}_2\text{O}$ , содержащей 0,15%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), получая 125 мг белой пены. Белую пену растирали с МТВЕ (~ 1,5 мл). Полученное твердое вещество фильтровали, промывали и сушили, получая 80 мг продукта (32% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  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, ушр.); 3,05 (2H, м); 2,5 (2H, м); 2,23 (2H,

д); 2,1 (3H, с). Масс-спектр (ES): 313 (M+1).

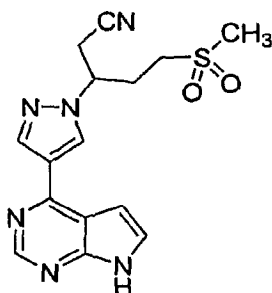
**Пример 91: 5-(Метилсульфинил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентаннитрил**



Раствор 5-(метилтио)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентаннитрила (0,065 г, 0,00021 моль) и перекиси водорода (0,022 мл, 0,00023 моль) в АСН (1 мл, 0,02 моль) перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом ВЭЖХ, получая 21 мг твердого вещества. Твердое вещество растирали с МТВЕ (1 мл)/ДХМ (10 капель). Твердое вещество фильтровали и промывали, получая 13 мг белого твердого вещества (20% выход), которое сушили при температуре от комнатной до 50°C в течение 2 часов.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ 9,95 (1H, с); 8,85 (1H5 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). Масс-спектр (ES): 329 (M+1).

**Пример 92: 5-(Метилсульфонил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентаннитрил**

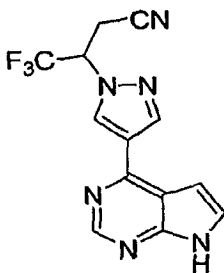


Раствор 5-(метилтио)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентаннитрила (0,040 г, 0,00013 моль) и перекиси водорода (0,5 мл, 0,005 моль) в АСН (1 мл, 0,02 моль) нагревали при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь очищали методом ВЭЖХ, получая 16 мг белого

стеклообразного/твердого вещества, которое растирали с EtOH (~0,8 мл), получая 13 мг белого твердого вещества (30% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  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). Масс-спектр (ES): 345 (M+1).

**Пример 93: 4,4,4-Трифтор-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]бутиронитрил**



Стадия 1. 4,4,4-Трифтор-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутаннитрил

Смесь 4-(1H-пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (6,9 г, 0,022 моль), (E)-4,4,4-трифторбут-2-еннитрила (2,8 г, 0,023 моль) и ДБУ (0,18 мл, 0,0012 моль) в ACN (70 мл, 1 моль) перемешивали в течение 20 минут. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат удаляли с использованием ротормного испарителя, получая оранжевое масло. Неочищенное масло хроматографировали с использованием 20-50% этилацетата в гексане, получая 9,1 г твердого вещества/масла (96% выход). Отдельный энантиомер (пик 2) отделяли методом хиральной колоночной хроматографии (OD-H колонка, 30%EtOH/гексан) в виде зеленоватого твердого/стеклообразного вещества (3,3 г, 32% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  8,93 (1H, с); 8,46 (1H, с); 8,45 (1H, с); 7,5 (1H, д); 6,85 (1H, д); 5,75 (2H, с); 5,2 (1H, м); 3,6 (2H, т); 3,7-3,3 (2H, м); 1,99 (2H, т); 0,0 (9H, с). Масс-спектр (ES): 438 (M+1).

Стадия 2. 4,4,4-Трифтор-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)пиразол-1-ил]бутиронитрил

Раствор

4,4,4-трифтор-3-[4-(7-[2-

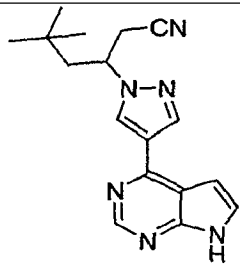
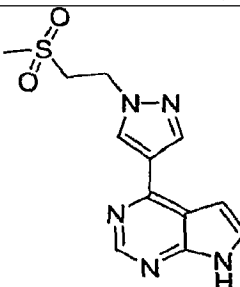


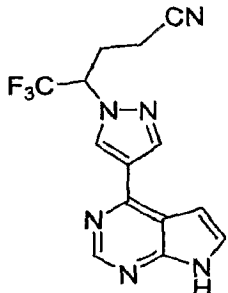
(триметилсилил) этокси] метил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] бутаннитрила (3,1 г, 0,0071 моль) со стадии 1 в ТГФ (35 мл, 0,43 моль) и 3,0М HCl в воде (35 мл) нагревали при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель удаляли с использованием роторного испарителя, получая зеленовато-оранжевое масло/стекло. Масло перемешивали с этилацетатом и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали насыщенным водным раствором соли и упаривали с использованием роторного испарителя, получая маслообразный/стеклообразный остаток. Остаток перемешивали в этаноле (20 мл, 0,3 моль) и 8,0М гидроксиде аммония в воде (10 мл) в течение выходных дней. Растворитель удаляли с использованием роторного испарителя, получая бледно-оранжевую пену/твердое вещество. Неочищенный продукт хроматографировали с использованием 0-7% MeOH/ДХМ, 0-0,7% NH<sub>4</sub>OH, получая 3 г бледно-оранжевой пасты/твердого вещества. Твердое вещество перекристаллизовывали из EtOH, получая 1,6 г не совсем белых кристаллов (74% выход).

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

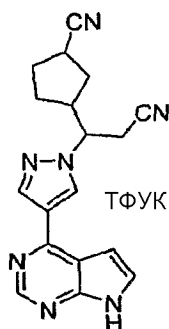
Следующие соединения в таблице 5e были получены, как указано в колонке, помеченной «Получение пример №»

Таблица 5e

Пример №	Структура	Название	Масс-спектр (M+H)	Получение пример №
94		5,5-Диметил-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -пиразол-1-ил] гексаннитрил	308	61, модификация G
95		4-[1-(2-Метансульфонил-этил)-1Н-пиразол-4-ил]-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин	291	61, модификация G

96		5,5,5-Трифтор-4-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентаннитрил	320	59, модификация G
----	---	---	-----	----------------------

**Пример 97: 3-(2-Циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил)циклопентан-карбонитрил трифторацетат**



Стадия 1: 3-(Диметоксиметил)циклопентанкарбальдегид.

В 3-горлой круглодонной колбе 2-норборнен (5,500 г, 0,05841 моль) растворяли в ДХМ (198,0 мл) и метаноле (38,5 мл) и охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ . Через реакционную смесь пропускали озон до того момента, пока она не приобретала синюю окраску и перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут. Затем через смесь пропускали азот в течение 20 минут и добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (0,95 г, 0,0055 моль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до  $20^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 90 минут. В реакционную смесь добавляли бикарбонат натрия (1,67 г, 0,0199 моль) и полученную смесь перемешивали при  $20^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут и добавляли диметилсульфид (9,4 мл, 0,13 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов и упаривали с использованием роторного испарителя до объема  $\sim 50$  мл. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ и органические экстракты промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), и упаривали в вакууме. Реакционную смесь перегоняли при  $135^{\circ}\text{C}$  (температура бани) в высоком вакууме, получая продукт (7,5 г) в виде смеси диастереомеров в соотношении  $\sim 2:1$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  9,64 и 9,62 (д, 1H), 4,15 и 4,12 (с, 1H), 3,35 и 3,34

(с, 6H), 2,77 м, 1H), 2,34 (м, 1H), 1,35-2,00 (м, 6H).

Стадия 2. (2E,Z)-3-[3-(Диметоксиметил)циклопентил]акрилонитрил.

В колбу, содержащую при 0°C раствор t-BuOK в ТГФ (1,0 М, 6,10 мл) добавляли раствор диэтилцианометилфосфоната (1,1 г, 6,4 ммоль) в ТГФ (8 мл). Охлаждающую баню убирали и реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды, затем добавляли по каплям раствор 3-(диметоксиметил)циклопентанкарбальдегида (1,00 г, 5,81 ммоль) в ТГФ (2 мл). Через короткий промежуток времени после завершения прибавления начинали образовываться оранжевые гелеподобные агрегаты и примерно через 1 час реакционная смесь превращалась в гель. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании при температуре окружающей среды в течение 16 часов, в этот момент ТСХ указывала на завершение реакции. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc и водную фазу промывали дополнительно EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали водой, затем насыщенным раствором NaCl, затем сушили над MgSO<sub>4</sub> и упаривали в вакууме, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси в соотношении 6:1 гексаны:EtOAc + 1% TEA, получая продукт в виде смеси E/Z изомеров в соотношении 1:1 (760 мг, 61%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ винильные протоны при 6,69 (м, 0,5H), 6,37 (м, 0,5H), 5,32 (м, 0,5H), 5,23 (м, 0,5H), ацетальный метиновый протон при 4,14 (м, 1H), метильные протоны при 3,34 (с, 6H).

Стадия 3. 3-[3-(Диметоксиметил)циклопентил]-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил.

К раствору 4-(1H-пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (230 мг, 0,74 ммоль) в ACN (5 мл) добавляли (2E,Z)-3-[3-(диметоксиметил)циклопентил]акрилонитрил (289 мг, 1,48 ммоль) с последующим добавлением ДБУ (300 мкл, 2,0 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов, в этот момент ЖХМС и ТСХ показывали завершение реакции.

Реакционную смесь упаривали досуха в вакууме, и остаток очищали колоночной хроматографией, получая продукт в виде смеси диастереомеров (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). Масс-спектр (EI)  $m/z = 511,3$  (M+H).

Стадия 4. 3-(3-Формилциклопентил)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7H-пирроло[2,3-d]-пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил.

К раствору 3-[3-(диметоксиметил)циклопентил]-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила (293 мг, 0,574 ммоль) в ТГФ (4,5 мл) добавляли водную HCl (1,0 M, 1,5 мл). Реакционную смесь выдерживали при температуре окружающей среды в течение 2,5 часов, в этот момент ТСХ и ЖХМС показывали полное удаление защитной группы в соответствующем альдегиде. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc и водную фазу экстрагировали дополнительно EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали водой, затем насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , затем насыщенным раствором NaCl, и затем сушили над  $\text{MgSO}_4$  и фильтровали и упаривали досуха, получая в остатке неочищенный продукт в виде смеси диастереомеров.  $^1\text{H}$  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). Масс-спектр (EI)  $m/z = 465,1$  (M+H).

Стадия 5. 3-3-[(E,Z)-(Гидроксиимино)метил]циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил.

К раствору 3-(3-формилциклопентил)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-

1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила (336 мг, 0,000723 моль) в  $\text{CH}_3\text{OH}$  (5,0 мл, 0,12 моль) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (60 мг, 0,00087 моль) и  $\text{KHSO}_3$  (110 мг, 0,0011 моль) и реакционную смесь выдерживали при температуре окружающей среды в течение 16 часов, в этот момент ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь упаривали досуха в вакууме и остаток распределяли между водой и EtOAc, и водную фазу экстрагировали дополнительно EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали водой, затем насыщенным раствором NaCl, затем сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали, получая в остатке неочищенный продукт, который вводили в последующую реакцию без очистки. ЯМР показывал исчезновение пика альдегидных протонов. Масс-спектр (EI)  $m/z = 480,2$  (M+H).

Стадия 6. 3-(2-Циано-1-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил)циклопентанкарбонитрил.

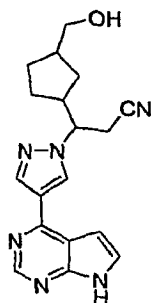
К раствору 3-3-[(E,Z)-(гидроксиимино)метил]циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила (324 мг, 0,67 ммоль) в пиридине (1,2 мл) добавляли по каплям метансульфонилхлорид (210 мкл, 2,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 2,5 часов, в этот момент ЖХМС показывала завершение реакции. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc, и водную фазу экстрагировали дополнительно EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали водой, затем 0,1N HCl, затем насыщенным раствором NaCl, и затем сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, получая продукт в виде смеси диастереомеров (164 мг, 52%). Диастереомеры затем разделяли методом хиральной ВЭЖХ, получая четыре отдельных диастереомера, которые вводили непосредственно на стадию удаления защитной группы. Масс-спектр (EI)  $m/z = 462,1$  (M+H).

Стадия 7. 3-(2-Циано-1-[4-(7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил)циклопентан-карбонитрил трифторацетат.

Для четырех диастереомеров затем по отдельности удаляли защитную группу следующим иллюстративным образом. К 3-2-циано-

1-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этилциклопентанкарбонитрилу (35 мг, 0,076 ммоль), растворенному в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,0 мл), добавляли ТФУК (1,0 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при температуре окружающей среды, в этот момент ЖХ-масс-спектрометрия показывала полное расщепление N-гидроксиметильного промежуточного соединения. Растворитель удаляли и к остатку добавляли метанол (1,0 мл) с последующим добавлением этилендиамина (40 мкл, 0,61 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов, когда ЖХ-масс-спектрометрия показывала завершение реакции. Растворитель удаляли и остаток очищали препаративной ЖХ-масс-спектрометрией, получая продукт в виде соли ТФУК. Эксперименты NOE подтвердили, что все изомеры имеют цис-геометрию для циклопентильного кольца. Изомеры 1 и 2:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  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). Изомеры 3 и 4:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  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). Масс-спектр (EI)  $m/z = 332,2$  (M+H).

**Пример 98:** 3-[3-(Гидроксиметил)циклопентил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил



Стадия 1: 3-[3-(Гидроксиметил)циклопентил]-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил

Раствор

3-(3-формилциклопентил)-3-[4-(7-[2-

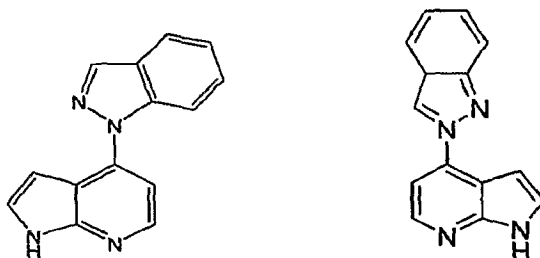
(триметилсилил)этоксид метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила (50,0 мг, 0,108 ммоль) в метаноле (280 мкл) охлаждали до 0°C, затем добавляли тетрагидроборат натрия (14 мг, 0,37 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при 0°C в течение 10 минут, в этот момент ЖХ-масс-спектрометрия и ТСХ показывали завершение реакции. Реакционную смесь гасили, осторожно добавляя 1N HCl (3 капли) и метанол (1 мл), с последующим добавлением водного раствора NaHCO<sub>3</sub> и CHCl<sub>3</sub>. Фазы разделяли и водную фазу промывали дополнительным количеством CHCl<sub>3</sub>. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над MgSO<sub>4</sub> и упаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией, получая продукт в виде смеси диастереомеров (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). Масс-спектр (EI) m/z = 467,2 (M+H).

Стадия 2. 3-[3-(Гидрокси-метил)циклопентил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил

К 3-[3-(гидрокси-метил)циклопентил]-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрилу (60,4 мг, 0,129 ммоль), растворенному в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,0 мл), добавляли ТФУК (1,0 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, в этот момент ЖХМС показывала завершение расщепления N-гидрокси-метильного промежуточного соединения (m/z = 367). Анализ также показывал наличие трифторацетатного сложного эфира гидрокси-метила в циклопентильном кольце (m/z = 463). Растворитель удаляли и к остатку добавляли метанол (1,0 мл), а затем этилендиамин (80 мкл, 1,19 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов, в этот момент ЖХМС показывала завершение реакции с образованием целевого продукта. Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью хиральной ВЭЖХ, получая отдельные диастереомеры (всего 20,2 мг четырех изомеров, 46%). Эксперименты NOE позволяли предположить, что все изомеры имели

цис-геометрию относительно циклопентильного кольца. Изомеры 1 и 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). Изомеры 3 и 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). Масс-спектр (EI)  $m/z = 337,1$  (M+H).

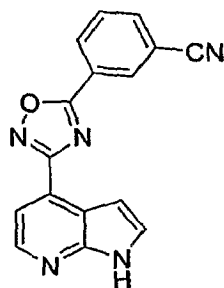
Пример 100: 1-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-индазол (100a) и 2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2H-индазол (100b)



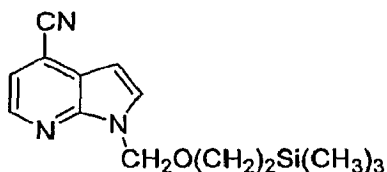
4-Бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (0,078 г, 0,00040 моль) и 1H-индазол (0,283 г, 0,00240 моль) нагревали без растворителя в запаянной пробирке при 200°C (масляная баня) в течение ночи при перемешивании. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и неочищенный продукт очищали препаративной ЖХ-Масс-спектрометрией на колонке C-18, элюируя градиентом воды/CAN, содержащей 0,2% ТФУК, получая указанное в заголовке соединение (0,015 г, 15%) в виде аморфного белого твердого вещества. ЖХ/МС (M+H)<sup>+</sup> 235,  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$  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).

Пример 106: 3-[3-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]бензонитрил



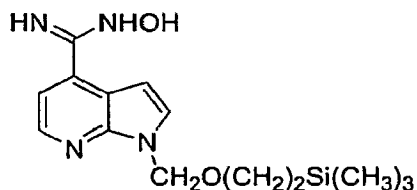


Стадия 1. 1-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-  
b]пиридин-4-карбонитрил



4-Бром-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-  
b]пиридин (0,300 г, 0,000917 моль) растворяли в ДМФ (6,5 мл,  
0,084 моль) и затем добавляли цианид цинка (0,30 г, 0,0026  
моль). Раствор дегазировали азотом и затем добавляли бис(три-  
трет-бутилфосфин)палладий (0,1 г, 0,0002 моль). Реакционную  
смесь герметично закрывали и нагревали в микроволновой печи при  
100°C в течение 30 минут. Реакционную смесь оставляли  
охлаждаться до комнатной температуры, помещали в этилацетат и  
промывали водой насыщенным раствором карбоната натрия,  
насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом магния и  
концентрировали, получая масло. Неочищенный продукт очищали  
колоночной флэш-хроматографией (ФСС) на силикагеле, элюирование  
градиентом гексан:этилацетат, получая продукт (0,25 г) в виде  
бесцветного масла. ЖХ/МС (M+N)+ 274, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ  
8,22 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 6,73 (д, 1H), 5,65  
(с, 2H), 3,50 (м, 2H), 0,90 (м, 2H), 0,0 (с, 9H).

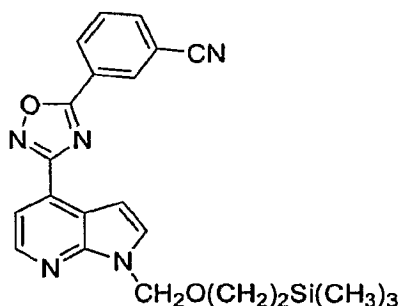
Стадия 2. N-Гидрокси-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-  
пирроло[2,3-b]пиридин-4-карбоксимидамид



1-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-

4-карбонитрил (0,05 г, 0,0002 моль) растворяли в этаноле (2,0 мл, 0,034 моль), и затем добавляли гидрохлорид гидроксилamina (0,023 г, 0,00033 моль) и карбонат калия (0,10 г, 0,00073 моль). Реакционную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 5 часов и реакционную смесь затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали для удаления твердых веществ. Фильтрат концентрировали, получая продукт, 0,06 г, в виде желтоватого маслянистого остатка, ЖХ/МС (M+N)<sup>+</sup> 307.

Стадия 3. 3-[3-(1-[2-(Триметилсилил)этоксид]метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]бензонитрил



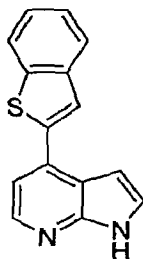
Неочищенное соединение N-гидрокси-1-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-карбоксимидамид (0,06 г, 0,0002 моль) растворяли в пиридине (1,0 мл, 0,012 моль) и затем добавляли при комнатной температуре 3-цианобензоилхлорид (0,040 г, 0,00024 моль). Эту смесь перемешивали в течение 1 часа и нагревали при 80°C на масляной бане. Нагревание продолжали 18 часов, затем реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и затем разбавляли АСN и концентрировали в вакууме, получая 3-[3-(1-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]бензонитрил 0,08 г, в виде практически белого остатка. ЖХ/МС (M+N)<sup>+</sup> 418.

Стадия 4. 3-[3-(1Н-Пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]бензонитрил

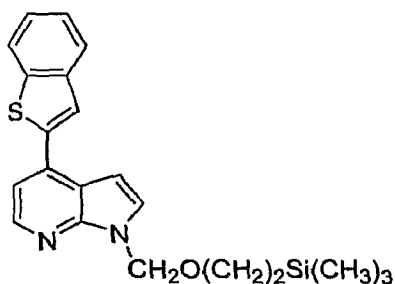
Неочищенный 3-[3-(1-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]бензонитрил (0,08 г, 0,0002 моль) растворяли в ТФУК (3,0 мл, 0,039 моль) в атмосфере азота и затем нагревали при 60°C. После нагревания в

течение 2 часов реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученный остаток помещали в метанол и концентрировали для удаления максимально возможного количества ТФУК. Остаток помещали в метанол (2,0 мл, 0,049 моль) и гидроксид аммония (1 мл). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, и реакция при этом завершалась. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, получая неочищенный продукт, который очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя градиентно смесью АСН:вода с 0,2% ТФУК, получая указанное в заголовке соединение (0,025 г, 43%) (M+N)<sup>+</sup> 288. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ 12,1 (ушир.с, 1H), 8,65 (с, 1H) 1 8,48 (д, 1H, J=6,4), 8,39 (д, 1H, J=4,8), 8,16 (д, 1H, J=6,4), 7,84 (т, 1H, J=6,4), 7,75 (д, 1H, J=4,8), 7,68 (м, 1H), 6,99 (м, 1H).

**Пример 107: 4-(1-Бензотиен-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин**



Стадия 1. 4-(1-Бензотиен-2-ил)-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин



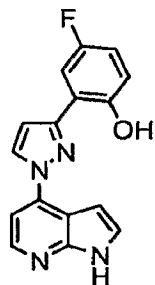
1-Бензотиен-2-илбороновую кислоту (0,05 г, 0,0003 моль) и 4-бром-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (0,10 г, 0,00031 моль) объединяли в толуоле (3,0 мл, 0,028 моль) и этаноле (1,0 мл, 0,017 моль). Затем добавляли карбонат калия, (0,085 г, 0,00062 моль), растворенный в воде (1,0 мл), и реакционную смесь дегазировали азотом. Затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,05 г, 0,00004

моль) и реакционную смесь нагревали при 120°C в герметично закрытой пробирке в микроволновой печи в течение 60 минут. Эту смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, помещали в этилацетат и промывали водой 2×, насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом магния и концентрировали, получая 4-(1-бензотиен-2-ил)-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (0,10 г) в виде масла, ЖХ/МС (М+Н)<sup>+</sup> 381.

Стадия 2. 4-(1-Бензотиен-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин

С использованием способа, аналогичного описанному в примере 106, стадия 4, но используя 4-(1-бензотиен-2-ил)-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин, получали указанное в заголовке соединение в виде желтого порошка (0,015 г, 18%), ЖХ/Масс-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).

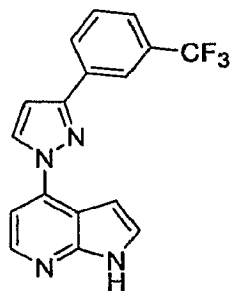
**Пример 120: 4-Фтор-2-[1-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пирразол-3-ил]фенол**



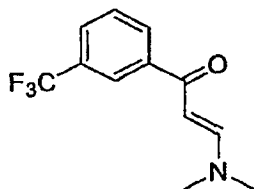
4-Бром-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (0,050 г, 0,00025 моль) и 4-фтор-2-(1Н-пирразол-3-ил)фенол (0,150 г, 0,000842 моль) нагревали без растворителя при 160°C в течение 5 часов. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, и остаток очищали методом препаративной ЖХ-масс-спектрометрии на колонке С-18, элюируя смесь вода/градиент АСН, содержащей 0,2% ТФУК, получая указанное в заголовке соединение, (0,052 г, 20%, в виде аморфного белого твердого вещества, ЖХ/Масс-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, 1H), 7,09 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 7,01 (м, 1H).

**Пример 127: 4-3-[3-(Трифторметил)фенил]-1H-пиразол-1-ил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин**

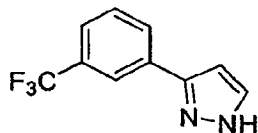


Стадия 1. (2E)-3-(Диметиламино)-1-[3-(трифторметил)фенил]проп-2-ен-1-он



1-[5-(Трифторметил)фенил]этанон (0,20 мл, 0,0013 моль) и 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамин (0,17 мл, 0,0013 моль) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 15 минут, реакцию смесь оставляли охлаждаться и концентрировали для удаления остатка ацеталя ДМФ, получая (2E)-3-(диметиламино)-1-[3-(трифторметил)фенил]проп-2-ен-1-он, 0,32 г, в виде красного масла, ЖХ/Масс-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 244.

Стадия 2: 3-[3-(Трифторметил)фенил]-1H-пиразол



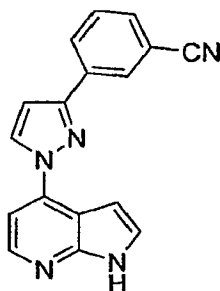
(2E)-3-(Диметиламино)-1-[3-(трифторметил)фенил]проп-2-ен-1-он (0,32 г, 0,0013 моль) растворяли в этаноле (10,0 мл, 0,171 моль) и гидразине (0,24 мл, 0,0078 моль) в атмосфере азота и нагревали при кипении с обратным холодильником. Реакцию контролировали методом ВЭЖХ, и она завершалась практически сразу же. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали, получая неочищенный продукт в виде масла. Продукт очищали методом ФСС на силикагеле, элюируя градиентно

смесью гексан:этилацетат, получая 3-[3-(трифторметил)фенил]-1Н-пиразол в виде масла (0,25 г, 89%), ЖХ /МС (М+Н)<sup>+</sup>: 213, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ 8,06 (с, 1Н), 7,99 (д, 1Н, J=7,5), 7,66 (д, 1Н, J=2,4), 7,57 (м, 1Н), 7,55 (д, 1Н, J=7,5), 6,69 (д, 1Н, J=2,4).

Стадия 3. 4-3-[3-(Трифторметил)фенил]-1Н-пиразол-1-ил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин

4-Бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (0,028 г, 0,00014 моль) и 3-[3-(трифторметил)фенил]-1Н-пиразол (0,03 г, 0,0001 моль) объединяли без растворителя. Реакционную смесь нагревали в герметично закрытой пробирке на масляной бане при 175°C в течение 20, получая неочищенный продукт, который представлял собой черную вязкую смолу. Неочищенный продукт очищали методом ВЭЖХ на колонке С-18, элюируя смесью вода/градиент АСН, содержащей 0,2% ТФУК, получая указанный в заголовке продукт (0,025 г, 50%) в виде белого аморфного твердого вещества, ЖХ/Масс-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 329, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ 11,95 (ушир.с, 1Н), 8,83 (д, 1Н, J=2,7), 8,31 (м, 3Н), 7,75 (м, 2Н), 7,60 (м, 2Н), 7,35 (д, 1Н, J=2,7), 7,14 (м, 1Н).

**Пример 128: 3-[1-(1Н-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил]бензонитрил**



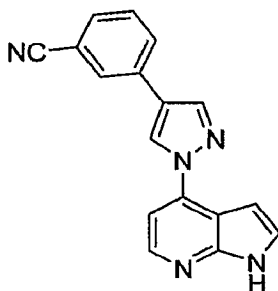
Стадия 1. 3-[(2E)-3-(Диметиламино)проп-2-еноил]бензонитрил  
3-Ацетилбензонитрил (0,435 г, 0,00300 моль) и 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамин (0,400 мл, 0,00301 моль) объединяли и нагревали в запаянной пробирке при 120°C в микроволновой печи в течение 15 минут. Реакционную смесь затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры, получая 3-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]бензонитрил в виде красно-оранжевого кристаллического вещества, ЖХ/Масс-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 201.

## Стадия 2. 3-(1Н-Пиразол-3-ил) бензонитрил

3-[(2E)-3-(Диметиламино)проп-2-еноил]бензонитрил (0,600 г, 0,00300 моль) растворяли в этаноле (20,0 мл, 0,342 моль) и гидразине (0,56 мл, 0,018 моль) в атмосфере азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, получая темный продукт, который очищали FCC на силикагеле, элюирование смесью этилацетат-гексан 1:1, получая 3-(1Н-пиразол-3-ил)бензонитрил в виде масла (0,430 г, 84%), ЖХ/Масс-спектр (M+N)<sup>+</sup>: 170.

## Стадия 3. 3-[1-(1Н-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-3-ил]бензонитрил

4-Бром-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин (0,075 г, 0,00038 моль) и 3-(1Н-пиразол-3-ил)бензонитрил (0,161 г, 0,000952 моль) нагревали в запаянной пробирке при 160°C в течение 18 часов. Полученный продукт, темное вязкое смолистое вещество, очищали методом ВЭЖХ на колонке C-18, элюируя смесью вода/градиент ACN, содержащей 0,2% ТФУК, получая указанный в заголовке продукт (0,030 г, 27%) в виде белого аморфного твердого вещества, ЖХ/Масс-спектр (M+N)<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).

**Пример 153: 3-[1-(1Н-Пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил]бензонитрил**

## Стадия 1. 4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пиразол

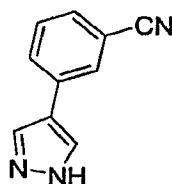
Раствор 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (2,0 г, 0,010 моль) и ДМФ (30,0 мл, 0,387 моль) охлаждали до 0°C. Добавляли гидрид натрия (320 мг, 0,013 моль)

(60% в масле) и смесь перемешивали в течение 10 минут. Добавляли [ $\beta$ -(триметилсилил)этокси]метилхлорид (2,4 мл, 0,013 моль) и полученную смесь перемешивали в течение 20 минут при 0°C и 2 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали, получая 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пиразол в виде неочищенного вещества. ЖХ/Масс-спектр (M+N)<sup>+</sup>: 325, <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  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).

Стадия 2. 3-(1-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-1H-пиразол-4-ил)бензонитрил

Смесь 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пиразола (150,0 мг, 0,0004625 моль) и 3-бромбензонитрила (0,10 г, 0,00056 моль) в толуоле (2,0 мл, 0,019 моль) и этаноле (0,3 мл, 0,005 моль) обрабатывали карбонатом натрия (98 мг, 0,00092 моль) в воде (0,5 мл, 0,03 моль). Смесь дегазировали, барботируя азот. Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (53 мг, 0,000046 моль) и азот барботировали в течение 3 минут. Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 80°C в течение 30 минут, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры и помещали в смесь воды и этилацетата. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали FCC на силикагеле, элюирование EtOAc/гексаны (1:5), получая 3-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пиразол-4-ил)бензонитрил, в виде масла, ЖХ/Масс-спектр (M+N)<sup>+</sup>: 300.

Стадия 3. Трифторацетат 3-(1H-пиразол-4-ил)бензонитрила



Раствор 3-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пиразол-4-ил)бензонитрила (110,0 мг, 0,0003673 моль) помещали в ТФУК (3,0

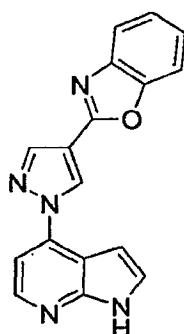


мл, 0,039 моль) и смесь нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 3 минут. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, и затем концентрировали, получая неочищенный остаток. Продукт очищали методом ВЭЖХ на колонке С-18, элюируя смесью вода/градиент АСН, содержащей 0,2% ТФУК, получая трифторацетат 3-(1Н-пиразол-4-ил)бензонитрила в виде аморфного белого твердого вещества, ЖХ/Масс-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 170.

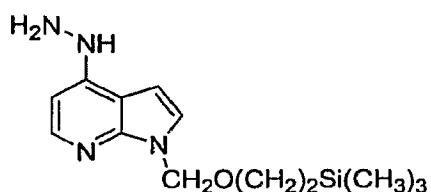
Стадия 4. 3-[1-(1Н-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил]бензонитрил

Смесь 4-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (25,0 мг, 0,000127 моль) и трифторацетат 3-(1Н-пиразол-4-ил)бензонитрила (23,6 мг, 0,0000833 моль) нагревали при 180°C, без растворителя в течение ночи. Неочищенный остаток очищали методом ВЭЖХ на колонке С-18, элюируя водой с градиентом САН, содержащим 0,2% ТФУК, получая указанное в заголовке соединение в виде аморфного белого твердого вещества, ЖХ/Масс-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 286, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ 11,85 (ушир.с, 1Н), 9,18 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 8,28 (с, 1Н), 8,25 (д, 1Н, J=5,0), 8,07 (д, 1Н, J=7,0), 7,64 (д, 1Н, J=7,0), 7,56 (т, 1Н, J=7,0), 7,51 (м, 1Н), 7,47 (д, 1Н, J=5,0), 7,03 (м, 1Н).

**Пример 170: 2-[1-(1Н-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,3-бензоксазол**

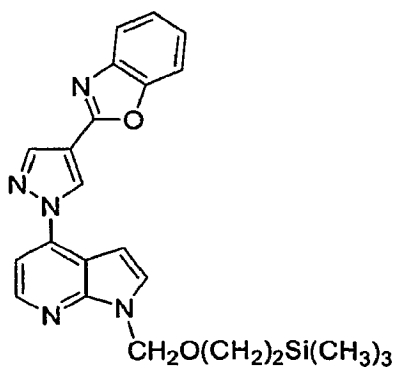


Стадия 1. 4-Гидразино-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин



К 4-бром-1-[2-(триметилсилил)этокс]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридину (1,98 г, 0,00605 моль) добавляли гидразин (11,0 мл, 0,350 моль) с последующим добавлением метанола (1,0 мл, 0,025 моль) (для улучшения растворимости). Реакционную смесь нагревали в герметично закрытой пробирке при 97°C (масляная баня) в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и образовывался практически белый твердый осадок. Твердое вещество отфильтровывали и промывали холодной водой и сушили, получая 4-гидразино-1-[2-(триметилсилил)этокс]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (1,55 г) в виде светло-желтого твердого вещества, ЖХ/Масс-спектр (М+Н)<sup>+</sup>:279, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ 7,98 (д, 1Н), 7,91 (с, 1Н), 7,28 (д, 1Н), 6,69 (с, 1Н), 6,61 (д, 1Н), 5,58 (с, 2Н), 4,37 (с, 2Н), 3,56 (т, 2Н), 0,90 (т, 2Н), 0,0 (с, 9Н).

Стадия 2. 2-[1-(1-[2-(Триметилсилил)этокс]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-1,3-бензоксазол



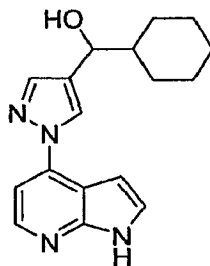
К 4-гидразино-1-[2-(триметилсилил)этокс]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридину (0,083 г, 0,00030 моль) 3782-117-1 и 1,3-бензоксазол-2-илмалональдегиду (0,056 г, 0,00030 моль) в толуоле (1,5 мл, 0,014 моль) добавляли молекулярные сита. Смесь нагревали в герметично закрытой пробирке при 70°C (масляная баня) при перемешивании в течение 2 часов. Растворитель удаляли в вакууме и неочищенный продукт очищали FCC на силикагеле с использованием смеси этилацетат:гексаны 3:7, получая 2-[1-(1-

[2-(триметилсилил)этоксигметил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пирразол-4-ил]-1,3-бензоксазол (0,090 г) в виде масла, ЖХ/Масс-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 432.

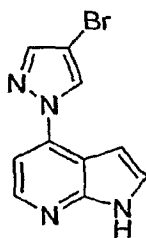
Стадия 3.

С использованием способа, аналогичного описанному в примере 106, стадия 4, но используя 2-[1-(1-[2-(триметилсилил)этоксигметил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пирразол-4-ил]-1,3-бензоксазол, получали указанное в заголовке соединение в виде белого аморфного порошка (0,015 г, 18%), ЖХ/Масс-спектр (М+Н)<sup>+</sup>:302, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ 11,85 (ушир.с, 1Н), 9,45 (с, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 8,36 (ушир.с, 1Н), 7,7-7,6 (м, 2Н), 7,65 (д, 1Н), 7,56 (ушир.с, 1Н), 7,38-7,34 (м, 2Н), 7,01 (д, 1Н).

**Пример 172: Циклогексил[1-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пирразол-4-ил]метанол**



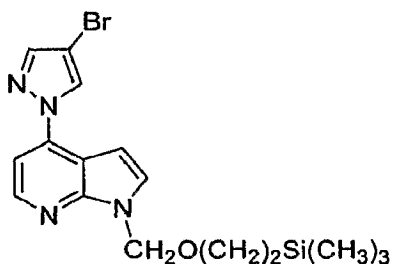
Стадия 1. 4-(4-Бром-1Н-пирразол-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин



Смесь 4-бром-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (1,10 г, 0,00558 моль) и 4-бром-1Н-пирразола (1,2 г, 0,0084 моль) нагревали без растворителя при 150°С в течение 2 часов. ДМФ добавляли для растворения неочищенного остатка. Этот остаток помещали в EtOAc и промывали 1N NaOH. Органический слой промывали насыщенным водным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая в остатке неочищенный 4-(4-бром-1Н-пирразол-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин, ЖХ/Масс-спектр (М+Н)<sup>+</sup>:

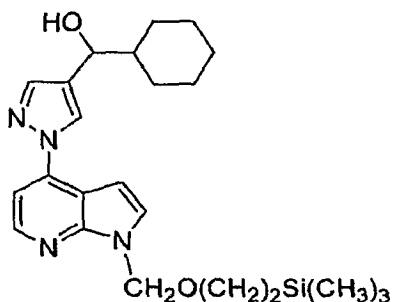
263, 265.

Стадия 2. 4-(4-Бром-1Н-пиразол-1-ил)-1-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин



Раствор 4-(4-бром-1Н-пиразол-1-ил)-1-[2-(триметилсилил)этоксид]метилхлорида (1,4 мл, 0,0079 моль) добавляли и перемешивали в течение 20 минут при 0°C. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали, получая неочищенное вещество. Продукт очищали FCC на силикагеле (EtOAc/гексаны, 1/10), получая 4-(4-бром-1Н-пиразол-1-ил)-1-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин в виде твердого продукта, ЖХ/Масс-спектр (M+N)+: 393, 394, <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ 8,47 (д, 1Н, J=7,0), 8,27 (с, 1Н), 7,88 (с, 1Н), 7,52 (д, 1Н, J=4,5), 7,39 (д, 1Н, J=7,0), 7,069 (д, 1Н, J=4,5), 5,80 (с, 2Н), 3,6 (т, 2Н), 1,95 (т, 2Н), 0,0 (с, 9Н).

Стадия 3. Циклогексил[1-(1-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил]метанол



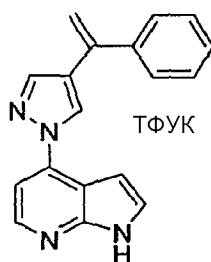
Смесь 4-(4-бром-1Н-пиразол-1-ил)-1-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (50,0 мг, 0,000127 моль) в ТГФ (2,0 мл, 0,025 моль) в атмосфере азота охлаждали до -78°C и 1,6М н-бутиллитий в воде (1,00 мл, 0,0555 моль). Смесь перемешивали в течение 3 минут. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический слой сушили над

MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая циклогексил[1-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил]метанол в виде неочищенного остатка, ЖХ/Масс-спектр (M+N)<sup>+</sup>: 417.

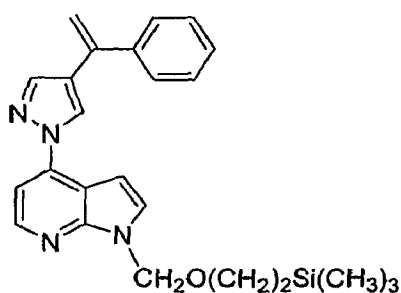
Стадия 4. Циклогексил[1-фенилвинил)-1Н-пиразол-4-ил]метанол

С использованием способа, аналогичного описанному в примере 106, стадия 4, но используя циклогексил[1-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин, получали указанное в заголовке соединение в виде белого аморфного порошка (0,015 г, 18%), ЖХ/Масс-спектр (M+N)<sup>+</sup>: 297, <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>), δ 11,85 (ушир.с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,50 (m5 1H), 7,44 (д, 1H, J=6,5,70 (с, 1H), 5,37 (с, 1H).

**Пример 173: 4-[4-(1-Фенилвинил)-1Н-пиразол-1-ил]-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин**



Стадия 1. 4-[4-(1-Фенилвинил)-1Н-пиразол-1-ил]-1-[2-(триметилсилил)этокси]-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин



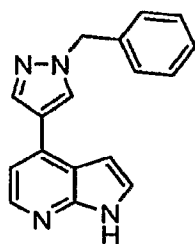
Смесь (1-фенилвинил)бороновой кислоты (24,0 мг, 0,000162 моль) и 4-(4-бром-1Н-пиразол-1-ил)-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (50,0 мг, 0,000127 моль) в толуоле (2,00 мл, 0,0188 моль) и этаноле (0,50 мл, 0,0086 моль) обрабатывали карбонатом калия (35 мг, 0,00025 моль) в воде (1,00 мл, 0,0555 моль). Смесь дегазировали, барботируя азот. Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0)

(10 мг, 0,00001 моль) и азот барботировали в течение 3 минут. Реакционную смесь нагревали в герметично закрытой пробирке в микроволновой печи при 100°C в течение 30 минут. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и водой. Объединенный органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая неочищенное вещество. Неочищенный продукт очищали FCC на силикагеле, элюируя смесью EtOAc/гексаны (1:5), получая 4-[4-(1-фенилвинил)-1H-пиразол-1-ил]-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]-пиридин в виде твердого остатка, ЖХ/Масс-спектр (M+N)<sup>+</sup>: 417.

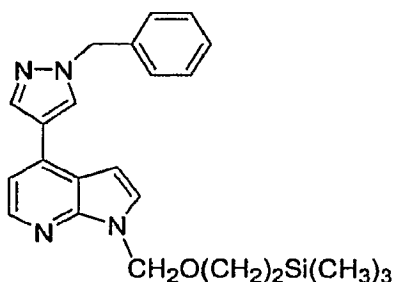
Стадия 2.

С использованием способа, аналогичного описанному в примере 106, стадия 4, но используя 4-[4-(1-фенилвинил)-1H-пиразол-1-ил]-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, получали указанное в заголовке соединение в виде белого аморфного порошка (0,015 г, 31%), ЖХ/Масс-спектр (M+N)<sup>+</sup>: 287, <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-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).

**Пример 200: 4-(1-Бензил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин**



Стадия 1. 4-(1-Бензил-1H-пиразол-4-ил)-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин

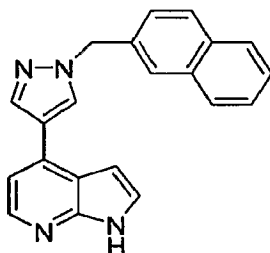


4-Бром-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (0,100 г, 0,000306 моль) объединяли с 1-бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразолом (0,113 г, 0,000398 моль) в толуоле (3,0 мл, 0,028 моль) и этаноле (0,5 мл, 0,008 моль). Добавляли карбонат калия (0,084 г, 0,00061 моль), растворенный в воде (1,0 мл, 0,056 моль) и реакционную смесь дегазировали азотом. Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,080 г, 0,000069 моль), и смесь опять дегазировали азотом в течение 5 минут. Реакционную смесь нагревали в запаянной пробирке при 100°C в микроволновой печи в течение 30 минут. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали водой, насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом магния и концентрировали, получая неочищенный остаток. Продукт очищали ФСС на силикагеле с использованием смеси этилацетат:гексан в соотношении 3:7, получая 4-(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин, 0,092 г, в виде полутвердого остатка, ЖХ/Масс-спектр (M+N)<sup>+</sup>: 405.

Стадия 2. 4-(1-Бензил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин

С использованием способа, аналогичного описанному в примере 106, стадия 4, но используя 4-(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин, получали указанное в заголовке соединение в виде белого аморфного порошка (0,054 г), ЖХ/Масс-спектр (M+N)<sup>+</sup>: 275, <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-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).

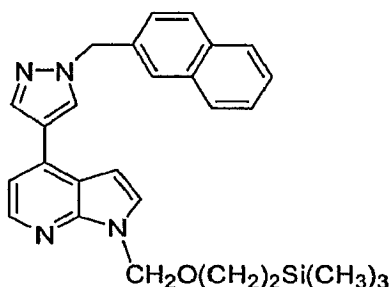
Пример 201: 4-[1-(2-Нафтилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин



Стадия 1. 1-(2-Нафтилметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол

4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (0,10 г, 0,00052 моль) объединяли с нафталином, 2-(бромметил)- (0,12 г, 0,00057 моль), в АСН (3,0 мл, 0,057 моль) в атмосфере азота при комнатной температуре. Затем добавляли карбонат цезия (0,50 г, 0,0015 моль) и реакция завершалась после перемешивания в течение 1 часа. Смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором соли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором соли, сушили над сульфатом магния и концентрировали, получая 1-(2-нафтилметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол, 0,17 г, в виде масла, ЖХ/Масс-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 335, <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ 7,89 (с, 1Н), 7,79-7,84 (м, 3Н), 7,69 (ушир.с, 2Н), 7,49-7,4 (м, 2Н), 7,46-7,33 (м, 1Н), 5,47 (с, 2Н), 1,31 (с, 12Н).

Стадия 2. 4-[1-(2-Нафтилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин



4-Бром-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин (0,06 г, 0,0002 моль) и 1-(2-нафтилметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (0,074 г, 0,00022 моль) объединяли в толуоле (2,0 мл, 0,019 моль) и этаноле (1,0 мл, 0,017 моль), и затем добавляли карбонат калия (0,063 г, 0,00046 моль, в 1 мл воды). Реакционную смесь дегазировали азотом, затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,02 г, 0,00002 моль), запаивали пробирку и нагревали при 120°C в микроволновой печи в течение 30 минут. Смесь оставляли охлаждаться и затем распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над сульфатом магния и

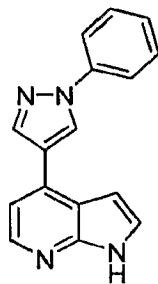


концентрировали, получая 4-[1-(2-нафтилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин, 0,08 г, в виде маслянистого остатка, ЖХ/Масс-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 455.

### Стадия 3

С использованием способа, аналогичного описанному в примере 106, стадия 4, но используя 4-[1-(2-нафтилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин) получали указанное в заголовке соединение в виде белого аморфного порошка (0,053 г, 88%), ЖХ/Масс-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 325, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ 12,0 (ушир.с, 1Н), 8,79 (с, 1Н), 8,24 (с, 1Н), 8,19 (д, 1Н, J=5,7), 7,82 (м, 4Н), 7,56 (м, 1Н), 7,43 (м, 4Н), 6,92 (м, 1Н), 5,54 (с, 2Н).

### Пример 219: 4-(1-Фенил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин



Стадия 1. 1-фенил-4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол

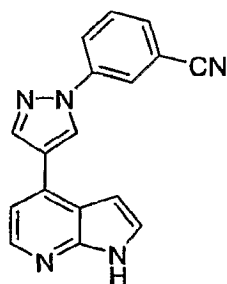
4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (0,07 г, 0,0003 моль) и фенилбороновую кислоту (0,083 г, 0,00068 моль) объединяли в ДМФ (1,50 мл, 0,0194 моль). Затем добавляли диацетат меди(II) (0,010 г, 0,000055 моль) и пиридин (0,069 мл, 0,00085 моль). Реакционную смесь нагревали в открытой пробирке при 80°C в течение 40 минут. Реакция завершалась по данным ВЭЖХ, ее оставляли охлаждаться до комнатной температуры, помещали в этилацетат и промывали водой, насыщенной карбонатом натрия. Органический слой промывали насыщенным водным раствором соли, сушили над сульфатом магния и концентрировали, получая 1-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол, 0,09 г в виде маслянистого остатка, ЖХ/Масс-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 271.

Стадия 2. 4-(1-Фенил-1Н-пиразол-4-ил)-1-[2-

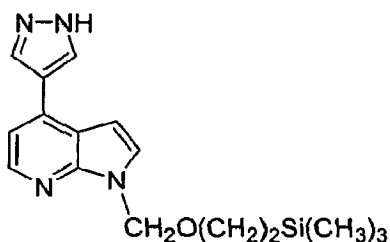
(триметилсилил)этоксидиметил-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин

С использованием способа, аналогичного описанному в примере 201, стадии В и С, но используя 1-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол, получали указанное в заголовке соединение в виде белого аморфного порошка (0,015 г, 18%), ЖХ/Масс-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 261, <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).

**Пример 231: 3-[4-(1Н-Пирроло[2,3-в]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бензонитрил**



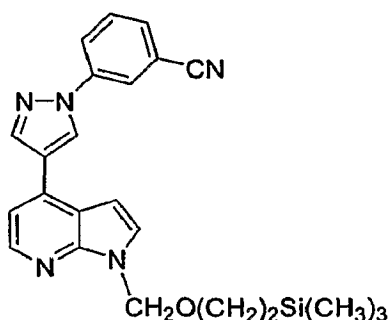
Стадия 1. 4-(1Н-Пиразол-4-ил)-1-[2-(триметилсилил)этоксидиметил-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин



4-Бром-1-[2-(триметилсилил)этоксидиметил-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин (0,20 г, 0,00061 моль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (0,15 г, 0,00079 моль) объединяли в ДМФ (5,0 мл, 0,064 моль) и затем добавляли карбонат калия (0,25 г, 0,0018 моль) в 1 мл воды. Реакционную смесь дегазировали азотом, затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,08 г, 0,00007 моль) и в герметично закрытой пробирке реакционную смесь нагревали при 120°С на масляной бане. Реакционную смесь нагревали в течение 30 минут, оставляли охлаждаться и затем помещали в этилацетат. Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором соли, сушили над сульфатом магния и концентрировали, получая масло.

Продукт очищали FCC на силикагеле, элюируя градиентом смеси гексан:этилацетат, получая 4-(1H-пиразол-4-ил)-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (0,13 г, 70%) в виде кристаллического белого порошка, ЖХ/Масс-спектр (M+N)<sup>+</sup>: 315, <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>), δ 13,35 (ушир.с, 1H), 8,59 (ушир.с, 1H), 8,32 (д, 1H, 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).

Стадия 2. 3-[4-(1-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бензонитрил



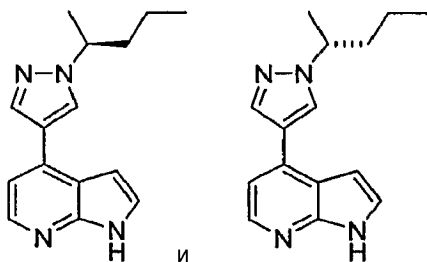
4-(1H-Пиразол-4-ил)-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (0,025 г, 0,000080 моль) и (3-цианофенил)бороновую кислоту (0,023 г, 0,00016 моль) объединяли в ДМФ (1,50 мл, 0,0194 моль). Затем добавляли диацетат меди(II) (0,002 г, 0,00001 моль) и пиридин (0,019 мл, 0,00024 моль). Реакционную смесь нагревали в открытой пробирке при 125°C в течение 40 минут, оставляли охлаждаться до комнатной температуры, помещали в этилацетат, и промывали водой, насыщенной карбонатом натрия. Органический слой промывали насыщенным водным раствором соли, сушили над сульфатом магния и концентрировали, получая 3-[4-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бензонитрил (0,025 г, 92%) в виде маслянистого остатка, ЖХ/Масс-спектр (M+N)<sup>+</sup>: 316.

Стадия 3

С использованием способа, аналогичного описанному в примере 106, стадия 4, но используя 3-[4-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бензонитрил, получали указанное в заголовке

соединение в виде белого кристаллического порошка (0,012 г, 60%), ЖХ/Масс-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 286, <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-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).

**Пример 250: 4-{1-[(1R)-1-Метилбутил]-1H-пиразол-4-ил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (250a) и 4-{1-[(1S)-1-Метилбутил]-1H-пиразол-4-ил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (250b)**



Стадия 1. 4-[1-(1-Метилбутил)-1H-пиразол-4-ил]-1-[2-(триметилсилил)этоксигметил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин

4-(1H-Пиразол-4-ил)-1-[2-(триметилсилил)этоксигметил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (50 мг, 0,0002 моль) (см., пример 231, стадия 1) растворяли в DMF (2 мл, 0,02 моль) и охлаждали до 0°C. Данный раствор обрабатывали гидридом натрия (7,0 мг, 0,00029 моль) (60% в масле) и перемешивали в течение 15 минут. Смесь затем обрабатывали 2-бромпентаном (40 мг, 0,0002 моль) и перемешивали в течение 5 часов. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором соли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт, 4-[1-(1-метилбутил)-1H-пиразол-4-ил]-1-[2-(триметилсилил)этоксигметил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, в виде масла, ЖХ/Масс-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 286.

Стадия 2. 4-[1-(1-Метилбутил)-1H-пиразол-4-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин

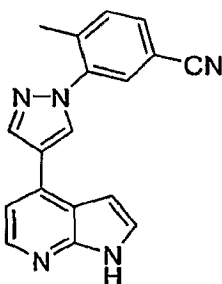
С использованием способа, аналогичного описанному в примере 106, стадия 4, но используя 4-[1-(1-метилбутил)-1H-пиразол-4-ил]-1-[2-(триметилсилил)этоксигметил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, получали указанное в заголовке соединение в виде белого аморфного порошка (0,025 г, 60%), ЖХ/Масс-спектр (M+H)<sup>+</sup>:

255,  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  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).

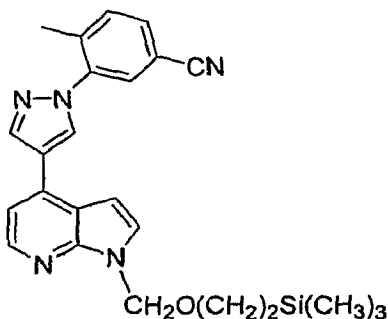
### Стадия 3. Разделение энантиомеров

Разделение энантиомеров 4-[1-(1-метилбутил)-1H-пиразол-4-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридина со стадии 2 проводили методом разделения ВЭЖХ на хиральной колонке с использованием колонки OD-H, при градиентном элюировании смесью изопропанол:гексан, получая указанные в заголовке соединения в виде аморфных белых остатков, ЖХ/Масс-спектр (M+H)<sup>+</sup>: 255,  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  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).

### Пример 286: 4-Метил-3-[4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бензонитрил



Стадия 1. 4-Метил-3-[4-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бензонитрил



К смеси 4-(1H-пиразол-4-ил)-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (0,050 г, 0,00016 моль) (см., пример 231, стадия 1) и карбоната цезия (0,10 г, 0,00032 моль) в сухом ДМФ (1,0 mL, 0,013 моль)

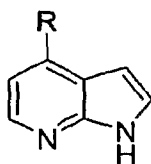
добавляли 3-фтор-4-метилбензонитрил (0,043 г, 0,00032 моль). Реакционную смесь нагревали в запаянной ампуле при 120°C в течение 5,5 часов. Реакционную смесь оставляли охлаждаться и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали водой, насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая 4-метил-3-[4-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бензонитрил в виде неочищенного продукта, ЖХ /Масс-спектр (M+N)<sup>+</sup>: 430.

Стадия 2. 4-Метил-3-[4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бензонитрил

С помощью способа, аналогичного примеру 106, стадия 4, но с использованием 4-метил-3-[4-(1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бензонитрила, получали указанное в заголовке соединение в виде белого аморфного порошка (0,037 г, 88%), ЖХ /Масс-спектр (M+N)<sup>+</sup>: 300, <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-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).

Дополнительные примеры соединений по изобретению приведены ниже в таблицах 7, 8, 9, 10, и 11. Соединения, перечисленные в таблицах 7, 8, 9, 10 и 11 являются рацемическими, если энантиомеры не указаны по отдельности.

Таблица 7



Пример №	R	Масс-спектр (M+N) <sup>+</sup>	Название	Получение
101		239	2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол	Прим. 100
102		280	5-нитро-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2H-индазол	Прим. 100
103		280	6-нитро-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2H-индазол	Прим. 100
104		286	3-[1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил]-бензонитрил	Прим. 100

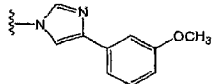
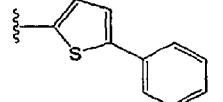
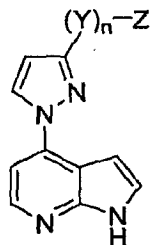
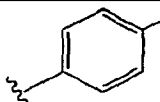
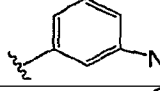
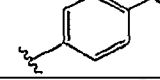
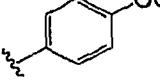
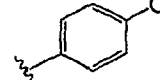
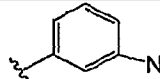
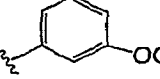
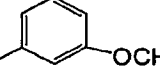
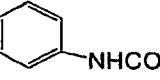
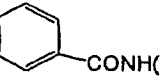
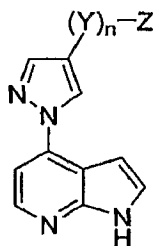
105		291	4-[4-(3-метоксифенил)-1H-имидазол-1-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 100
108		277	4-(5-фенил-2-тиенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 107

Таблица 8



Пример №	$-(Y)_n-Z$	Масс-спектр (M+H) <sup>+</sup>	Название	Получение
121		279	4-[3-(4-фторфенил)-1H-пиразол-1-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 120
122		306	4-[3-(3-нитрофенил)-1H-пиразол-1-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 120
123		295	4-[3-(4-хлорфенил)-1H-пиразол-1-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 120
124		291	4-[3-(4-метоксифенил)-1H-пиразол-1-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 120
125		286	4-[1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил]бензонитрил	Прим. 120
126		276	3-[1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил]анилин	Прим. 120
129		291	4-[3-(3-метоксифенил)-1H-пиразол-1-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 128
130		316	{3-[1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил]фенокси}ацетонитрил	Прим. 128
131		343	2-циано-N-{3-[1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил]фенил}ацетамид	Прим. 128
132		405	3-циано-N-{3-[1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил]фенил}бензамид	Прим. 128

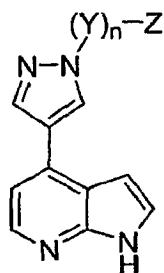


Пример №	$-(Y)_n-Z$	Масс-спектр (M+H) <sup>+</sup>	Название	Получение
150		306	4-[4-(4-Нитрофенил)-1Н-пиразол-1-ил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин	Прим. 153
151		276	4-[1-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил]анилин	Прим. 153
152		261	4-(4-фенил-1Н-пиразол-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин	Прим. 153
154		262	4-(4-пиридин-3-ил-1Н-пиразол-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин	Прим. 153
155		286	2-[1-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил]бензонитрил	Прим. 153
156		300	{2-[1-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил]фенил}ацетонитрил	Прим. 153
157		306	4-[4-(нитрофенил)-1Н-пиразол-1-ил]-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин	Прим. 153
158		276	3-[1-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил]анилин	Прим. 153
159		300	{3-[1-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил]фенил}ацетонитрил	Прим. 153
160		286	4-[1-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил]бензонитрил	Прим. 153
161		277	3-[1-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил]фенол	Прим. 153
162		319	метил 3-[1-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил]бензоат	Прим. 153
163		300	{4-[1-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил]фенил}ацетонитрил	Прим. 153
164		343	2-циано-N-{3-[1-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил]фенил}ацетамид	Прим. 153
165		111	4-[1-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил]фенол	Прим. 153

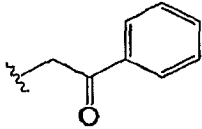
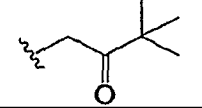
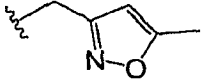
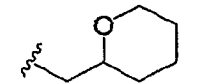
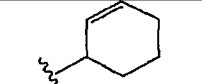
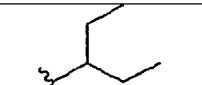
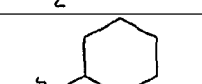
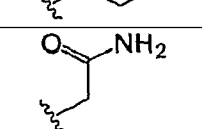
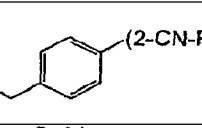
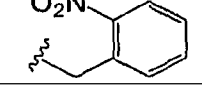
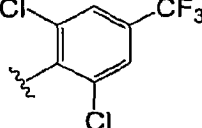
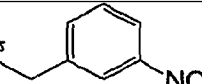
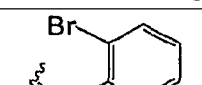
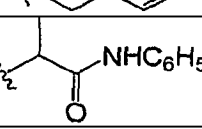
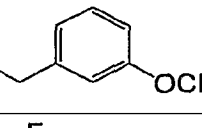
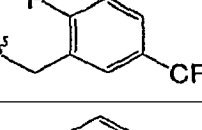
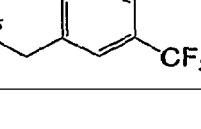


166		287	5-[1-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил]нитрилонитрил	Прим. 153
167		316	{4-[1-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил]фенокси}ацетонитрил	Прим. 153
168		265	4-(4-циклогекс-1ен-1-ил-1H-пиразол-1-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин	Прим. 172
169		291	4-[4-(4-метоксифенил)-1H-пиразол-1-ил]-1H-пирроло[2,3-б]пиридин	Прим. 153
171		263	4-(4-пиримидин-4-ил-1H-пиразол-1-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин	Прим. 171
174		316	3-{гидрокси[1-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил]метил}бензонитрил	Прим. 172
175		279	4-[4-(циклогекс-1ен-1-ил-метил)-1H-пиразол-1-ил]-1H-пирроло[2,3-б]пиридин	Прим. 172

Таблица 10



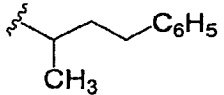
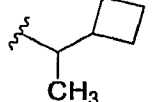
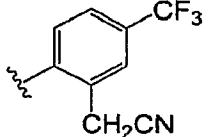
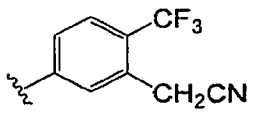
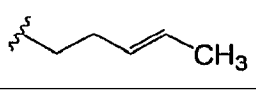
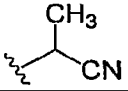
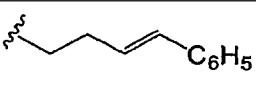
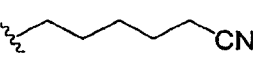
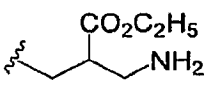
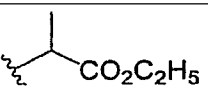
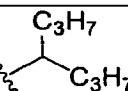
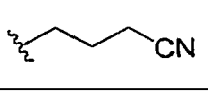
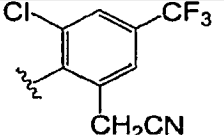
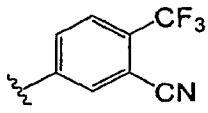
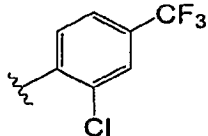
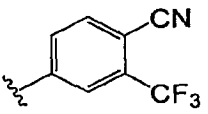
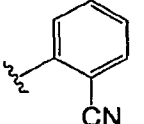
Пример №	Масс-спектр (M+H)	-(Y) <sub>n</sub> -Z	Название	Получение
202	335		4-[1-(3,5-диметоксибензил)-1H-пиразол-4-ил]-1H-пирроло[2,3-б]пиридин	Прим. 201
203	289		4-[1-(1-фенилэтил)-1H-пиразол-4-ил]-1H-пирроло[2,3-б]пиридин	Прим. 201
204	281		4-[1-(циклогексилметил)-1H-пиразол-4-ил]-1H-пирроло[2,3-б]пиридин	Прим. 201
205	300		3-{[4-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]метил}бензонитрил	Прим. 201
206	300		2-{[4-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]метил}бензонитрил	Прим. 201
207	300		4-{[4-(1H-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]метил}бензонитрил	Прим. 201

208	303		1-фенил-2-[4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этанон	Прим. 201
209	283		3,3-диметил-1-[4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутан-2-он	Прим. 201
210	280		4-{1-[5-метилизооксазол-3-ил]метил}-1H-пиразол-4-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 201
211	283		4-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-илметил)-1H-пиразол-4-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 201
212	265		4-(1-циклогекс-2-ен-1ил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 201
213	255		4-[1-(1-этилпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 201
214	267		4-(1-циклогексил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 201
215	242		2-[4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]ацетамид	Прим. 201
216	376		4'-{4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил}метил}бифенил-2-карбонитрил	Прим. 201
217	320		4-[1-(2-Нитробензил)-1H-пиразол-4-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 201
218	397, 399		4-{1-[2,6-дихлоро-4(трифторметил)фенил]-1H-пиразол-4-ил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 201
220	320		4-[1-(3-нитробензил)-1H-пиразол-4-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 201
221	353, 355		4-[1-(2-бромбензил)-1H-пиразол-4-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 201
222	332		N-фенил-2-[4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропанамид	Прим. 201
223	359		4-{1-[3-(трифторметокси)бензил]-1H-пиразол-4-ил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 201
224	361		4-{1-[2-фтор-5-(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-4-ил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 201
225	343		4-{1-[3-(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-4-ил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 201

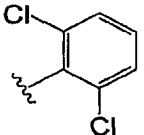
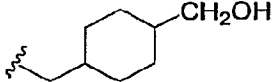
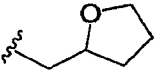
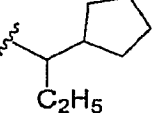
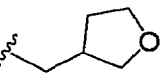
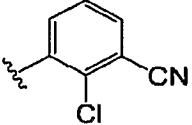
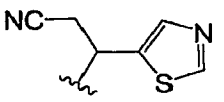
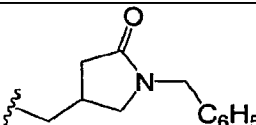
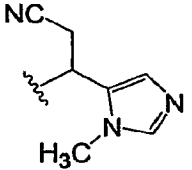
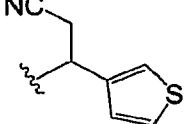
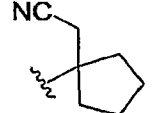
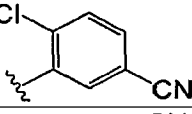
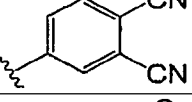
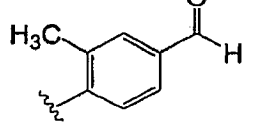
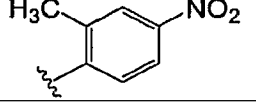
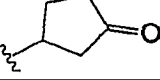
226	276		4-[1-(пиридин-3-илметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин	Прим. 201
227	317		4-{1-[(1 <i>S</i> )-1-фенилбутил]-1Н-пиразол-4-ил}-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин	Прим. 201
228	317		4-{1-[(1 <i>R</i> )-1-фенилбутил]-1Н-пиразол-4-ил}-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин	Прим. 201
229	317		1-фенил-2-[4-(1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропан-1-он	Прим. 201
230	343, 345		4-[1-(2,6-дихлорбензил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин	Прим. 201
232	289		4-[1-(2,6-диэтилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин	Прим. 231
233	354		2-[4-(1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-5-(трифторметил)бензонитрил	Прим. 286
234	393, 395		4-[1-(4-бром-3,5,6-трифторпиридин-2ил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин	Прим. 286
235	239		4-[1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин	Прим. 201
236	289		4-[1-(2,5-диметилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин	Прим. 231
237	275		4-[1-(2-метилфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин	Прим. 231
238	291		4-[1-(2-метоксифенил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин	Прим. 231
239	314		3-{1-[4-(1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-этил}бензонитрил	Прим. 250
240	320		3-хлор-4-[4-(1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бензонитрил	Прим. 286

241	295		4-[1-(1-циклогексилэтил)-1H-пиразол-4-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 250
242	304		4-фтор-2-[4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бензонитрил	Прим. 286
243	304		2-фтор-4-[4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бензонитрил	Прим. 286
244	304		3-фтор-4-[4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бензонитрил	Прим. 286
245	357		4-(1-{1-[3-(трифторметил)фенил]этил}-1H-пиразол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 250
246	289		4-[1-(3,5-диметилфенил)-1H-пиразол-4-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 231
247	286		4-[4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бензонитрил	Прим. 231
248	300		{4-[4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}ацетонитрил	Прим. 231
249	283		4-[1-(1-метилгексил)-1H-пиразол-4-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 250
251	241		4-(1-вторбутил-1H-пиразол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 250
252	303		4-[1-(1-фенилпропил)-1H-пиразол-4-ил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 250
253	367		4-(1-{1-[4-(метилсульфонил)фенил]этил}-1H-пиразол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 250
254	337		4-{1-[1-(3-фтор-4-метоксифенил)этил]-1H-пиразол-4-ил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 250
255	357		4-(1-{1-[2-(трифторметил)фенил]этил}-1H-пиразол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 250

256	425		4-(1-{1-[2-(3,5- бис (трифторметил) фенил) этил]- 1H-пиразол-4-ил)-1H- пирроло [2,3- <i>b</i> ] пиридин	Прим. 250
257	314		4-{1-[4-(1H-пирроло [2,3- <i>b</i> ] пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1- ил] этил} бензонитрил	Прим. 250
258	374		4-{1-[4-Нитро-2- (трифторметил) фенил]-1H- пиразол-4-ил)-1H-пирроло [2,3- <i>b</i> ] пиридин	Прим. 286
259	300		3-метил-4-[4-(1H-пирроло [2,3- <i>b</i> ] пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1- ил] бензонитрил	Прим. 286
260	295, 297		4-[1-(2-хлорфенил)-1H- пиразол-4-ил)-1H-пирроло [2,3- <i>b</i> ] пиридин	Прим. 231
261	364, 366		3-бром-4-[4-(1H-пирроло [2,3- <i>b</i> ] пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1- ил] бензонитрил	Прим. 286
262	333		этил-4-[4-(1H-пирроло [2,3- <i>b</i> ] пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1- ил] бензоат	Прим. 286
263	408, 410		4-{1-[2-хлор-6-нитро-4- (трифторметил) фенил]-1H- пиразол-4-ил)-1H-пирроло [2,3- <i>b</i> ] пиридин	Прим. 286
264	357		4-(1-{1-[4- (трифторметил) фенил] этил}-1H- пиразол-4-ил)-1H-пирроло [2,3- <i>b</i> ] пиридин	Прим. 250
265	301		4-[1-(2,3-дигидро-1H-инден- ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H- пирроло [2,3- <i>b</i> ] пиридин	Прим. 250
266	315		4-[1-(1,2,3,4- тетрагидронафтаден-ил)-1H- пиразол-4-ил)-1H-пирроло [2,3- <i>b</i> ] пиридин	Прим. 250
267	391		4-(1-{1-[2-хлор- 5 (трифторметил) фенил] этил)- 1H-пиразол-4-ил)-1H- пирроло [2,3- <i>b</i> ] пиридин	Прим. 250
268	375		4-{1-[1-(2,4-Дихлор- 5фторфенил) этил]-1H-пиразол- 4-ил)-1H-пирроло [2,3- <i>b</i> ] пиридин	Прим. 250
269	281		4-[1-(1-Циклопентилэтил)-1H- пиразол-4-ил)-1H-пирроло [2,3- <i>b</i> ] пиридин	Прим. 250

270	317		4-[1-(1-метил-3-фенилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н-пирроло [2,3-в] пиридин	Прим. 250
271	267		4-[1-(1-Циклобутилэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н-пирроло [2,3-в] пиридин	Прим. 250
272	368		[2-[4-(1Н-пирроло [2,3-в] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-5-(трифторметил) фенил]-ацетонитрил	Прим. 286
273	368		[5-[4-(1Н-пирроло [2,3-в] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-2-(трифторметил) фенил]-ацетонитрил	Прим. 286
274	253		4-{1-[(3Е) пент-3-ен-1-ил]-1Н-пиразол-4-ил}-1Н-пирроло [2,3-в] пиридин	Прим. 250
275	238		[2-[4-(1Н-пирроло [2,3-в] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] пропаннитрил	Прим. 250
276	315		4-{1-[(3Е)-4-фенилбут-3-ен-1-ил]-1Н-пиразол-4-ил}-1Н-пирроло [2,3-в] пиридин	Прим. 250
277	280		6-[4-(1Н-пирроло [2,3-в] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] гексаннитрил	Прим. 250
278	314		Этил-3-амино-2-{[4-(1Н-пирроло [2,3-в] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] метил} пропаноат	Прим. 250
279	285		Этил-2-[4-(1Н-пирроло [2,3-в] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] пропаноат	Прим. 250
280	283		4-[1-(1-пропилбутил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н-пирроло [2,3-в] пиридин	Прим. 250
281	252		4-[4-(1Н-пирроло [2,3-в] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] бутаннитрил	Прим. 250
282	402, 404		[3-хлор-2-[4-(1Н-пирроло [2,3-в] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-5-(трифторметил) фенил]-ацетонитрил	Прим. 286
283	354		5-[4-(1Н-пирроло [2,3-в] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] 2-(трифторметил) бензонитрил	Прим. 286
284	363, 365		4-{1-[2-хлор-4(трифторметил) фенил]-1Н-пиразол-4-ил}-1Н-пирроло [2,3-в] пиридин	Прим. 286
285	354		4-[4-(1Н-пирроло [2,3-в] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-2-(трифторметил) бензонитрил	Прим. 286
287	286		2-[4-(1Н-пирроло [2,3-в] пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] бензонитрил	Прим. 286

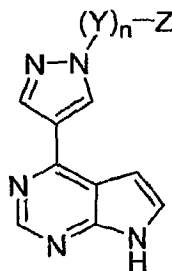
288	320, 322		3-хлор-2-[4-(1H-пирроло[2,3- b] пиридин-4-ил) - 1H-пиразол-1- ил] бензонитрил	Прим. 286
289	362		4-Амино-5,6-дифтор-2-[4-(1H- пирроло[2,3- <i>b</i> ] пиридин-4-ил) - 1H-пиразол-1- ил] изофталонитрил	Прим. 286
290	264		1-{ [4-(1H-пирроло[2,3- b] пиридин-4-ил) - 1H-пиразол-1- ил] метил } - циклопропанкарбонитрил	Прим. 250
291	280		5-[4-(1H-пирроло[2,3- b] пиридин-4-ил) - 1H-пиразол-1- ил] гексаннитрил	Прим. 250
292	308		2,2-Диметил-6-[4-(1H- пирроло[2,3- <i>b</i> ] пиридин-4-ил) - 1H-пиразол-1-ил] гексанитрил	Прим. 250
293	269		4-[1-[1-Этил-2-метилпропил) - 1H-пиразол-4-ил] - 1H- пирроло[2,3- <i>b</i> ] пиридин	Прим. 250
294	364, 366		5-Бром-2-[4-(1H-пирроло[2,3- b] пиридин-4-ил) - 1H-пиразол-1- ил] бензонитрил	Прим. 286
295	354		3-[4-(1H-пирроло[2,3- b] пиридин-4-ил) - 1H-пиразол-1- ил] - 4 (трифторметил) бензонитрил	Прим. 286
296	354		2-[4-(1H-пирроло[2,3- b] пиридин-4-ил) - 1H-пиразол-1- ил] - 3 (трифторметил) бензонитрил	Прим. 286
297	372		3-[4-(1H-пирроло[2,3- b] пиридин-4-ил) - 1H-пиразол-1- ил] - 4 (трифторметил) бензамид	Прим. 286
298	281		3-[4-(1H-пирроло[2,3- b] пиридин-4-ил) - 1H-пиразол-1- ил] - циклогексанон	Прим. 61
299	283		2-[4-(1H-пирроло[2,3- b] пиридин-4-ил) - 1H-пиразол-1- ил] циклогексанол	Прим. 250
300	360		4-(1-{ [1- (метилсульфонил) пиперидин-4- ил] метил } - 1H-пиразол-4-ил) - 1H-пирроло[2,3- <i>b</i> ] пиридин	Прим. 250
301	292		2-[4-(1H-пирроло[2,3- b] пиридин-4-ил) - 1H-пиразол-1- ил] - циклогексанкарбонитрил	Прим. 61
302	329		4-{1-{2-(трифторметил) фенил] 1H-пиразол-4-ил} - 1H- пирроло[2,3- <i>b</i> ] пиридин	Прим. 286

303	329, 331		4-[1-(2,6-Дихлорфенил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин	Прим. 286
304	311		(4-{[4-(1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]метил}циклогексил)метанол	Прим. 250
305	269		4-[1-(тетрагидрофуран-2илметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин	Прим. 250
306	295		4-[1-(циклопентилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин	Прим. 250
307	269		4-[1-(тетрагидрофуран-3илметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин	Прим. 250
308	320		2-хлор-3-[4-(1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бензонитрил	Прим. 286
309	321		3-[4-(1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-(1,3-тиазол-5-ил)пропаннитрил	Прим. 61
310	372		1-бензил-4-{[4-(1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-метил}пирролидин-2-он	Прим. 250
311	318		3-(1-метил-1Н-имидазол-5-ил)-3-[4-(1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Прим. 61
312	320		3-[4-(1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-(3-тиенил)пропаннитрил	Прим. 61
313	292		{1-[4-(1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклопентил}ацетонитрил	Прим. 61
314	320, 322		4-хлор-3-[4-(1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бензонитрил	Прим. 286
315	311		4-[4-(1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]фталонитрил	Прим. 286
316	303		3-метил-4-[4-(1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бензальдегид	Прим. 286
317	320		4-[1-(2-метил-4-нитрофенил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин	Прим. 286
318	267		3-[4-(1Н-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклопентанон	Прим. 201

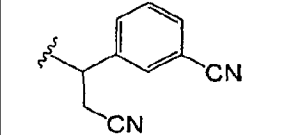
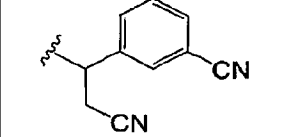
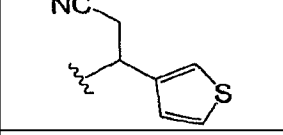
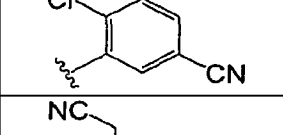
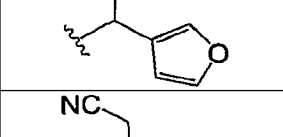
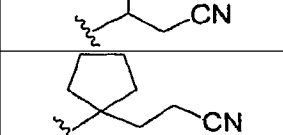
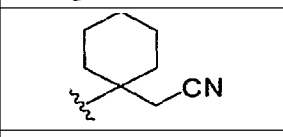
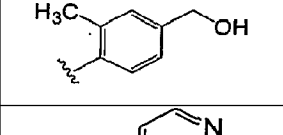
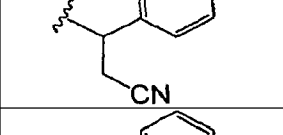
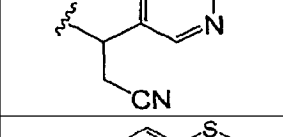
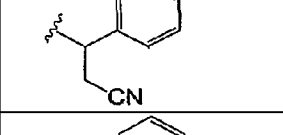
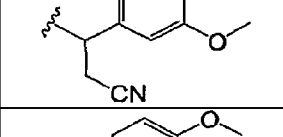
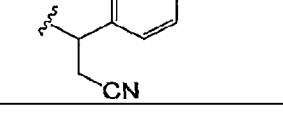



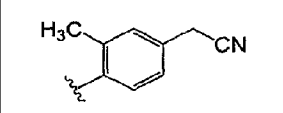
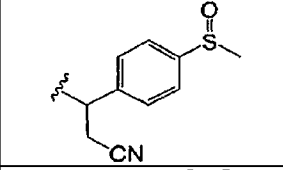
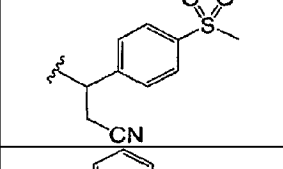
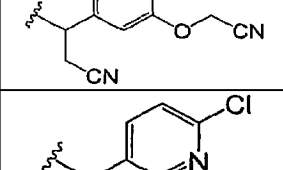
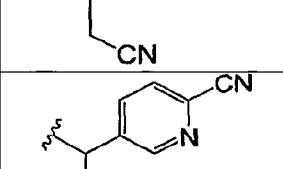
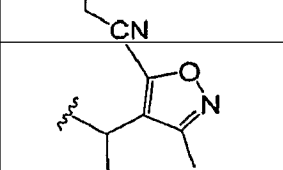
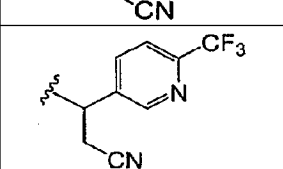
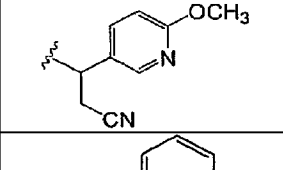
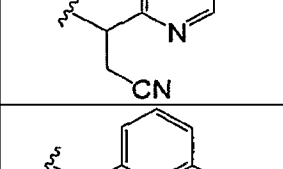
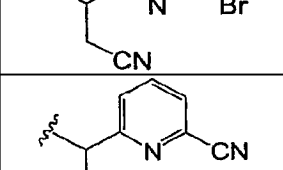
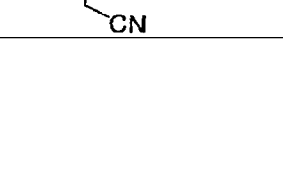

319	265		4-[1-(3-Фурилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 201
320	265		4-[1-(2-Фурилметил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин	Прим. 201
321	339		3-{2-циано-1-[4-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}бензонитрил	Прим. 61
322	305		{3-метил-4-[4-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}метанол	Прим. 286
323	283		4-метил-4-[4-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентан-2-он	Прим. 61
324	354		трифторацетатная соль 3-(1-бензофуран-2-ил)-3-[4-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61
325	304		3-(3-фурил)-3-[4-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61
326	314		{3-метил-4-[4-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил}ацетонитрила	Прим. 286

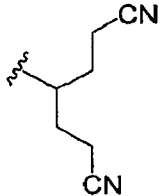
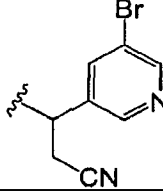
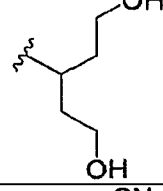
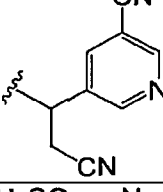
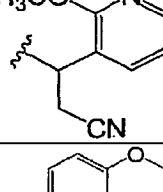
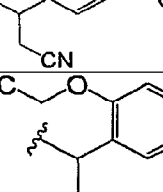
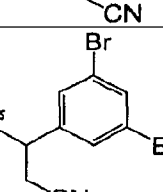
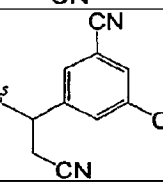
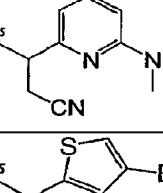
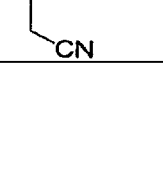

Таблица 11



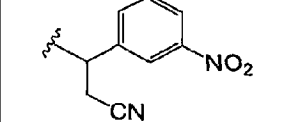
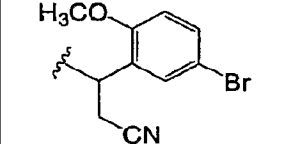
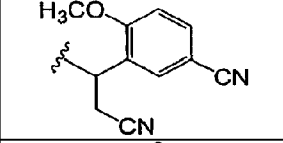
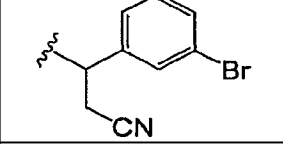
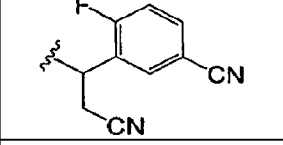
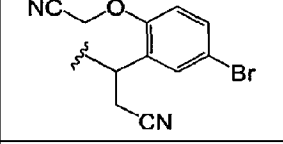
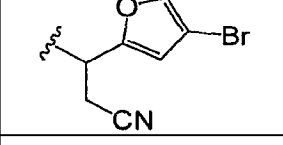
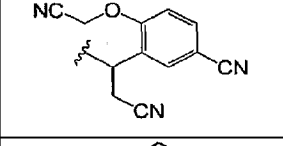
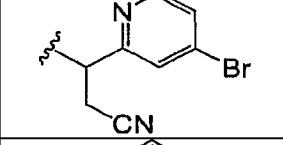
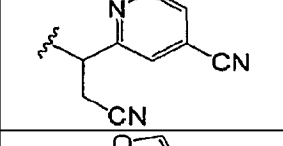
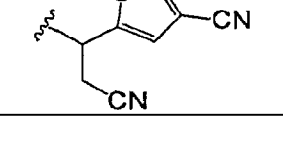


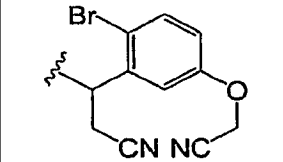
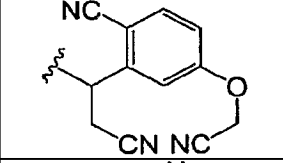
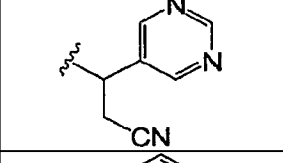
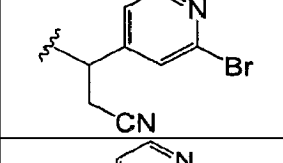
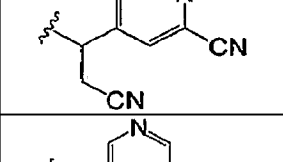
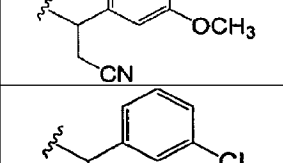
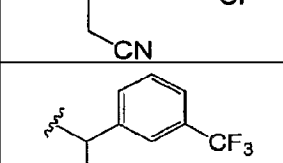
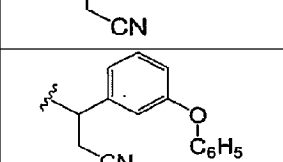
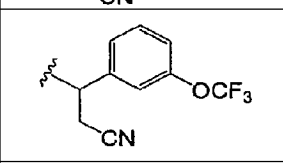
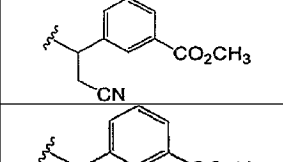
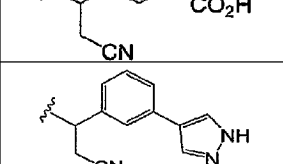
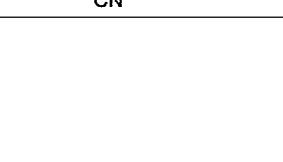

Пример №	$-(Y)_n-Z$	Масс-спектр (M+H)	Название	Получение
400		301	трифторацетатная соль 4-метил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бензонитрила	Прим. 286
401		296	трифторацетатная соль 4-[1-(1-циклопентилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина	Прим. 201
402		293	трифторацетатная соль {1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклопентил}ацетонитрила	Прим. 61

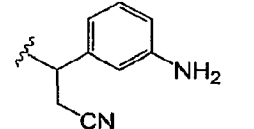
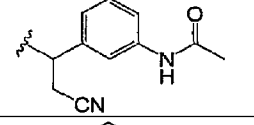
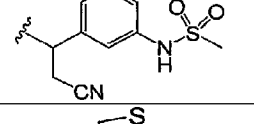
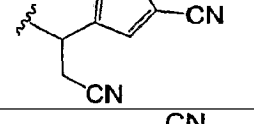
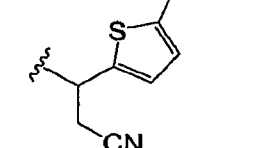
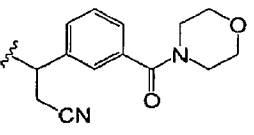
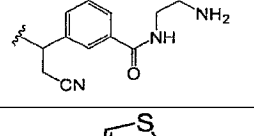
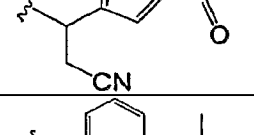
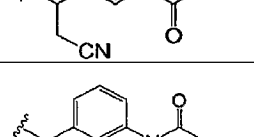
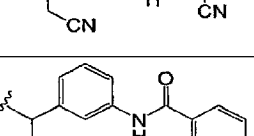
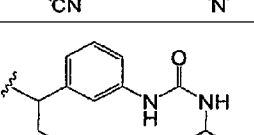
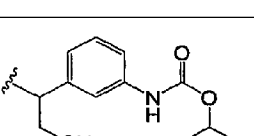

403R		340	трифторацетатная соль 3-{(1R)-2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}бензонитрила	Прим. 61
403S		340	трифторацетатная соль 3-{(1S)-2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}бензонитрила	Прим. 61
404		321	трифторацетатная соль 3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-3-(3-тиенил)пропаннитрила	Прим. 61
405		321, 323	4-хлор-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бензонитрил	Прим. 286
406		305	3-(3-фурил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Прим. 61
407		278	3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пентандинитрил	Прим. 407
408		307	3-{1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклопентил}пропаннитрил	Прим. 61
409		307	трифторацетатная соль {1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклогексил}ацетонитрила	Прим. 61
410		306	трифторацетатная соль {3-метил)-4-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]фенил}метанол	Прим. 286
411		316	3-пиридин-4-ил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Прим. 61
412		316	трифторацетатная соль 3-пиридин-3-ил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61
413		360	трифторацетатная соль 3-(4-(метилтио)фенил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61
414		345	трифторацетатная соль 3-(3-метоксифенил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61
415		345	трифторацетатная соль 3-(4-метоксифенил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61

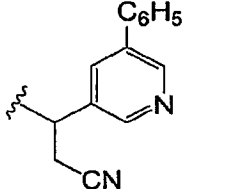
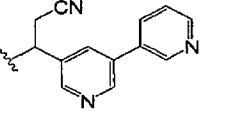
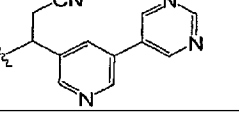
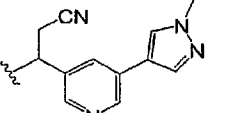
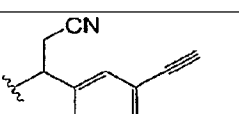
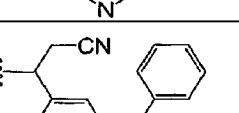
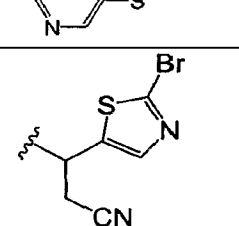
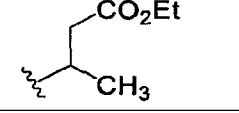
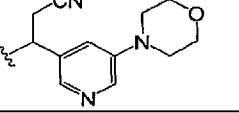
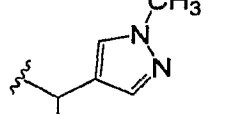
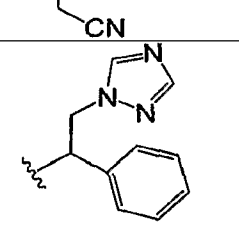
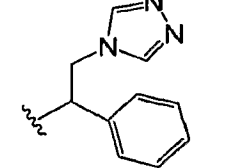
416		314	трифторацетатная соль 3-(метил-4-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]фенил)ацетонитрила	Прим. 153
417		376	3-[4-(метилсульфинил)фенил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Прим. 61
418		392	3-[4-(метилсульфонил)фенил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Прим. 61
419		369	3-[3-(цианометокси)фенил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Прим. 61
420		349 351	3-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Прим. 61
421		340	трифторацетатная соль 5-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}пиридин-2-карбонитрила	Прим. 421
422		334	трифторацетатная соль 3-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61
423		384	трифторацетатная соль 3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]пропаннитрила	Прим. 61
424		345	трифторацетатная соль 3-(6-метоксипиридин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61
425		316	трифторацетатная соль 3-пиридин-2-ил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61
426		394, 396	трифторацетатная соль 3-(6-бромпиридин-2-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61
427		341	трифторацетатная соль 6-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}пиридин-2-карбонитрила	Прим. 421

428		306	4-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]гептан-динитрила	Прим. 428
429		393, 395	3-(5-Бромпиридин-3-ил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Прим. 429
430		288	4-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]гептан-динитрила	Прим. 430
431		340	трифторацетатная соль 5-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}никотинонитрила	Прим. 431
432		345	трифторацетатная соль 3-(2-метоксипиридин-3-ил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61
433		369	трифторацетатная соль 3-[4-(цианметокси)фенил]-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61
434		369	трифторацетатная соль 3-[2-(цианметокси)фенил]-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61
435		473	трифторацетатная соль 3-(3,5-дибромфенил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61
436		365	трифторацетатная соль 5-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}изофталонитрила	Прим. 431
437		359	трифторацетатная соль 3-[6-(диметиламино)пиридин-2-ил]-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 421
438		401, 399	трифторацетатная соль 3-(4-бром-2-тиенил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61

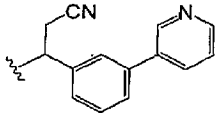
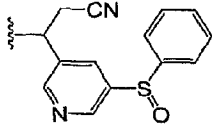
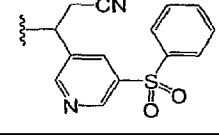
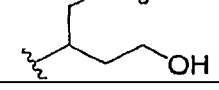
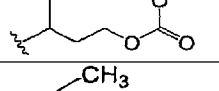
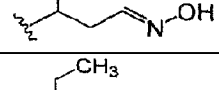
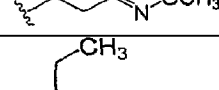
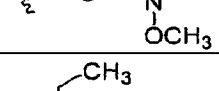
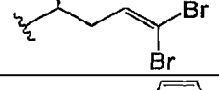
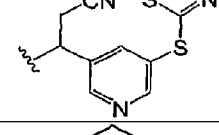
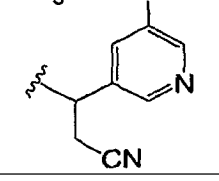
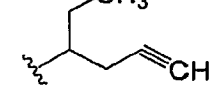
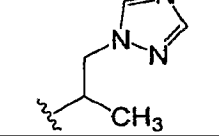
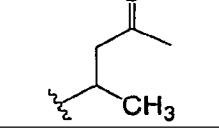
439		346	трифторацетатная соль 5-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}тиофен-3-карбонитрила	Прим. 431
440		410, 412	трифторацетатная соль 3-(5-бром-2-фторфенил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61
441		359	трифторацетатная соль 3-(3-нитрофенил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61
442		422, 424	трифторацетатная соль 3-(5-бром-2-метоксифенил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61
443		369	трифторацетатная соль 3-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}-4-метоксибензонитрила	Прим. 61
444		392, 394	трифторацетатная соль 3-(3-бромфенил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61
445		357	трифторацетатная соль 3-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}-4-фторбензонитрила	Прим. 61
446		447, 449	трифторацетатная соль 3-(5-бром-2-(цианметокси)фенил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61
447		385, 383	трифторацетатная соль 3-(4-бром-2-фурил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61
448		394	трифторацетатная соль 4-(цианметокси)-3-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}бензонитрила	Прим. 61
449		396 394	трифторацетатная соль 3-(4-бромпиридин-2-ил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61
450		341	трифторацетатная соль 2-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}изоникотинонитрила	Прим. 431
451		330	трифторацетатная соль 5-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}-3-фуронитрила	Прим. 431

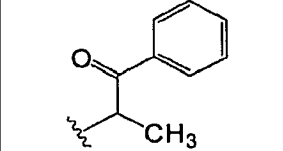
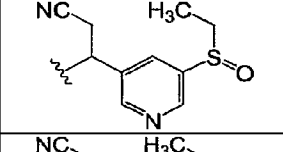
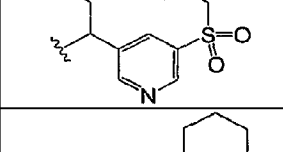
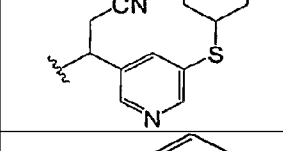
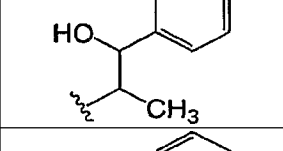
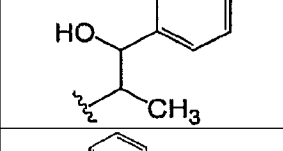
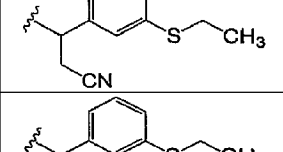
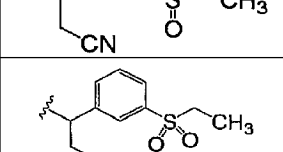
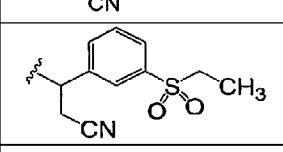
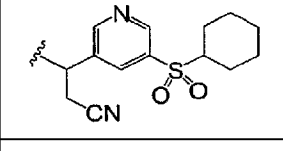
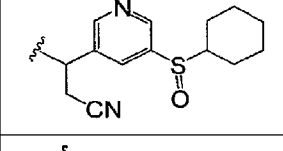
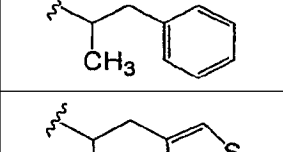
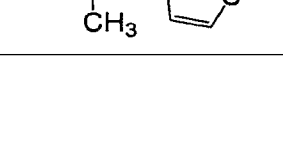

452		447, 449	3-(бром-5-(цианметокси)-фенил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61
453		394	трифторацетатная соль 4-(цианметокси)-2-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}бензонитрила	Прим. 61
454		317	трифторацетатная соль 3-пиримидин-5-ил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61
455		396, 394	трифторацетатная соль 3-(2-бромпиридин-4-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61
456		341	трифторацетатная соль 4-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}пиридин-2-карбонитрила	Прим. 421
457		346	трифторацетатная соль 3-(5-метоксипиридин-3-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61
458		348	трифторацетатная соль 3-(3-хлорфенил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61
459		382	трифторацетатная соль 3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-[3-(трифторметил)фенил]пропаннитрила	Прим. 61
460		406	трифторацетатная соль 3-(3-феноксифенил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61
461		398	трифторацетатная соль 3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-[3-(трифторметокси)фенил]пропаннитрила	Прим. 61
462		373	метил-3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}бензоата	Прим. 61
463		359	3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}бензойная кислота	Прим. 61
464		380	трифторацетатная соль 3-[3-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 482

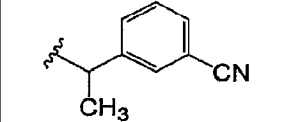
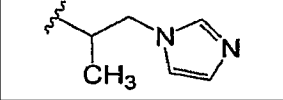
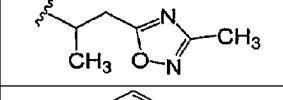
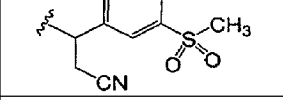
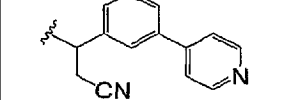
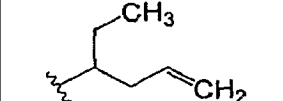
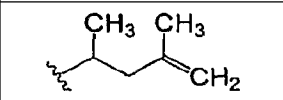
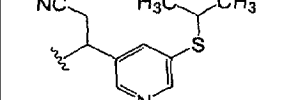
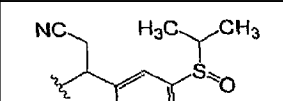
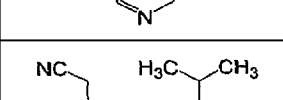
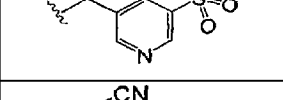
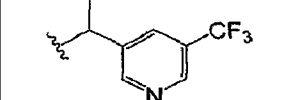
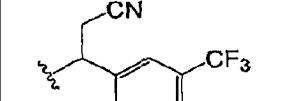
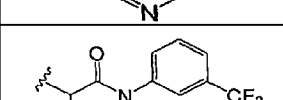
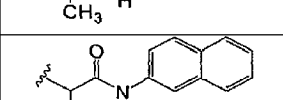
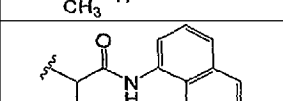
467		329	бис-трифторацетатная соль 3-(3-аминофенил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 467
468		371	трифторацетатная соль N-(3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}фенил)ацетамида	Прим. 468
469		407	N-(3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}фенил)метилсульфонамида	Прим. 468
470		346	трифторацетатная соль 4-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}тиофен-2-карбонитрила	Прим. 470
471		346	трифторацетатная соль 5-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}тиофен-2-карбонитрила	Прим. 471
472		428	трифторацетатная соль 3-[3-(морфолин-4-илкарбонил)фенил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 472
475		401	бис-трифторацетатная соль N-(2-аминоэтил)-3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}бензамида	Прим. 472
476		349	трифторацетатная соль 3-[5-формил-3-тиенил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 61
477		372	трифторацетатная соль 3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}-N-метилбензамида	Прим. 472
478		396	трифторацетатная соль 2-циано-N-(3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}фенил)ацетамида	Прим. 472
479		434	бис-трифторацетатная соль N-(3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}фенил)никотинамида	Прим. 478
480		414	трифторацетатная соль N-(3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}фенил)-N'-изопропилмочевины	Прим. 468
481		415	трифторацетатная соль изопропил-(3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}фенил)карбамата	Прим. 468

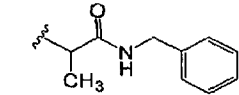
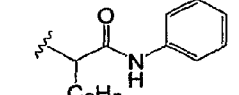
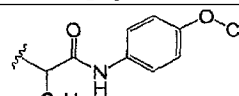
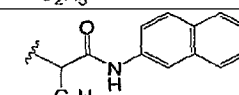
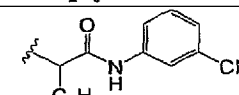
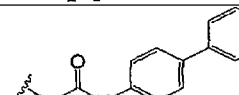
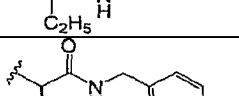
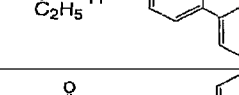
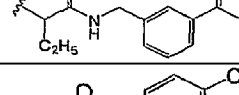
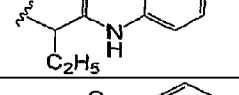
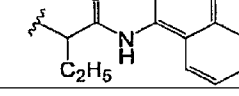
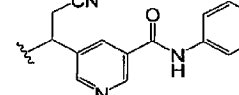
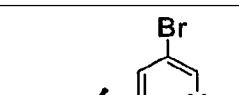
482		392	трифторацетатная соль 3-(5-фенилпиридин-3-ил)-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] пропаннитрила	Прим. 482
483		393	трифторацетатная соль 3-(3,3'-бипиридин-5-ил)-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] пропаннитрила	Прим. 482
484		394	3-(5-пиримидин-5-ил-пиридин-3-ил)-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] пропаннитрила	Прим. 482
485		396	трифторацетатная соль 3-(5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиридин-3-ил)-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] пропаннитрила	Прим. 482
486		339	трифторацетатная соль 3-(5-этинилпиридин-3-ил)-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] пропаннитрила	Прим. 486
488		424	трифторацетатная соль 3-[5-(фенилтио) пиридин-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] пропаннитрила	Прим. 488
489		402, 400	3-(2-бром-1,3-тиазол-5-ил)-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] пропаннитрила	Прим. 61
490		300	этил-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] бутаноат	Прим. 61
491		401	3-[5-(морфолин-4-ил)пиридин-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] пропаннитрил	Прим. 491
492		319	3-[1-метил-1Н-пиразол-4-ил]-3-[4-(7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] пропаннитрил	Прим. 61
493		357	4-{1-[1-фенил-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил) этил]-1Н-пиразол-4-ил}-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин	Прим. 250
494		357	4-{1-[1-фенил-2-(4Н-1,2,4-триазол-4-ил) этил]-1Н-пиразол-4-ил}-7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин	Прим. 250



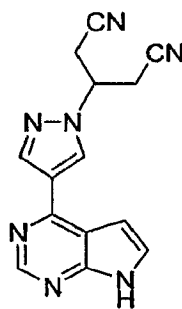
495		392	3-(3-пиридин-3-илфенил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Прим. 482
496		440	трифторацетатная соль 3-[5-(фенилсульфинил)пиридин-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 496
497		456	трифторацетатная соль 3-[5-(фенилсульфонил)пиридин-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Прим. 497
498		272	3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентан-1-ол	Прим. 498
499		330	метил-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентилкарбонат	Прим. 499
500 (a)		285	оксим (1Е)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентаналь	Прим. 500
501		299	О-метилоксим (1Е)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентаналь	Прим. 501
502		299	О-метилоксим (1Z)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентаналь	Прим. 502
503		426	трифторацетатная соль 4-[1-(4,4-дибром-1-этилбут-3-ен-1-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина	Прим. 503
504		431	бис-трифторацетатная соль 3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-[5-(1,3-тиазол-2-илтио)пиридин-3-ил]пропаннитрила	Прим. 488
505		376	3-[5-(этилтио)пиридин-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Прим. 488
506		266	трифторацетатная соль 4-[1-(1-этилбут-3-ин-1-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина	Прим. 506
507		295	4-{1-[1-метил-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)этил]-1Н-пиразол-4-ил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин	Прим. 250
508		270	трифторацетатная соль 4-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентан-2-она	Прим. 61

509		318	1-фенил-2-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропан-2-он	Прим. 250
510		392	3-[5-(этилтионил)пиридин-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Прим. 496
511		408	3-[5-(этилсульфонил)пиридин-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Прим. 497
512		430	3-[5-(циклогексилтио)пиридин-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Прим. 488
513 de#1		320	1-фенил-2-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропан-1-ол	Прим. 509
513 de#2		320	1-фенил-2-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропан-1-ол	Прим. 509
514		375	3-[3-(этилтио)фенил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Прим. 516
515		391	3-[3-(этилсульфинил)фенил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Прим. 516
516		407	3-[3-(этилсульфонил)фенил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Прим. 516
516		407	3-[3-(этилсульфонил)фенил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Прим. 516
517		462	3-[5-(циклогексилсульфонил)пиридин-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Прим. 497
518		446	3-[5-(циклогексилсульфинил)пиридин-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Прим. 496
519		304	4-[1-(1-метил-2-фенилэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин	Прим. 250
520		310	4-{1-(1-метил-2-(3-тиенил)этил)-1Н-пиразол-4-ил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин	Прим. 250

521		315	3- {1- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] этил} бензонитрил	Прим. 250
522		294	4- {1- (2- (1Н-имидазол-1-ил) -1-метилэтил) -1Н-пиразол-4-ил} -7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин	Прим. 250
523		310	4- {1- (1-метил-2- (3-метил-1, 2, 4-оксодиазол-5-ил) -1Н-пиразол-4-ил) -7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин	Прим. 250
524		393	3- [3- (метилсульфонил) фенол] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] пропаннитрил	Прим. 516
525		392	3- (3-пиридин-4-илфенил) -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] пропаннитрил	Прим. 482
526		268	4- [1- (1-этилбут-3-ен-1-ил) -1Н-пиразол-4-ил] -7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин	Прим. 526
527		268	4- [1- (1, 3-диметилбут-3-ен-1-ил) -1Н-пиразол-4-ил] -7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин	Прим. 526
528		390	3- [5- (изопропилтио) пиридин-3-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] пропаннитрил	Прим. 488
529		406	3- [5- (изопропилсульфинил) пиридин-3-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] пропаннитрил	Прим. 496
530		422	3- [5- (изопропилсульфонил) пиридин-3-ил] -3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] пропаннитрил	Прим. 497
531 ee#1		384	3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -3- (5-трифторметил) пиридин-3-ил] пропаннитрил	Прим. 431
531 ee#2		384	3- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -3- (5-трифторметил) пиридин-3-ил] пропаннитрил	Прим. 431
532		401	2- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] -N- [3- трифторметил) фенол] пропанамид	Прим. 250
533		383	N-2-нафтил-2- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] пропанамид	Прим. 250
534		383	N-1-нафтил-2- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] пропанамид	Прим. 250
535		358	N- (3-цианофенил) -2- [4- (7Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] пропанамид	Прим. 250

536		347	N-бензил-2-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пириимидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] пропанамид	Прим. 250
537		347	N-фенил-2-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пириимидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] бутанамид	Прим. 250
538		439	N-(4-феноксифенил)-2-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пириимидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] бутанамид	Прим. 250
539		397	N-2-нафтил-2-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пириимидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] бутанамид	Прим. 250
540		372	N-(3-цианофенил)-2-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пириимидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] бутанамид	Прим. 250
541		423	N-бифенил-4-ил-2-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пириимидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] бутанамид	Прим. 250
542		437	N-(бифенил-4-илметил)-2-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пириимидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] бутанамид	Прим. 250
543		437	N-(бифенил-3-илметил)-2-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пириимидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] бутанамид	Прим. 250
544		372	N-(4-цианофенил)-2-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пириимидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] бутанамид	Прим. 250
545		397	N-1-нафтил-2-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пириимидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] бутанамид	Прим. 250
546		435	трифторацетатная соль 5-(2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пириимидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] этил)-N-фенилпиридиноамида	Прим. 431
547		430, 432	4-{1-[1-(5-бромпиридин-3-ил)-4,4-дифторбут-3-ен-1-ил]-1Н-пиразол-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d] пириимидин	Прим. 717
548		378	5-{4,4-дифтор-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пириимидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-бут-3-ен-1-ил] никотинитрил	Прим. 717

Пример 407: 3-[4-(7Н-Пирроло[2,3-d] пириимидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] пентандинитрил



Стадия 1: Диметил 3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентандиоат

4-(1Н-Пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (31,0 г, 0,0983 моль) суспендировали в АСН (620 мл, 12 моль) и добавляли в атмосфере азота ДБУ (9,3 мл, 0,062 моль). Реакционную смесь нагревали до 65°C добавляли порциями по 5 мл на протяжении 2 часов и диметил (2E)-пент-2-ендиоат (16 мл, 0,12 моль). После перемешивания в течение ночи реакция завершилась. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали в вакууме, получая темное масло. Масло распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали 1,0N HCl, насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом магния, и затем концентрировали, получая темное масло. Вязкое масло растирали с диэтиловым эфиром 3× 500 мл, получая темный осадок. Масло помещали в этилацетат для образования твердого вещества. Твердое вещество собирали, промывали диэтиловым эфиром и сушили, получая диметил 3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентандиоат в виде белого порошка (29,5 г, 64%), ЖХ/Масс-спектр (M+N)<sup>+</sup>: 474, <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-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).

Стадия 2: 3-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентандиовая кислота

Диметил 3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентандиоат (43,0

г, 0,0908 моль) растворяли в метаноле (271,2 мл, 6,695 моль) и добавляли моногидрат гидроксида лития (15 г, 0,36 моль), растворенный в воде (125 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Метанол удаляли в вакууме и полученный водный слой охлаждали на ледяной бане. Раствор подкисляли до pH~4 с использованием 1N HCl, получая белый осадок. Твердый осадок собирали, промывали водой, сушили, получая 3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентандиовую кислоту в виде белого кристаллического порошка (31,8 г, 80%), ЖХ/Масс-спектр (M+N)<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) 1 3,05 (м, 4H), 0,92 (т, 2H), 0,1 (с, 9H).

Стадия 3: 3-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентандиаמיד

3-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентандиовую кислоту (31,80 г, 0,07137 моль), растворенную в ДМФ (636 мл, 8,21 моль), в атмосфере азота охлаждали на ледяной бане и добавляли CDI (34,7 г, 0,214 моль). Эту смесь оставляли перемешиваться в течение 30 минут и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. После перемешивания в течение 2 часов через раствор барботировали аммиак (12,2 г, 0,714 моль) в течение 30 минут, получая мутную суспензию. Реакционную смесь концентрировали для удаления некоторого количества ДМФ (~200 мл) и затем медленно добавляли воду, получая белый осадок. Эту смесь охлаждали на ледяной бане и твердый осадок собирали, промывали водой и сушили в вакууме, получая 3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентандиаמיד в виде белого порошка (29,0 г, 91%), ЖХ/Масс-спектр (M+N)<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).

Стадия 4: 3-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-

пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентандинитрил

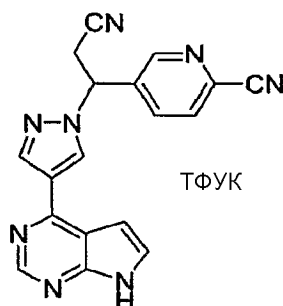
3-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентандиаמיד (29,0 г, 0,0654 моль) частично растворяли в ДМФ (200 мл, 2 моль), ДХМ (200 мл, 3 моль) и ТЕА (36 мл, 0,26 моль) и охлаждали на ледяной бане в атмосфере азота. Добавляли по каплям трихлорацетилхлорид (15 мл, 0,14 моль), что приводило к превращению реакционной смеси в темный раствор. Его перемешивали при 0°C в течение 1/2 часа. Реакционную смесь затем концентрировали для удаления ДХМ и полученный раствор в ДМФ разбавляли водой для осаждения продукта. Твердый осадок собирали и промывали водой, получая темное твердое вещество. Твердое вещество затем растворяли в ДХМ и промывали насыщенным водным раствором соли, сушили над сульфатом магния и концентрировали, получая очень темный маслянистый остаток. Остаток помещали в ДХМ, и добавляли гексан до легкого помутнения раствора. Его перемешивали при комнатной температуре для осаждения 3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло [2,3-d]-пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентандинитрил в виде белых игольчатых кристаллов. (22,7 г, 85%), ЖХ/Масс-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: 408, <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,07 (с, 1Н), 8,87 (с, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 7,88 (д, 1Н), 7,19 (д, 1Н), 5,75 (с, 2Н), 5,30 (м, 1Н), 3,62 (т, 2Н), 3,40 (м, 4Н), 0,91 (т, 2Н), 0,10 (с, 9Н).

Стадия 5: 3-[4-(7Н-Пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентандинитрил

3-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентандинитрил (10,0 г, 0,0245 моль) растворяли в АСН (200 мл, 3,83 моль) и воде (20 г, 1,1 моль) при комнатной температуре. К раствору добавляли тетрафторборат лития (23,0 г, 0,245 моль), получая мутный раствор. Реакционную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником и контролировали методом ВЭЖХ. После нагревания в течение 24 часов реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и затем охлаждали на ледяной бане. К смеси медленно добавляли гидроксид аммония (23 мл, 0,59 моль).

Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. После перемешивания в течение 18 часов реакционную смесь разбавляли водой и концентрировали в вакууме для удаления  $ACN$ , получая осадок. Твердое вещество собирали, промывали водой и сушили, получая указанное в заголовке соединение в виде практически белого твердого вещества (6, 2 г, 91%), ЖХ/Масс-спектр  $(M+H)^+$ : 278,  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  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).

**Пример 421: Трифторацетат 5-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил] этил} пиридин-2-карбонитрила**



Стадия 1: 3-(6-Хлорпиридин-3-ил)-3-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил] пропаннитрил

3-(6-Хлорпиридин-3-ил)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил] пропаннитрил

(получен способами, аналогичными описанным для примера 61) (0,070 г, 0,00014 моль) в ТФУК (3,0 мл, 0,039 моль) и ДХМ (3,0 мл, 0,047 моль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток растворяли в метаноле (4,0 мл, 0,099 моль) и этилендиамина (0,07 мл, 0,001 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме, неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюирование  $ACN$ ; с градиентом воды, забуференной гидроксидом аммония до  $pH=10$ , получая 3-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил] пропаннитрил в виде белого порошка (35 мг, 69%), ЖХ/Масс-спектр  $(M+1)^+$ : 350,  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,21 (ушир., 1H), 9,00

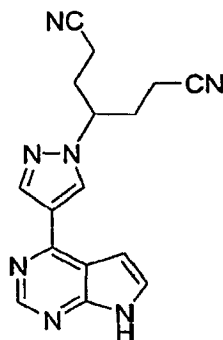


(с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,00 (с, 1H), 6,22 (м, 1H), 3,90 (м, 1H), 3,78 (м, 1H).

Стадия 2: Трифторацетат 5-2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этилпиридин-2-карбонитрила

Смесь 3-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила (0,025 г, 0,000071 моль) и цианида цинка (0,08 г, 0,0007 моль) в ДМФ (1,0 мл, 0,013 моль) дегазировали азотом. К этой смеси добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,04 г, 0,00004 моль) и полученную смесь опять дегазировали азотом. Реакционную смесь нагревали в герметично закрытой пробирке при 170°C в течение 15 минут в микроволновой печи (Personal Chemistry). После охлаждения до комнатной температуры, твердые вещества отфильтровывали, промывали ДМФ и объединенный растворитель концентрировали в вакууме. Остаток растирали с гексанами (3×), и гексаны, которыми промывали вещество, отбрасывали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюирование ACN; с градиентом воды, содержащей 0,2% ТФУК, получая указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (16 мг, 49,27%), ЖХ/Масс-спектр (M+1)<sup>+</sup>: 341, <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ M12,50 (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).

**Пример 428: 4-[4-(7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]гептандинитрил**



Стадия 1: 3-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пентан-1,5-диол

Диэтил 3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентандиоат, полученный по существу, как описано в примере 407 (0,80 г, 0,0016 моль), растворяли в ТГФ (40 мл, 0,49 моль) и охлаждали на ледяной бане в атмосфере азота. К этой смеси медленно добавляли 1,0М тетрагидроалюминат лития в ТГФ (3,2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, гасили льдом и распределяли между этилацетатом и 1N HCl. Органический слой промывали насыщенным водным раствором соли, сушили над сульфатом магния и концентрировали, получая янтарное масло. Продукт очищали с помощью FCC на силикагеле, элюируя градиентом смеси этилацетат:метанол, получая 3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентан-1,5-диол в виде прозрачного вязкого масла (0,51 г, 76%), ЖХ/Масс-спектр (M+N) +: 418, <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-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).

Стадия 2: Диметансульфонат 3-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентан-1,5-диол

Смесь 3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентан-1,5-диола (50 мг, 0,0001 моль) в ДХМ (2 мл, 0,03 моль) охлаждали до 0°C. К этой смеси добавляли ТЕА (50 мкл, 0,0004 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Добавляли метансульфонилхлорид (23 мкл, 0,00030 моль) и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа. Добавляли воду и продукт экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая диметансульфонат 3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентан-1,5-диол (57 мг, 80%) в виде масла. Масс-спектр (ES): 574 (M+1).

Стадия 3: 4-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-

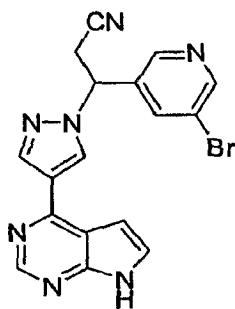
пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил] гептандинитрил

К смеси диметансульфоната 3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил]пентан-1,5-диола (57 мг, 0,000099 моль) в ДМСО (1 мл, 0,01 моль) добавляли цианид натрия (10 мг, 0,0003 моль) и смесь перемешивали в течение 2 часов. Смесь нагревали при 60°C в течение 1 часа. Добавляли воду и продукт экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая 4-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил]гептандинитрил (40 мг, 90%) в виде масла. Масс-спектр (ES): 436 (M+1).

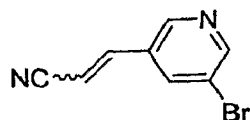
Стадия 4: 4-[4-(7H-Пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил]гептандинитрил

С использованием способа, аналогичного описанному в примере 61 для удаления защитной группы SEM, указанное в заголовке соединение получали в виде белого аморфного твердого вещества, (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, 4 H), 2,2 (м, 4H). Масс-спектр (ES): 306 (M+1).

**Пример 429: 3-(5-Бромпиридин-3-ил)-3-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил**



Стадия 1: (2Z и E)-3-(5-Бромпиридин-3-ил) акрилонитрил



К смеси 1,0M трет-бутоксиды калия в ТГФ (2,7 мл) при 0°C (водно-ледяная баня, в атмосфере азота) добавляли по каплям

диэтилцианометилфосфонат (0,48 мл, 0,0030 моль) в ТГФ (4,0 мл, 0,049 моль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и затем охлаждали до 0°C с последующим добавлением по каплям 5-бромникотинальдегида (0,5 г, 0,003 моль) в ТГФ (1,0 мл, 0,012 моль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 часов, реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором соли, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт в виде темного масла. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием смеси этилацетат-гексаны в соотношении 3:7 в качестве элюента, получая смесь цис- и транс-изомеров (2)-3-(5-бромпиридин-3-ил)акрилонитрила в виде практически белого твердого вещества (268 мг, 47,69%). ЖХ/Масс-спектр (M+1)<sup>+</sup>: 209,211, <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, 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).

Стадия 2: 3-(5-Бромпиридин-3-ил)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7Н-пирроло[2,3-d]-пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил

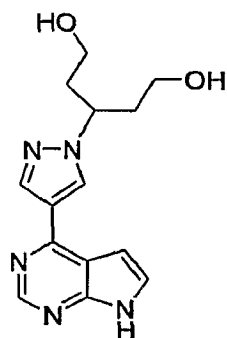
К 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидину (0,200 г, 0,000634 моль) в 1,0 мл сухого АСН добавляли ДБУ (0,10 мл, 0,00067 моль), с последующим добавлением (2Z и E)-3-(5-бромпиридин-3-ил)акрилонитрила (0,234 г, 0,00112 моль) в 1,0 мл АСН. Реакционную смесь перемешивали при 67°C в течение 4 часов. После охлаждения смесь распределяли между разбавленной соляной кислотой и этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием смеси этилацетат-гексаны (7:3), получая 3-(5-бромпиридин-3-ил)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил в виде практически белого твердого вещества (225 мг, 67,66%). ЖХ/Масс-спектр (M+1)<sup>+</sup>: 524,526: <sup>1</sup>H

ЯМР (400 MHz, 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).

Стадия 3: 3-(5-Бромпиридин-3-ил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил

3-(5-Бромпиридин-3-ил)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил (0,220 г, 0,000419 моль) в ДХМ (9,0 мл, 0,14 моль) и ТФУК (9,0 мл, 0,12 моль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток. Неочищенное промежуточное соединение растворяли в метаноле (12 мл, 0,30 моль) и этилендиамина (0,2 мл, 0,003 моль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя смесью вода:градиент ACN, забуференной гидроксидом аммония (pH=10), получая 3-(5-бромпиридин-3-ил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил в виде аморфного белого порошка (118 мг, 71,36%). ЖХ/Масс-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).

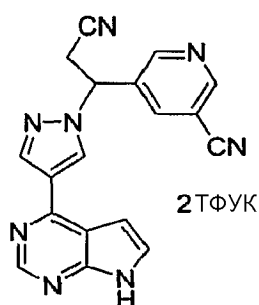
**Пример 430: 3-[4-(7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пентан-1,5-диол**



С использованием способа, аналогичного описанному в примере 61 для удаления защитной группы SEM, но используя 3-[4-

(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентан-1,5-диол из примера 428, указанное в заголовке соединение получали в виде белого аморфного твердого вещества, (25 мг, 70%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,65 (с, 1Н), 8,6 (с, 1Н), 8,25 (с, 1Н), 7,6 (д, 1Н), 6,0 (д, 1Н), 4,6 (м, 1Н), 3,3 (м, 2Н), 3,2 (м, 2Н), 2,1 (м, 2Н), 1,9, (м, 2Н). Масс-спектр (ES): 288 (M+1).

**Пример 431: Бис(трифторацетат) 5-(2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил)никотинитрила**



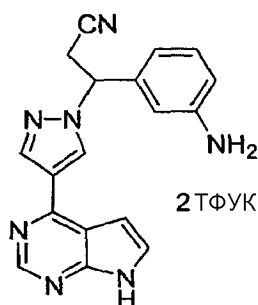
Суспензию 3-(5-бромпиридин-3-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила (0,050 г, 0,00013 моль) (из примера 429), ДМФ (2,0 мл, 0,026 моль) и цианида цинка (0,1 г, 0,001 моль) дегазировали, продувая ток азота. Затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,07 г, 0,00006 моль) и полученную суспензию опять дегазировали азотом. Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали при 170°C в течение 15 минут в микроволновой печи (Personal Chemistry). Реакционную смесь оставляли охлаждаться и твердые вещества отфильтровывали. Объединенные ДМФ-фракции концентрировали в вакууме. Остаток растирали со смесью этилацетат-гексаны в соотношении 2:8, затем с диэтиловым эфиром для удаления побочных продуктов. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя смесью вода:градиент ацетонитрила, содержащей 0,2% ТФУК, получая рацемическое указанное в заголовке соединение (43 мг, 59,65%). ЖХ/Масс-спектр (M+1)<sup>+</sup>: 341.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,60 (ушир.с, 1Н), 9,10 (с, 1Н), 8,90 (с, 1Н), 8,80 (с, 1Н), 8,50 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,10 (с, 1Н), 6,30 (м, 1Н), 3,90

(м, 1H), 3,70 (м, 1H).

**Пример 431R и Пример 431S**

Энантиомеры R-5-(2-циано-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил)никотинитрил и S-5-(2-циано-1-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил)никотинитрил разделяли методом ВЭЖХ на хиральной колонке.

**Пример 467: Бис(трифторацетат)-3-(3-аминофенил)-3-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила**



Стадия 1: 3-(3-Нитрофенил)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил

К 4-(1H-пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло [2,3-d] пиримидину (0,500 г, 0,00158 моль) в 8,0 мл сухого ACN добавляли ДБУ (0,24 мл, 0,0016 моль) с последующим добавлением (2Z)-3-(3-нитрофенил)акрилонитрила (0,36 г, 0,0021 моль) в 2,0 мл ACN. Реакционную смесь нагревали при 67°C в течение 18 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и распределяли между разбавленной соляной кислотой и этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием смеси этилацетат-гексаны в соотношении 6:4, получая 3-(3-нитрофенил)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил в виде темно-оранжевого масла, (688 мг, 88,65%). ЖХ/Масс-спектр (M+1)<sup>+</sup>: 490.

Стадия 2. 3-(3-Аминофенил)-3-(4-7-[2-(триметилсилил)этокси]-7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-

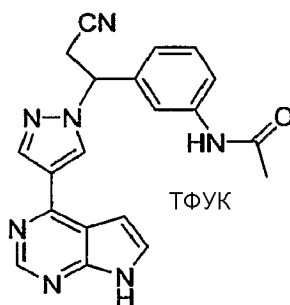
пирразол-1-ил) пропаннитрил

3-(3-Нитрофенил)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксидиметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пирразол-1-ил]пропаннитрил (0,630 г, 0,00129 моль) растворяли в этаноле (65 мл, 1,1 моль), дегазированном азотом, и затем добавляли палладий (0,55 г, 0,0052 моль) (10% на угле). Реакционную смесь опять продували азотом, и затем загружали во встряхивающий аппарат Парра при давлении 50 фт/кв.дюйм водорода на 60 минут. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали, получая 3-(3-аминофенил)-3-(4-7-[2-(триметилсилил)этоксидиметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пирразол-1-ил)пропаннитрил в виде бесцветного масла (550 мг, 95,92%), ЖХ/Масс-спектр (M+1)<sup>+</sup>: =460.

Стадия 3. Бис (трифторацетат) 3-(3-аминофенил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пирразол-1-ил]пропаннитрила

С использованием способа, аналогичного приведенному в примере 61 для удаления защитной группы SEM, указанное в заголовке соединение получали в виде аморфного белого твердого вещества. ЖХ/Масс-спектр (M+1)<sup>+</sup>: = 329; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,61 (ушир., 1H), 9,00 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,18 (м, 1H), 6,85 (м, 2H), 6,02 (м, 1H), 3,78 (м, 1H), 3,60 (м, 1H).

**Пример 468: Трифторацетат N-(3-(2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пирразол-1-ил]этил)фенил)ацетамида**



Стадия 1. N-(3-(2-циано-1-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксидиметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пирразол-1-ил]этил)фенил)ацетамид

К 3-(3-аминофенил)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксидиметил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пирразол-1-ил]пропаннитрилу

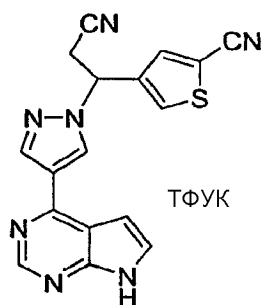


(0,070 г, 0,00015 моль) (из примера 467) в сухом ДХМ (1,0 мл, 0,016 моль) добавляли ТЕА (0,042 мл, 0,00030 моль). Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли ацетилхлорид (0,016 мл, 0,00023 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая N-(3-2-циано-1-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этилфенил)ацетамид в виде бесцветного масла, (65 мг, 85,08%), ЖХ/Масс-спектр (M+1)<sup>+</sup>: = 502.

Стадия 2. Трифторацетат N-(3-2-Циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этилфенил)ацетамида

С использованием способа, аналогичного приведенному в примере 61 для удаления защитной группы SEM, указанное в заголовке соединение получали в виде белого аморфного твердого вещества (40 мг, 68,9%), ЖХ/Масс-спектр (M+1)<sup>+</sup>: = 372, <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 2,61 (ушир., 1H), 9,05 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,10 (м, 2H), 6,05 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 1,98 (с, 3H).

**Пример 470: Трифторацетат 4-(2-Циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил)тиофен-2-карбонитрила**



Стадия 1. 4-Бром-2-(диэтоксиметил)тиофен

Смесь 4-бромтиофен-2-карбальдегид (1,2 г, 0,0063 моль) в этаноле (10 мл, 0,2 моль) обрабатывали хлоридом аммония (0,42 г, 0,0078 моль) и этилортоформиатом (1,2 г, 0,0078 моль). Смесь

перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая 4-бром-2-(диэтоксиметил)тиофен в виде масла (1,3 г, 81%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,22 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 3,63 (кв., 4H) 1,24 (т, 6H).

#### Стадия 2. 5-(Диэтоксиметил)тиофен-3-карбальдегид

Раствор 4-бром-2-(диэтоксиметил)тиофена (500 мг, 0,002 моль) в простом эфире (5 мл, 0,05 моль) охлаждали до -78°C. К этому раствору добавляли по каплям 2,5M раствор н-бутиллития в гексане (0,83 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли ДМФ (0,4 г, 0,006 моль) при -78°C и смесь перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, получая 5-(диэтоксиметил)тиофен-3-карбальдегид в виде масла (170 мг, 42,0%). По данным  $^1\text{H}$  ЯМР образуются два различных региоизомера альдегида и их не разделяли; (примечание: химические сдвиги в спектре ЯМР представлены только для основного изомера)  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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).

#### Стадия 3. (2E)-3-[5-(Диэтоксиметил)-3-тиенил]акрилонитрил

К раствору диэтилцианометилфосфоната (100 мг, 0,0008 моль) в ТГФ (2 мл, 0,02 моль), охлажденному до 0°C, добавляли по каплям 1,0M трет-бутоксид калия в ТГФ (0,8 мл). Баню убирали и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям раствор 5-(диэтоксиметил)тиофен-3-карбальдегида (170 мг, 0,00079 моль) в ТГФ (2 мл, 0,02 моль). Реакционную смесь

перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетат:гексан, 1:5, получая (2E)-3-[5-(диэтоксиметил)-3-тиенил]акрилонитрил в виде масла (160 мг, 84,9%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,4-7,0 (м, 3H), 5,65 (м, 1H), 4,2 (м, 1H), 3,65 (м, 4H), 1,25 (м, 6H).

Стадия 4. 3-[5-(Диэтоксиметил)-3-тиенил]-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил  
 К раствору 4-(1H-пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (200 мг, 0,0007 моль) в ACN (2 мл, 0,04 моль) добавляли (2E)-3-[5-(диэтоксиметил)-3-тиенил]акрилонитрил (160 мг, 0,00067 моль) (смесь региоизомеров) и ДБУ (80 мкл, 0,0005 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем добавляли воду и продукт экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 50% EtOAc/гексан), получая 3-[5-(диэтоксиметил)-3-тиенил]-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил (160 мг, 43%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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); Масс-спектр (ES): 553 (M+1).

Стадия 5. 3-(5-Формил-3-тиенил)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил

Раствор 3-[5-(диэтоксиметил)-3-тиенил]-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-

1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила (70 мг, 0,0001 моль) в ТГФ (1 мл, 0,01 моль) обрабатывали 1М HCl в воде (400 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Добавляли воду и продукт экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая 3-(5-формил-3-тиенил)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил в виде полутвердого остатка (60 мг, 98%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, 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); Масс-спектр (ES): 479 (M+1).

Стадия 6: 5-[(E)-(Гидроксиимино)метил]-3-тиенил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил

Раствор 3-(5-формил-3-тиенил)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила (65 мг, 0,00014 моль) в метаноле (2 мл, 0,05 моль) обрабатывали гидрохлоридом гидроксиламина (11 мг, 0,00016 моль) и бикарбонатом калия (23 мг, 0,00023 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавляли воду и продукт экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая 3-5-[(E)-(гидроксиимино)метил]-3-тиенил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил в виде полутвердого масла (60 мг, 89,5%). (Неочищенный продукт содержал оба изомера оксима и также оба региоизомера тиофена). Масс-спектр (ES): 494 (M+1).

Стадия 7: 4-(2-Циано-1-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил)тиофен-2-карбонитрил

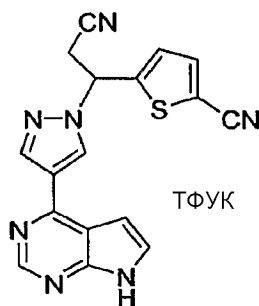
К смеси 3-5-[(E)-(гидроксиимино)метил]-3-тиенил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-

ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила (70 мг, 0,0001 моль) в пиридине (1 мл, 0,01 моль) добавляли метансульфонилхлорид (100 мкл, 0,001 моль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Добавляли воду и продукт экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали 0,1N HCl, насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая 4-(2-циано-1-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]-пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил)тиофен-2-карбонитрил в виде неочищенного продукта (30 мг, 44%). Масс-спектр (ES): 476 (M+1).

Стадия 8: Трифторацетат 4-(2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил)тиофен-2-карбонитрила

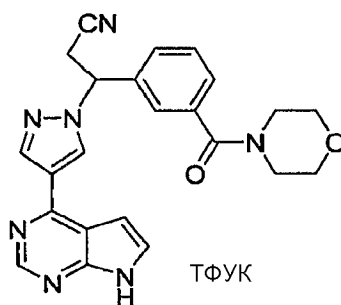
Смесь 4-(2-циано-1-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил)тиофен-2-карбонитрила (50 мг, 0,0001 моль) в ДХМ (2 мл, 0,03 моль) и ТФУК (1 мл, 0,01 моль) перемешивали в течение 1 часа. Исходное вещество израсходывалось, и образовывалось целевое метилгидрокси соединение. Смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУК. Неочищенное промежуточное соединение растворяли в метаноле (3 мл, 0,07 моль) и обрабатывали этилендиамином (1 мл, 0,01 моль). Смесь перемешивали в течение ночи и концентрировали в вакууме. Продукты очищали с помощью препаративной ВЭЖХ элюирование ACN: вода с 0,2% ТФУК, получая два региоизомера указанного в заголовке соединения в виде аморфного белого твердого вещества (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); Масс-спектр (ES): 346 (M+1).

**Пример 471: Трифторацетат 5-(2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил)тиофен-2-карбонитрила**



Выделенное в качестве второго региоизомера в примере 470, указанное в заголовке соединение выделяли в виде аморфного белого твердого вещества (4 мг, 8%).  $^1\text{H}$  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, 2 H); Масс-спектр (ES): 346 (M+1).

**Пример 472: Трифторацетат 3-[3-(морфолин-4-илкарбонил)фенил]-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила**



Стадия 1: 3-(2-циано-1-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил)бензойная кислота

К раствору метил 3-2-циано-1-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этилбензоата (50 мг, 0,0001 моль) (получен как в примере 61) в метаноле (2 мл, 0,05 моль) медленно добавляли гидроксид лития (1 мг, 0,0001 моль) в воде (1 мл, 0,06 моль). Добавляли воду и также некоторое количество 1N HCl добавляли до получения слабо кислого раствора. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая 3-(2-циано-1-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил)бензойную кислоту в виде неочищенного

остатка (35 мг, 72,0%). Масс-спектр (ES): 489 (M+1).

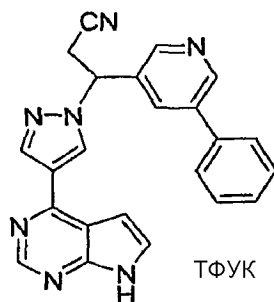
Стадия 2: 3-[3-(Морфолин-1-илкарбонил)фенил]-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил

К раствору 3-(2-циано-1-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил)бензойной кислоты (40 мг, 0,00008 моль) в ДМФ (1 мл, 0,01 моль) добавляли гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония (36 мг, 0,000095 моль) и DIPEA (30 мкл, 0,0002 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут и затем добавляли морфолин (10 мг, 0,00012 моль) и полученную смесь перемешивали в течение 3 часов. Добавляли воду и продукт экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали 1N HCl, насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая 3-[3-(морфолин-1-илкарбонил)фенил]-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил в виде неочищенного (40 мг, 88%) продукта. Масс-спектр (ES): 558 (M+1).

Стадия 3: Трифторацетат 3-[3-(морфолин-4-илкарбонил)фенил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила

С использованием способа, аналогичного приведенному в примере 61 для удаления защитной группы SEM, указанное в заголовке соединение выделяли в виде аморфного белого твердого вещества (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 (шир., 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); Масс-спектр (ES): 428 (M+1).

**Пример 482: Трифторацетат 3-(5-фенилпиридин-3-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила**



Стадия 1: 3-(5-Фенилпиридин-3-ил)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил

К раствору 3-(5-бромпиридин-3-ил)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила (из примера 429) (60 мг, 0,0001 моль) в 1,4-диоксане (2 мл, 0,02 моль) добавляли фенилбороновую кислоту (15 мг, 0,00012 моль) и бикарбонат натрия (30 мг, 0,0003 моль) в воде (0,5 мл, 0,03 моль). Полученную смесь дегазировали с использованием азота. Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (10 мг, 0,00001 моль) и опять барботировали азот через реакционную смесь. Реакционную смесь нагревали при 80°C на масляной бане в течение 1 часа. Добавляли воду и продукт экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая 3-(5-фенилпиридин-3-ил)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил (50 мг, 80%) в виде неочищенного продукта. Масс-спектр (ES): 522 (M+1).

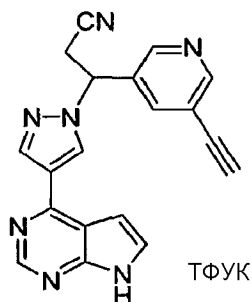
Стадия 2: Трифторацетат 3-(5-фенилпиридин-3-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила

С использованием способа, аналогичного приведенному в примере 61 для удаления защитной группы SEM, указанное в заголовке соединение выделяли в виде аморфного белого твердого вещества (20 мг, 40%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 9,15 (с, 1Н), 8,85 (с, 1Н), 8,80 (с, 1Н), 8,65 (с, 1Н), 8,45 (с, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 7,85 (ушир., 1Н), 7,67 (м, 2Н), 7,45 (м, 2Н), 7,43 (м, 1Н), 7,15 (с, 1Н), 6,25 (м, 1Н), 3,95 (дд, 1Н), 3,80 (дд, 1Н),



3,0 (м, 1H); Масс-спектр (ES): 392,1 (M+1).

**Пример 486:** Трифторацетат 3-(5-этинилпиридин-3-ил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила



Стадия 1: 3-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-5-[ (триметилсилил)этинил] пиридин-3-илпропаннитрил

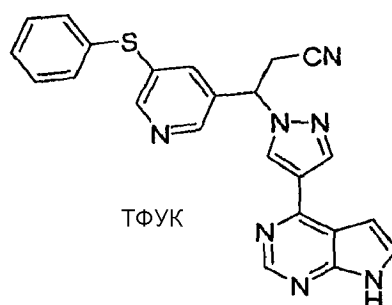
Раствор 3-(5-бромпиридин-3-ил)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила (из примера 429) (0,080 г, 0,00015 моль) в ТЕА (0,300 мл, 0,00215 моль) дегазировали азотом, и затем добавляли иодид меди(I) (0,005 г, 0,00003 моль), (триметилсилил)ацетилен и хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II). Реакционную смесь герметично закрывали в пробирке и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученный черный раствор распределяли между водой (10 мл) и этиловым эфиром. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме, получая 3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-5-[ (триметилсилил)этинил] пиридин-3-илпропаннитрил в виде желтого масла (60 мг, 72,6%), ЖХ/Масс-спектр (M+1)<sup>+</sup>:542).

Стадия 2: Трифторацетат 3-(5-этинилпиридин-3-ил)-3-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила

3-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-5-[ (триметилсилил)этинил] пиридин-3-илпропаннитрил (0,050 г, 0,000092 моль) растворяли в ДХМ (5,0 мл, 0,078 моль) и ТФУК (2,0 мл, 0,026 моль). Реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре, в течение 90 минут и концентрировали в вакууме. Сухой остаток, растворенный в метаноле, охлаждали на ледяной бане и добавляли раствор гидроксид калия (0,482 г, 0,00859 моль) в метаноле (10 мл, 0,2 моль). Реакционный раствор перемешивали в течение 30 минут, концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя смесью вода:градиент АСН с 0,2% ТФУК, получая указанное в заголовке соединение в виде белого аморфного твердого вещества (15 мг, 35,85%). ЖХ/Масс-спектр (M+)<sup>+</sup>:340, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 12,1 (ушир.с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,70 (м, 2H), 8,48 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 6,20 (м, 1H), 4,82 (с, 1H), 3,90 (м, 1H), 3,70 (м, 1H).

**Пример 488:** Трифторацетат 3-[5-(фенилтио)пиридин-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила



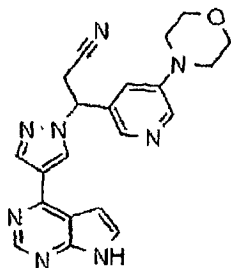
Стадия 1: 3-[5-(Фенилтио)пиридин-3-ил]-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил

К 3-(5-бромпиридин-3-ил)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрилу (0,130 г, 0,000248 моль) из примера 429, стадия 2 в сухом 1,4-диоксане (1,60 мл, 0,0205 моль) добавляли DIPEA (0,085 мл, 0,00049 моль). Раствор дегазировали азотом, с последующим добавлением (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) (0,007 г, 0,00001 моль), бис(дибензилиденацетон)палладия(0) (0,0036 г, 0,0000062 моль) и бензолтиола (0,025 мл, 0,00025 моль). Раствор опять продували азотом. Реакционную смесь в герметично закрытой пробирке нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 3

часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой (2×), насыщенным раствором соли (1×), сушили над сульфатом магния, фильтровали, и растворитель упаривали в вакууме. Неочищенный продукт растирали со смесью гексан-этилацетат 9:1, получая 3-[5-(фенилтио)пиридин-3-ил]-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил (110 мг, 80%). ЖХ/Масс-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 554,2.

Стадия 2: Трифторацетат 3-[5-(фенилтио)пиридин-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила 3-[5-(Фенилтио)пиридин-3-ил]-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил (0,110 г, 0,000199 моль) растворяли в ДХМ (5,0 мл, 0,078 моль) и ТФУК (2,0 мл, 0,026 моль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли в вакууме, и полученный остаток растворяли в метаноле (5,0 мл, 0,12 моль), и добавляли этилендиамин (0,1 мл, 0,002 моль). Эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме, и неочищенный продукт очищали с помощью ЖХ/Масс-спектрометрии (pH=2), получая указанное в заголовке соединение в виде аморфного твердого вещества (62 мг, 58,07%). <sup>1</sup>H 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). ЖХ/Масс-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 424,15.

**Пример 491: 3-(5-Морфолин-4-илпиридин-3-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил**



Стадия 1: 4-(5-Бромпиридин-3-ил)морфолин

К раствору [3,5-дибромпиридина (1000 мг, 0,004 моль) в

1,4-диоксане (8 мл, 0,1 моль) добавляли морфолин (400 мг, 0,004 моль) и трет-бутоксид натрия (400 мг, 0,004 моль). Через реакционную смесь барботировали азот. Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (200 мг, 0,0002 моль) и азот барботировали через смесь пару минут. Смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и затем распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорид натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный остаток. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC на силикагеле, элюирование смесью EtOAc:гексан в соотношении 1:1, получая 4-(5-бромпиридин-3-ил)морфолин в виде вязкого масла (400 мг, 40%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,2 (с, 1H), 8,1 (с, 1H), 7,2 (с, 1H), 3,8 (м, 4H), 3,2 (м, 4H).

Стадия 2: 5-Морфолин-4-илникотинальдегид

Раствор 4-(5-бромпиридин-3-ил)морфолина (100 мг, 0,0004 моль) в простом эфире (2 мл, 0,02 моль), охлажденный до -78°C, обрабатывали 2,5М раствором н-бутиллития в гексане (0,2 мл) и перемешивали в течение 1 часа. К этой смеси добавляли по каплям ДМФ (0,5 мл, 0,006 моль). Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая 5-морфолин-4-илникотинальдегид (70 мг, 90%) в виде неочищенного продукта.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 10,1 (с, 1H), 8,0 (с, 2H), 7,6 (с, 1H), 3,8 (м, 4H), 3,2 (м, 4H).

Стадия 3: (2E)-3-(5-Морфолин-4-илпиридин-3-ил) акрилонитрил

К раствору диэтилцианометилфосфоната (70 мг, 0,0004 моль) в ТГФ (2 мл, 0,02 моль), охлажденному до 0°C, добавляли по каплям 1,0М раствор трет-бутоксид калия в ТГФ (0,50 мл). Охлаждающую баню убирали и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям раствор 5-морфолин-4-илникотинальдегида (70 мг, 0,0004 моль) в ТГФ (2 мл, 0,02 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре

в течение 4 часов, гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая (2E)-3-(5-морфолин-4-илпиридин-3-ил)акрилонитрил (75 мг, 100%) в виде смеси изомеров; ЖХ/Масс-спектр: 216 (M+1).

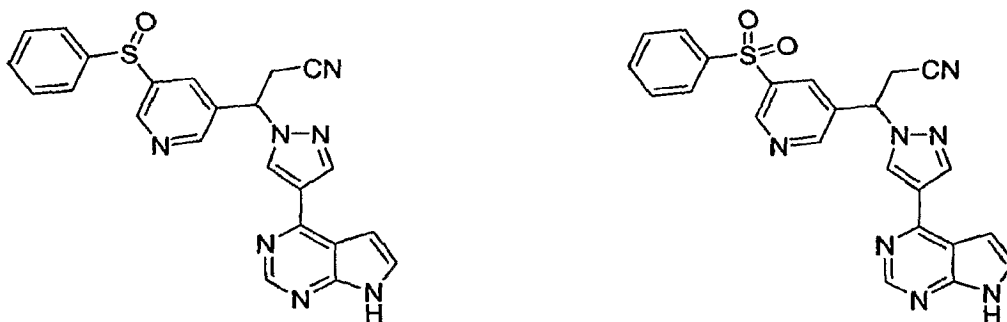
Стадия 4: 3-(5-Морфолин-4-илпиридин-3-ил)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]-пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил  
 К раствору 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (120 мг, 0,00038 моль) в ACN (10 мл, 0,2 моль) и (2E)-3-(5-морфолин-4-илпиридин-3-ил)акрилонитрила (70 мг, 0,0003 моль) (смесь изомеров) добавляли ДБУ (50 мкл, 0,0003 моль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь распределяли между водой и этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая 3-(5-морфолин-4-илпиридин-3-ил)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил (200 мг, 100%) в виде неочищенного продукта; ЖХ/Масс-спектр = 531 (M+1).

Стадия 5: 3-(5-Морфолин-4-илпиридин-3-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил

Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному в примере 61 для удаления защитной группы SEM и выделяли в виде аморфного белого твердого вещества (18 мг, 50%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8,8 (с, 1H), 8,6 (с, 1H), 8,4 (с, 1H), 8,2 (с, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,6 (д, 1H), 7,4 (м, 1H), 6,9 (д, 1H), 6 (м, 1H), 3,8 (дд, 1H), 3,7 (м, 4H), 3,6 (дд, 1H), 3,1 (м, 4H); ЖХ/Масс-спектр: 401 (M+1).

**Пример 496:** 3-[5-(Фенилсульфинил)пиридин-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил, и

**Пример 497:** 3-[5-(Фенилсульфонил)пиридин-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил

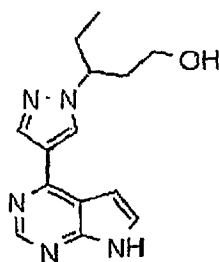


К раствору трифторацетата 3-[5-(фенилтио)пиридин-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила (0,050 г, 0,000093 моль) из примера 488, стадия 2, в ТГФ (1,0 мл, 0,012 моль) добавляли МСРВА (0,022 г, 0,00013 моль) (0,031 г 77%-ного раствора в воде) на водно-ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Неочищенные продукты очищали с помощью ЖХ/Масс-спектрометрии (рН=10). Собирали два пика:

# 1 - получая 3-[5-(фенилсульфинил)пиридин-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил (8 мг, 19,57%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 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). ЖХ/Масс-спектр: (M+H) $^+$ : m/z = 440,0

# 2 - получая 3-[5-(фенилсульфонил)пиридин-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил (21 мг, 50%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 12,1 (с), 9,10 (с), 8,86 (м), 8,61 (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). ЖХ/Масс-спектр: (M+H) $^+$ : m/z = 456,0

**Пример 498:** 3-[4-(7Н-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентан-1-ол



Стадия 1: 3-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентаналь

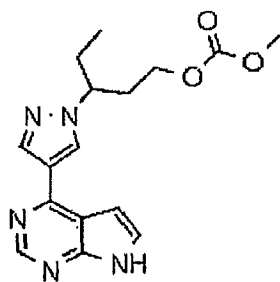
К раствору 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (100 мг, 0,0003 моль) в АСН (2 мл, 0,04 моль) и ДБУ (50 мкл, 0,0003 моль) добавляли по каплям (2Е)-пент-2-еналь ( $4,0 \times 10^{-1}$  мг, 0,00048 моль) в 1 мл АСН. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, и затем добавляли воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт в виде гидрата. ЖХ/Масс-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: m/z = 400.

Стадия 2: 3-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентан-1-ол

Смесь [3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентаналь (50 мг, 0,0001 моль) в метаноле (2 мл, 0,05 моль) обрабатывали тетрагидроборатом натрия (8 мг, 0,0002 моль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и затем добавляли воду и продукт экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая целевой продукт в виде масла. ЖХ/Масс-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: m/z = 402.

Стадия 3: С использованием способа, аналогичного описанному в примере 61 для удаления защитной группы SEM, указанное в заголовке соединение выделяли в виде аморфного белого твердого вещества (6 мг, 20%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,65 (д, 1Н), 8,60 (д, 1Н), 7,55 (с, 1Н), 6,95 (с, 1Н), 4,50 (ушир., 1Н), 4,4 (м, 1Н), 3,4 (м, 1Н), 3,2 (м, 1Н), 2,1 (м, 1Н), 1,8-2,0 (м, 3Н), 0,7 (т, 3Н); ЖХ/Масс-спектр (М+Н)<sup>+</sup>: m/z = 272.

**Пример 499: Метил 3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентилкарбонат**



Стадия 1: Метил 3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] пентилкарбонат

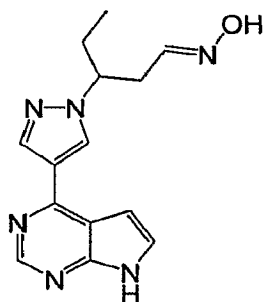
К раствору [3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] пентан-1-ола (50 мг, 0,0001 моль) из примера 498, стадия 2 в пиридине (1 мл, 0,01 моль) добавляли метилхлорформиат (30 мкл, 0,0003 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, добавляли воду и продукт экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали 1N HCl, насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая метил 3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] пентилкарбонат в виде полутвердого остатка (30 мг, 50%). ЖХ/Масс-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 460.

Стадия 2:

Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному в примере 61 для удаления защитной группы SEM и выделяли в виде аморфного белого твердого вещества (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); ЖХ/Масс-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 330.

**Пример 500 (а): (1E)-3-[4-(7Н-Пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] пентаналь оксим**





Стадия 1: (1E)-3-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентаналь оксим

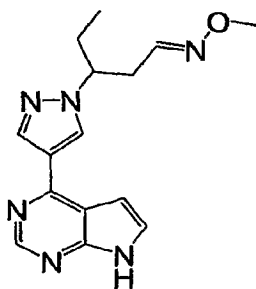
К раствору 3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентанала (60 мг, 0,0002 моль) из примера 498, стадия 2 в метаноле (2 мл, 0,05 моль) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (16 мг, 0,00022 моль) и бикарбонат калия (22 мг, 0,00022 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, добавляли воду и продукт экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая (1E)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентаналь оксим в виде полутвердого остатка (50 мг, 80%). ЖХ/Масс-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 415.

Стадия 2:

С использованием способа, аналогичного описанному в примере 61 для удаления защитной группы SEM, указанное в заголовке соединение выделяли в виде аморфного белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 12,0 (ушир., 1H), 8,6 (м, 2H), 8,2 (м, 1H), 7,5 (д, 1H), 7,1 и 6,5 (т, 1H), 4,6 (м, 1H), 4,4 (м, 1H), 2,6-2,8 (м, 2H), 1,8 (м, 2H), 0,65 (т, 3H); ЖХ/Масс-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 285.

**Пример 501 (а): (1E)-3-[4-(7Н-Пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-ил]пентаналь О-метилоксим, и**

**Пример 502 (а): (1Z)-3-[4-(7Н-Пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентаналь О-метилоксим**



Стадия 1: (1E)-3-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этоксид]метил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентаналь О-метилоксим и

(1Z)-3-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этоксид]метил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентаналь О-метилоксим

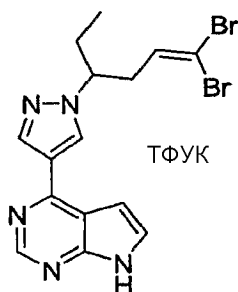
К раствору 3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентанала (70 мг, 0,0002 моль) в метаноле (2 мл, 0,05 моль) добавляли гидрохлорид метоксиламина (19 мг, 0,00022 моль) и бикарбонат калия (22 мг, 0,00022 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, добавляли воду и продукт экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая 3-[4-(7-[2-(триметилсилил)-этоксид]метил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пентаналь О-метилоксим в виде смеси изомеров (70 мг, 90%) как неочищенный продукт. ЖХ/Масс-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 429.

Стадия 2:

Указанное в заголовке соединение получали с использованием способа, аналогичного описанному в примере 61 для удаления защитной группы SEM и выделяли в виде аморфного белого твердого вещества (4 мг, 25%). Изомер 1, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,7 (с, 2H), 8,3 (с, 1H), 7,6 (с, 1H), 7,3 (т, 1H), 7,0 (с, 1H), 4,6 (м, 1H), 3,3 (с, 3H), 2,8 (м, 2H), 1,9 (м, 2H), 0,8 (т, 3H); ЖХ/Масс-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 299; Изомер 2 (3 мг, 22%), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,7 (с, 2H), 8,3 (с, 1H), 7,6 (с, 1H), 7,0 (с, 1H), 6,7 (т, 1H), 4,5 (м, 1H), 3,3 (с, 3H), 2,8-3,0 (м,

2H), 1,9 (м, 2H), 0,8 (т, 3H); ЖХ/Масс-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 299.

**Пример 503: Трифторацетат 4-[1-(4,4-дибром-1-этилбут-3-ен-1-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин**



Стадия 1: 4-[1-(4,4-Дибром-1-этилбут-3-ен-1-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин

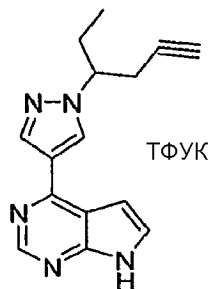
К раствору 3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пентанала (300 мг, 0,0008 моль) в ДХМ (4 мл, 0,06 моль), охлажденному до 0°C, добавляли трифенилфосфин (800 мг, 0,003 моль) и четырехбромистый углерод (500 мг, 0,002 моль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут, добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ЖХ-Масс-спектрометрии (АСN, вода NH<sub>4</sub>OH), получая 4-[1-(4,4-дибром-1-этилбут-3-ен-1-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин в виде аморфного твердого вещества (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). ЖХ/Масс-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 556

Стадия 2:

С использованием способа, аналогичного описанному в примере 61 для удаления защитной группы SEM, указанное в заголовке соединение выделяли в виде аморфного белого твердого

вещества (8 мг, 40%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО):  $\delta$  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); ЖХ/Масс-спектр  $(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 426$

**Пример 506: Трифторацетат 4-[1-(1-этилбут-3-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина**



Стадия 1: 4-[1-(1-Этилбут-3-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[2-(триметилсилил)этоксигметил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин

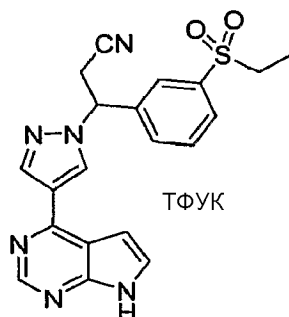
Раствор 4-[1-(4,4-дибром-1-этилбут-3-ен-1-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[2-(триметилсилил)этоксигметил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (20 мг, 0,00004 моль) (из примера 503, стадия 1) в ТГФ (1 мл, 0,01 моль) при  $-78^\circ\text{C}$  обрабатывали 2,5М раствором н-бутиллития в гексане (0,032 мл). Смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 часа и затем при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (1 мл, 0,06 моль) и 1N HCl. Реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом. Органический экстракт промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая 4-[1-(1-этилбут-3-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[2-(триметилсилил)этоксигметил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин в виде полутвердого вещества (12 мг, 80%). ЖХ/Масс-спектр  $(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 396$ .

Стадия 2:

С использованием способа, аналогичного описанному в примере 61 для удаления защитной группы SEM, указанное в заголовке соединение выделяли в виде аморфного белого твердого вещества (4 мг, 30%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО):  $\delta$  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); ЖХ/Масс-спектр

(M+H)<sup>+</sup>: m/z = 266

**Пример 516: (R)-3-[3-(Этилсульфонил)фенил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил и (S)-3-[3-(Этилсульфонил)фенил]-3-Н-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил**



Стадия 1: 1-Бром-3-(этилтио)бензол

Иодэтан (0,46 мл, 0,0058 моль) добавляли к суспензии 3-бромтиофенола (0,50 мл, 0,0048 моль), АСН (7,11 мл, 0,136 моль) и карбоната калия (2,0 г, 0,014 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, разбавляли этилацетатом и фильтровали для удаления твердых веществ. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, получая 1-бром-3-(этилтио)бензол в виде бесцветного масла 1,0 г. 100%.

Стадия 2: 1-Бром-3-(этилсульфонил)бензол

МСРВА (2,37 г, 10,6 ммоль) добавляли к раствору 1-бром-3-(этилтио)бензола (1,00 г, 4,80 ммоль) в ДХМ (10 мл, 156 ммоль), охлажденному до 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и затем разбавляли водой и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические слои сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с использованием смеси гексан:градиент этилацетата, получая 1-бром-3-(этилсульфонил)бензол в виде бесцветного масла 1,1 г 92%, <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,09 (м, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,78 (д, 1H) 7,45 (т, 1H), 3,14 (кв., 2H), 1,25 (т, 3H).

Стадия 3: (2E и Z)-3-[3-(Этилсульфонил)фенил]акрилонитрил

1-Бром-3-(этилсульфонил)бензол (1,3 г, 0,0052 моль) растворяли в ДМФ (15,0 мл, 0,194 моль) и добавляли 2-пропеннитрил (0,68 мл, 0,010 моль), ТЕА (1,4 мл, 0,010 моль) и

трифенилфосфин (0,23 г, 0,00089 моль). Полученный раствор дегазировали азотом, и добавляли ацетат палладия (0,07 г, 0,0003 моль). Реакционную смесь опять дегазировали азотом и затем нагревали при 110°C в герметично закрытой пробирке в течение 8 часов. Реакция завершалась по данным ВЭЖХ, и затем ее оставляли охлаждаться до комнатной температуры и затем распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором соли, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Продукт очищали FCC на силикагеле, элюируя гексаном с градиентом этилацетата, получая (2E и Z)-3-[3-(этилсульфонил)фенил]акрилонитрил в виде янтарного масла (1,1 г, 92%). ЖХ/Масс-спектр (M+N)<sup>+</sup>: m/z = 222.

Стадия 4: 3-[3-(Этилсульфонил)фенил]-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил

(2E и Z)-3-[3-(этилсульфонил)фенил]акрилонитрил (1,0 г, 0,0045 моль) объединяли с 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидином (1,3 г, 0,0041 моль) и ДБУ (0,61 мл, 0,0041 моль) в АСН (10,0 мл, 0,191 моль) в атмосфере азота при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь распределяли между этилацетатом и водой, и добавляли 0,1N HCl для доведения до pH 7. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором соли, сушили над сульфатом магния и концентрировали, получая неочищенное масло. Продукт очищали с помощью FCC на силикагеле, элюируя смесью гексан:градиент этилацетата, получая 3-[3-(этилсульфонил)фенил]-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил в виде масла (1,5 г, 68%). ЖХ/Масс-спектр (M+N)<sup>+</sup>: m/z = 537. Масло представляло собой рацемат, который разделяли методом хиральной колоночной хроматографии (Chiracel OD-H, элюирование смесью этанол:метанол:гексан 30:30:40, Rt 13,2 и 17,1 минут), получая два энантиомера, каждый в виде стеклообразного вещества (0,51 г). ЖХ/Масс-спектр (M+N)<sup>+</sup>: m/z = 537, <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц,

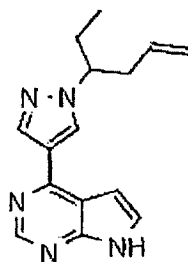
$\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,89 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,35 (8,1H), 8,09 (с, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,71 (т, 1H), 7,45 (д, 1H), 6,83 (д, 1H), 5,85 (т, 1H), 5,75 (с, 2H), 3,78–3,42 (м, 4H), 3,18 (м, 2H), 1,35 (т, 3H), 0,97 (т, 2H), 0,05 (с, 9H).

Стадия 5:

С использованием способа, аналогичного описанному в примере 61 для удаления защитной группы SEM, получали указанное в заголовке соединение, получая изомер #1 в виде аморфного белого твердого вещества (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); Масс-спектр (ES)  $(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 407$ .

С использованием способа, аналогичного описанному в примере 61 для удаления защитной группы SEM, получали указанное в заголовке соединение, получая изомер #2 в виде аморфного белого твердого вещества (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); Масс-спектр (ES)  $(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 407$ .

**Пример 526: 4-[1-(1-Этилбут-3-ен-1-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин**



Стадия 1: 4-[1-(1-Этилбут-3-ен-1-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин

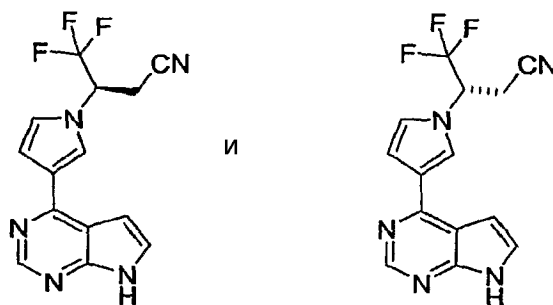
К охлажденному льдом раствору бромида метилтрифенилфосфония (100 мг, 0,0004 моль) в ТГФ (2 мл, 0,02 моль) добавляли 0,5М раствор бис(триметилсилил)амида калия в толуоле (0,8 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C на ледяной бане, и затем охлаждали до -78°C и обрабатывали 3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пентаналем (80 мг, 0,0002

моль) (из примера 498). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  и постепенно нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, получая 4-[1-(1-этилбут-3-ен-1-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин 150 мг в виде неочищенного продукта. ЖХ/Масс-спектр = 398 (M+1).

Стадия 2: 4-[1-(1-Этилбут-3-ен-1-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин

С использованием способа, аналогичного описанному в примере 61 для удаления защитной группы SEM, указанное в заголовке соединение выделяли в виде аморфного белого твердого вещества (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); ЖХ/Масс-спектр: 268 (M+1).

**Пример 500: (3R)- и (3S)-4,4,4-Трифтор-3-[3-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиррол-1-ил]бутаннитрил**



Стадия 1. 4-Хлор-7-(диэтоксиметил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин

Смесь 4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин (2,00 г, 0,0130 моль) и этилортоформиата (25 мл, 0,15 моль) нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 2 часов. Растворитель упаривали, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюирование смесью этилацетат/гексаны), получая целевой 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, 1Н), 6,65 (д, 1Н), 3,77-3,67 (м, 2Н), 3,58-3,49 (м, 2Н), 1,23 (т, 3Н), 1,23 (т, 3Н).

Стадия 2. 7-(Диэтоксиметил)-4-(1Н-пиррол-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин

К дегазированному раствору 4-хлор-7-(диэтоксиметил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (1,13 г, 0,00442 моль) и 1-(триизопропилсилил)-3-бороновой кислоты (1,00 г, 0,00374 моль) и карбоната натрия (0,396 г, 0,00374 моль) в 1,2-диметоксиэтаноле (15 мл) и воде (3 мл) добавляли тетраакис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,22 г, 0,00019 моль). Эту смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов, и затем нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 4 часов. Смесь затем охлаждали, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (элюирование смесью этилацетат/гексаны), получая остаток в виде масла. К остатку добавляли АСН, и продукт, который выпадал в осадок, отфильтровывали и промывали небольшим количеством АСН (165 мг, 13%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_6$ -ДМСО):  $\delta$  11,44 (ушир.с, 1Н), 8,66 (с, 1Н), 7,80-7,78 (м, 1Н), 7,58 (д, 1Н), 7,03 (д, 1Н), 6,94 (дд, 1Н), 6,90 (дд, 1Н), 6,75 (с, 1Н), 3,74-3,65 (м, 2Н), 3,59-3,50 (м, 2Н), 1,15 (т, 6Н); Масс-спектр(ES):  $\text{M}+\text{H} = 287$ .

Стадия 3.

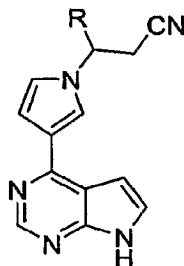
К раствору 7-(диэтоксиметил)-4-(1Н-пиррол-3-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (0,125 г, 0,436 ммоль) и 4,4,4-трифторбут-2-еннитрила (0,0476 мл, 0,480 ммоль) в АСН (1 мл) добавляли ДБУ (0,0653 мл, 0,436 ммоль). Добавляли ТФУК (0,5 мл) и смесь перемешивали в течение 1 часа. ТФУК и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ/масс-спектрометрии (колонока С-18, элюирование градиентом смеси  $\text{H}_2\text{O}/\text{CAN}$ , содержащей 0,15%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), получая продукт (102 мг, 76%). При желании, энантиомеры разделяли, получая по существу в чистом виде, с помощью хиральной ВЭЖХ (AD-H, 20% EtOH/Гексан).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{D}_6$ -ДМСО):  $\delta$  12,05 (ушир.с, 1Н), 8,65 (с, 1Н), 8,04 (с, 1Н), 7,56 (дд, 1Н), 7,21 (т, 1Н), 7,02 (дд, 1Н),

6,93 (дд, 1H), 5,89-5,74 (м, 1H), 3,95 (дд, 1H), 3,66 (дд, 1H);  
 Масс-спектр (ES): M+H = 306.

Аналог в таблице 12 был получен в рацемической форме в соответствии с тем же способом с использованием другого сопряженного акцептора и за исключением того, что при сопряженном присоединении на стадии 3 реакцию проводили при 40°C в течение 3 дней.

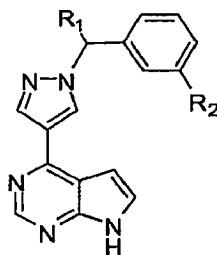
Таблица 12



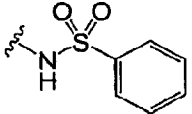
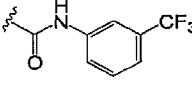
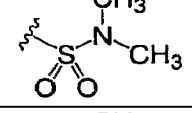
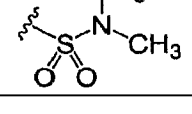
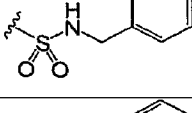
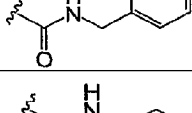
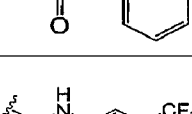
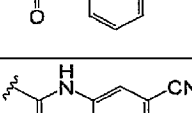
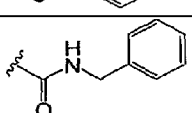
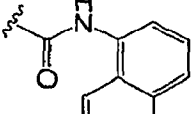
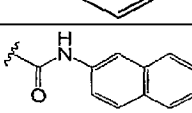
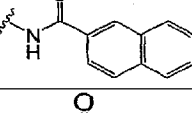
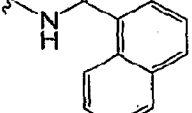

Пример №	Название	R	Масс-спектр (M+H)	Способ получения и хирального разделения
501	3-[3-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-1H-пиррол-1-ил]бутаннитрил	CH <sub>3</sub>	252	Пример 500, энантиомеры не разделяли

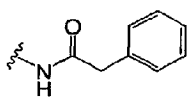
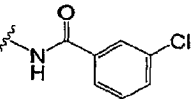
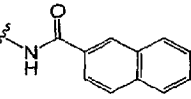
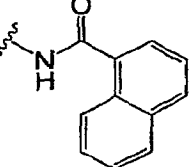
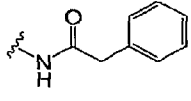
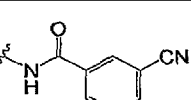
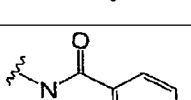
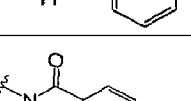
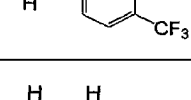
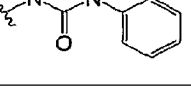
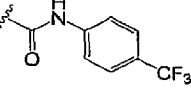
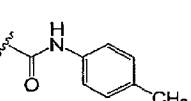
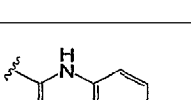
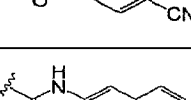
Следующие соединения в таблице 13 были получены, как указано в колонке, помеченной «Способ получения» и подробности некоторых иллюстративных синтетических методов приведены в соответствии с таблицей 13.

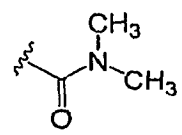
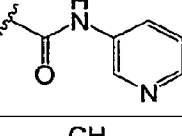
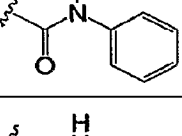
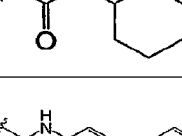
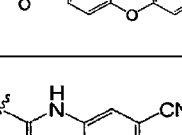
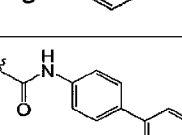
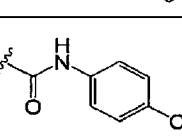
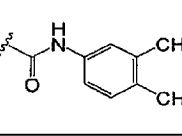
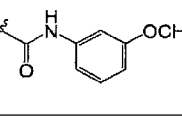
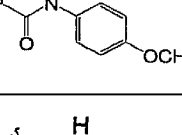
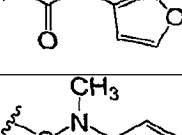
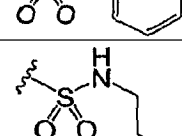


Таблица 13

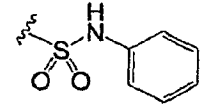
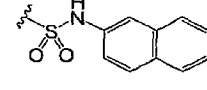
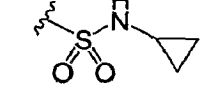
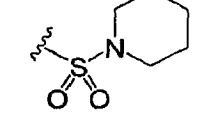
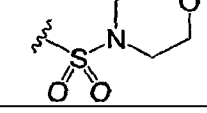
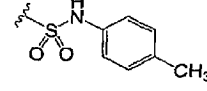
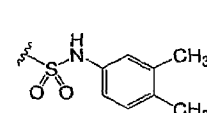
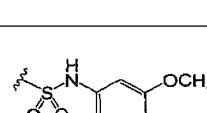
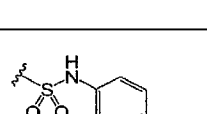
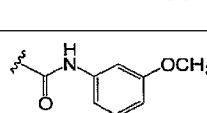
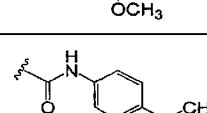
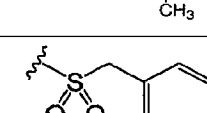
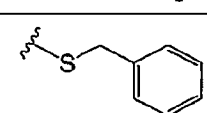
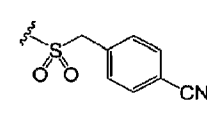
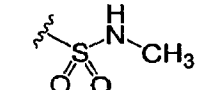


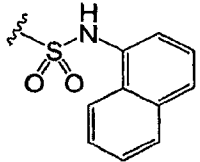
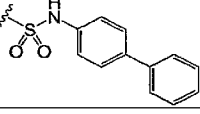
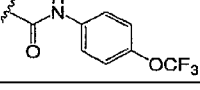
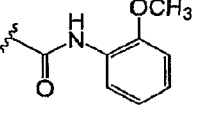
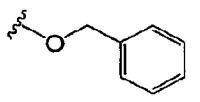
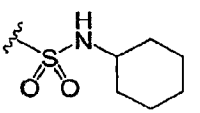
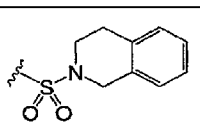
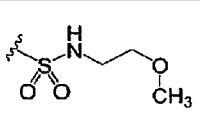
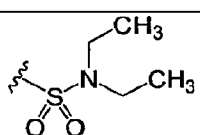
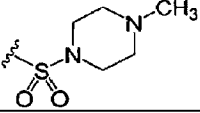
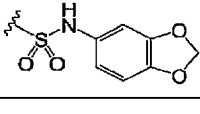
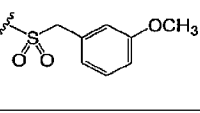
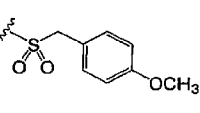
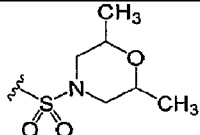
Пример №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	M+1	Название	Способ получения
601	CH <sub>2</sub> CN		502	N-(3-{2-циано-1-[4-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]-1H-пиррол-1-ил]этил}фенил)-3-(трифторметил)бензамид	Пример 468
602	H		463	N-(3-{4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиррол-1-ил}метил}фенил)-3-(трифторметил)бензамид	Пример 468
603 ее №1	CH <sub>2</sub> CN	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	393	3-[3-(метилсульфонил)фенил]-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиррол-1-ил]пропаннитрил	Пример 516

603 ee №2	CH <sub>2</sub> CN	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	393	3-[3-(метилсульфонил)фенил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Пример 516
604	H		431	N-(3-{[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]метил}фенил)-бензолсульфонамид	Пример 469
605	H		463	3-{[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]метил}-N-3-(трифторметил)фенил)бензамид	Пример 472
606 ee №1	CH <sub>2</sub> CN		422	3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}-N,N-диметилбензолсульфонамид	Пример 649
606 ee №2	CH <sub>2</sub> CN		422	3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}-N,N-диметилбензолсульфонамид	Пример 649
607	CH <sub>2</sub> CN		484	трифторацетатная соль N-бензил-3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}бензолсульфонамида	Пример 649
608	CH <sub>2</sub> CN		448	N-бензил-3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}бензамид	Пример 472
609	CH <sub>2</sub> CN		434	трифторацетатная соль 3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}-N-фенилбензамида	Пример 472
610	CH <sub>2</sub> CN		502	трифторацетатная соль 3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида	Пример 472
611	H		420	N-(3-цианофенил)-3-{[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]метил}бензамид	Пример 472
612	H		409	N-бензил-3-{[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]метил}бензамид	Пример 472
613	H		445	N-1-нафтил-3-{[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]метил}бензамид	Пример 472
614	H		445	N-2-нафтил-3-{[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]метил}бензамид	Пример 472
615	H		445	трифторацетатная соль N-(3-{[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]метил}фенил)-2-нафтамида	Пример 468
616	H		445	трифторацетатная соль N-(3-{[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]метил}фенил)-1-нафтамида	Пример 468

617	H		409	трифторацетатная соль N-(3-((4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)фенил)ацетамида	Пример 468
618	H		429	трифторацетатная соль N-(3-((4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)фенил)бензамида	Пример 468
619	CH <sub>2</sub> CN		484	трифторацетатная соль N-(3-((2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил)фенил)2нафтамида	Пример 468
620	CH <sub>2</sub> CN		484	трифторацетатная соль N-(3-((2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил)фенил)1нафтамида	Пример 468
621	CH <sub>2</sub> CN		448	трифторацетатная соль N-(3-((2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил)фенил)2-фенилацетамида	Пример 468
622	CH <sub>2</sub> CN		459	трифторацетатная соль N-(3-((2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил)фенил)бензамида	Пример 468
623	CH <sub>2</sub> CN		434	трифторацетатная соль N-(3-((2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил)фенил)бензамида	Пример 468
624	CH <sub>2</sub> CN		502	трифторацетатная соль N-(3-((2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил)фенил)4-(трифторметил)бензамида	Пример 468
625	CH <sub>2</sub> CN		449	трифторацетатная соль N-(3-((2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил)фенил)N-фенилмочевины	Пример 480
626	CH <sub>2</sub> CN		502	трифторацетатная соль N-(3-((2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил)-N-(4-(трифторметил)фенил)бензамида	Пример 472
627	CH <sub>2</sub> CN		448	трифторацетатная соль N-(3-((2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил)-N-(4-(метилфенил)бензамида	Пример 472
628	CH <sub>2</sub> CN		459	трифторацетатная соль N-(4-цианофенил)-3-((2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил)бензамида	Пример 472
629	CH <sub>2</sub> CN		484	трифторацетатная соль N-(3-((2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил)-N-2-нафтилбензамида	Пример 472
630	CH <sub>2</sub> CN		484	трифторацетатная соль N-(3-((2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил)-N-1-нафтилбензамида	Пример 472

631	CH <sub>2</sub> CN		386	трифторацетатная соль 3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}-N,N-диметилбензамида	Пример 472
632	CH <sub>2</sub> CN		435	трифторацетатная соль 3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}-N-пиридин-3-илбензамида	Пример 472
633	CH <sub>2</sub> CN		448	трифторацетатная соль 3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}-N-метил-N-фенилбензамида	Пример 472
634	CH <sub>2</sub> CN		440	трифторацетатная соль 3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}-N-циклогексилбензамида	Пример 472
635	CH <sub>2</sub> CN		526	трифторацетатная соль 3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}-N-(4-феноксифенил)бензамида	Пример 472
636	CH <sub>2</sub> CN		459	трифторацетатная соль N-(3-цианофенил)-3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}бензамида	Пример 472
637	CH <sub>2</sub> CN		510	трифторацетатная соль N-бифенил-4-ил-3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}бензамида	Пример 472
638	CH <sub>2</sub> CN		468	трифторацетатная соль N-(4-хлорфенил)-3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}бензамида	Пример 472
639	CH <sub>2</sub> CN		462	трифторацетатная соль 3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}-N-(3,4-диметилфенил)бензамида	Пример 472
640	CH <sub>2</sub> CN		464	трифторацетатная соль 3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}-N-(3-метоксифенил)бензамида	Пример 472
641	CH <sub>2</sub> CN		464	трифторацетатная соль 3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}-N-(4-метоксифенил)бензамида	Пример 472
642	CH <sub>2</sub> CN		425	трифторацетатная соль 3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}-N-изоксазол-5-илбензамида	Пример 472
643	CH <sub>2</sub> CN		484	3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}-N-метил-N-фенилбензолсульфонамид	Пример 649
644	CH <sub>2</sub> CN		436	3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}-N-пропилбензолсульфонамид	Пример 649

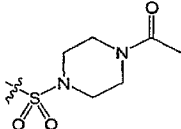
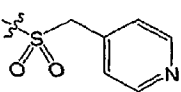
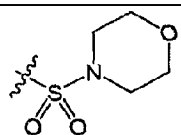
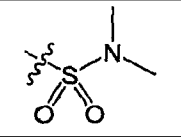
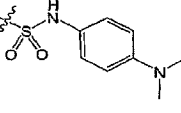
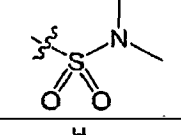
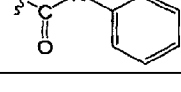
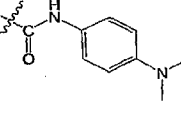
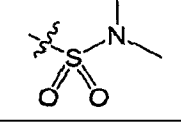
645	CH <sub>2</sub> CN		470	3-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}-N-фенилбензолсульфонамид	Пример 649
646	CH <sub>2</sub> CN		520	3-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}-N-нафтилбензолсульфонамид	Пример 649
647	CH <sub>2</sub> CN		434	3-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}-N-циклопропилбензолсульфонамид	Пример 649
648	CH <sub>2</sub> CN		462	3-[3-(пиперидин-1-илсульфонил)фенил]-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Пример 649
649	CH <sub>2</sub> CN		464	3-[3-(морфолин-4-илсульфонил)фенил]-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Пример 649
650	CH <sub>2</sub> CN		484	трифторацетатная соль 3-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}-N-(4-метилфенил)бензолсульфонамида	Пример 649
651	CH <sub>2</sub> CN		498	трифторацетатная соль 3-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}-N-(3,4-диметилфенил)бензолсульфонамида	Пример 649
652	CH <sub>2</sub> CN		500	трифторацетатная соль 3-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}-N-(3-метоксифенил)бензолсульфонамида	Пример 649
653	CH <sub>2</sub> CN		500	трифторацетатная соль 3-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}-N-(4-метоксифенил)бензолсульфонамида	Пример 649
654	CH <sub>2</sub> CN		494	трифторацетатная соль 3-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}-N-(3,5-диметоксифенил)бензамида	Пример 472
655	CH <sub>2</sub> CN		477	трифторацетатная соль 3-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}-N-(4-диметиламино)фенил]бензамида	Пример 472
656	CH <sub>2</sub> CN		469	3-[3-(бензилсульфонил)фенил]-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Пример 516
657	CH <sub>2</sub> CN		437	3-[3-(бензилтио)фенил]-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Пример 514
658	CH <sub>2</sub> CN		494	4-[[3-(2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил)фенил]сульфонил]метил]бензонитрил	Пример 516
659	CH <sub>2</sub> CN		408	3-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}-N-метилбензолсульфонамид	Пример 649

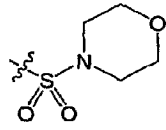
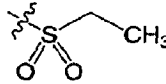
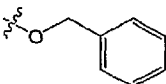
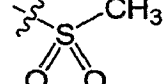
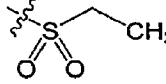
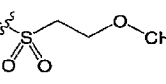
660	CH <sub>2</sub> CN		520	3-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}-N-1-нафтилбензолсульфонамид	Пример 649
661	CH <sub>2</sub> CN		546	N-бифенил-4-ил-3-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}бензолсульфонамид	Пример 649
662	CH <sub>2</sub> CN		518	трифторацетатная соль 3-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}-N-[4-(трифторметокси)фенил]бензамида	Пример 472
663	CH <sub>2</sub> CN		464	трифторацетатная соль 3-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}-N-[2-метоксифенил]бензамида	Пример 472
664	CH <sub>2</sub> CN		421	3-[3-(бензилокси)фенил]-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Пример 514
665	CH <sub>2</sub> CN		476	трифторацетатная соль 3-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}-N-циклогексилбензолсульфонамида	Пример 649
666	CH <sub>2</sub> CN		510	трифторацетатная соль 3-[3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-илсульфонил)фенил]-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Пример 649
667	CH <sub>2</sub> CN		452	трифторацетатная соль 3-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}-N-(2-метоксиэтил)бензолсульфонамида	Пример 649
668	CH <sub>2</sub> CN		450	3-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}-N,N-диэтилбензолсульфонамид	Пример 649
669	CH <sub>2</sub> CN		491	3-{3-[(4-этилпиперазин-1-ил)сульфонил]фенил}-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Пример 649
670	CH <sub>2</sub> CN		514	N-1,3-бензодиоксол-5-ил-3-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}бензолсульфонамид	Пример 649
671	CH <sub>2</sub> CN		499	3-{3-[(3-метоксибензил)сульфонил]фенил}-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Пример 516
672	CH <sub>2</sub> CN		499	3-{3-[(4-метоксибензил)сульфонил]фенил}-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Пример 516
673	CH <sub>2</sub> CN		492	3-{3-[(2,6-диметилморфолин-4-ил)сульфонил]фенил}-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Пример 649

674	CH <sub>2</sub> CN		476	трифторацетатная соль 3-{3-[(4-оксопиперидин-1-ил)сульфонил]фенил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Пример 649
675	CH <sub>2</sub> CN		421	трифторацетатная соль 3-[(3-(изопропилсульфонил)фенил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Пример 516
676	CH <sub>2</sub> CN		475	трифторацетатная соль 3-{3-[(циклогексилметил)сульфонил]фенил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Пример 516
677	CH <sub>2</sub> CN		516	трифторацетатная соль 3-[3-(октогидроизохинолин-2(1H)-илсульфонил)фенил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Пример 649
678	CH <sub>2</sub> CN		483	трифторацетатная соль 3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}-N-(2-фенилэтил)бензолсульфонамида	Пример 516
679	CH <sub>2</sub> CN		448	3-{3-[(пирролидин-1-ил)сульфонил]фенил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Пример 649
680	CH <sub>2</sub> CN		498	N-бензил-3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}-N-метилбензолсульфонамид	Пример 649
681	CH <sub>2</sub> CN		494	3-{[3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил]фенил)сульфонил]метил}бензонитрил	Пример 516
682	CH <sub>2</sub> CN		519	3-{3-[(2-нафтилметил)сульфонил]фенил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Пример 516
683	CH <sub>2</sub> CN		483	3-{3-[(1-фенилэтил)сульфонил]фенил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Пример 516
684	CH <sub>2</sub> CN		507	3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}N-(2-морфолин-4-илэтил)бензолсульфонамид	Пример 649
685	CH <sub>2</sub> CN		494	N-(2аминоэтил)-2-{[3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил]фенил)сульфонил}амино}ацетамид	Пример 649
686	CH <sub>2</sub> CN		498	3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}N-[(1S)-1-фенилэтил]бензолсульфонамид	Пример 649
687 ee №1	CH <sub>2</sub> CN		434	трифторацетатная соль 3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}-N-фенилбензамида	Пример 472

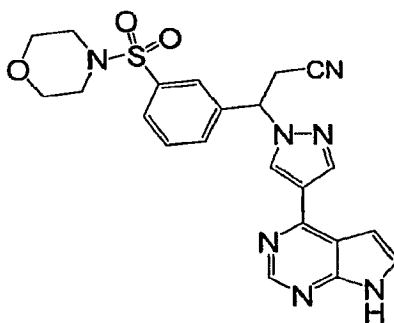


687 ee №2	CH <sub>2</sub> CN		434	трифторацетатная соль 3-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}-N-фенилбензамида	Пример 472
688	CH <sub>2</sub> CN		478	3-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}-N(тетрагидрофуран-2-илметил)бензолсульфонамид	Пример 472
689	CH <sub>2</sub> CN		433	трифторацетатная соль 3-{3-[(циклопропилметил)сульфонил]фенил}-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Пример 516
690	CH <sub>2</sub> CN		A11	3-{3-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]фенил}-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Пример 472
691	CH <sub>2</sub> CN		561	1-[(3-{2-циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этил}фенил)сульфонил]-N,N-диэтилпиперидин-3-карбоксамид	Пример 472
692	CH <sub>2</sub> CN		496	3-{3-[(1-оксидотиоморфолин-4-ил)сульфонил]фенил}-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Пример 472
693	CH <sub>2</sub> CN		463	3-[3-(пиперазин-1-илсульфонил)фенил]-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Пример 472
694	CH <sub>2</sub> CN		480	3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-3-[3-(тиоморфолин-4-илсульфонил)фенил]пропаннитрил	Пример 472
695	CH <sub>2</sub> CN		478	трифторацетатная соль 3-{3-[(4-гидроксипиперидин-1-ил)сульфонил]фенил}-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Пример 472
696	CH <sub>2</sub> CN		435	трифторацетатная соль 3-{3-[(изобутилсульфонил)фенил]-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Пример 516
697	CH <sub>2</sub> CN		477	трифторацетатная соль 3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-3-{3-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)сульфонил]фенил}пропаннитрила	Пример 516
698	CH <sub>2</sub> CN		437	трифторацетатная соль 3-{3-[(2-метоксиэтил)сульфонил]фенил}-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Пример 516
699	CH <sub>2</sub> CN		459	трифторацетатная соль 3-{3-[(3-фурилметил)сульфонил]фенил}-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила	Пример 516
700	CH <sub>2</sub> CN		512	3-{3-[(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)сульфонил]фенил}-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Пример 649

701	CH <sub>2</sub> CN		505	3-{3-[(4-ацетилпиперазин-1-ил)сульфонил]фенил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Пример 649
702	CH <sub>2</sub> CN		470	3-{3-[(пиридин-4-илметил)сульфонил]фенил}-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил	Пример 516
703	CH <sub>2</sub> C≡CH	H	314	трифторацетатная соль 4-[1-(1-фенилбут-3-ин-1-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина	Пример 705
704	CH <sub>2</sub> C≡CH		463	4-[1-{1-[3-морфолин-4-ил-сульфонил]фенил}бут-3-ин-1-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин	Пример 705
705	CH <sub>2</sub> C≡CH	CN	339	трифторацетатная соль 3-{1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бут-3-ин-1-ил}бензонитрила	Пример 705
706	CH <sub>2</sub> C≡CH	CH=O	342	трифторацетатная соль 3-{1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бут-3-ин-1-ил}бензальдегида	Пример 706
707	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CN	373	трифторацетатная соль метил-3-(3-цианофенил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаноат	Пример 712
708	CH <sub>2</sub> C≡CH		421	трифторацетатная соль N,N-диметил-3-{1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бут-3-ин-1-ил}бензолсульфонамида	Пример 705
709	CH <sub>2</sub> CN		513	3-{2-циано-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этил}N-[4-(диметиламино)фенил]бензолсульфонамид	Пример 649
710	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>		441	трифторацетатная соль 3-{3-метокси-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропил}-N,N-диметилбензолсульфонамида	Пример 712
711	CH <sub>2</sub> C≡CH		433	трифторацетатная соль N-фенил-3-{1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бут-3-ин-1-ил}бензамида	Пример 705
712	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	H	334	трифторацетатная соль 4-[1-(3-метокси-1-фенилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина	Пример 712
713	CH <sub>2</sub> C≡CH		476	трифторацетатная соль N-[4-(диметиламино)фенил]-3-{1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бут-3-ин-1-ил}бензамида	Пример 705
714	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH		427	трифторацетатная соль 3-{3-гидрокси-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропил}-N,N-диметилбензолсульфонамида	Пример 712
715	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	CN	341	трифторацетатная соль 3-{1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бут-3-ин-1-ил}бензонитрила	Пример 715

716	$\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$	Br	394, 396	трифторацетатная соль 4-{1-[1-(3-бромфенил)бут-3-ен-1-ил]-1Н-пиразол-4-ил}-7Н-пирроло [2,3-d] пириимидина	Пример 716
717	$\text{CH}_2\text{CH=CF}_2$	CN	377	3-{4,4-дифтор-1-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пириимидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бут-3-ен-1-ил}бензонитрил	Пример 717
718	$\text{CH}_2\text{CH=CF}_2$		501	трифторацетатная соль 4-(1-{4,4-дифтор-1-[3-(морфолин-4-илсульфонил)фенил]бут-3-ен-1-ил}-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло [2,3-d] пириимидина	Пример 717
719	$\text{CH}_2\text{CH=CF}_2$		444	трифторацетатная соль 4-(1-{1-[3-(этилсульфонил)фенил]-4,4-дифторбут-3-ен-1-ил}-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло [2,3-d] пириимидина	Пример 717
720	$\text{CH}_2\text{CH=CF}_2$		458	трифторацетатная соль 4-(1-{1-[3-(бензилокси)фенил]-4,4-дифторбут-3-ен-1-ил]-1Н-пиразол-4-ил}-7Н-пирроло [2,3-d] пириимидина	Пример 717
721	$\text{CH}_2\text{OCH}_3$	H	320	4-[1-(2-метокси-1-фенилэтил)-1Н-пиразол-4-ил]-7Н-пирроло [2,3-d] пириимидин	Пример 712
722	$\text{CH}_2\text{CH=CF}_2$		430	трифторацетатная соль 4-(1-{4,4-дифтор-1-[3-(метилсульфонил)фенил]бут-3-ен-1-ил}-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло [2,3-d] пириимидина	Пример 717
723	H	CN	301	3-{[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пириимидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]метил}бензонитрил	Пример 250
724	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CN	343	3-{1-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пириимидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бутил}бензонитрил	Пример 250
725	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$		446	трифторацетатная соль 4-(1-{1-[3-(этилсульфонил)фенил]-4,4-дифторбутил}-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло [2,3-d] пириимидина	Пример 717
726	$\text{CH}_2\text{CH=CF}_2$		474	трифторацетатная соль 4-[1-(4,4-дифтор-1-{3-[(2-метоксиэтил)сульфонил]фенил}-бут-3-ен-1-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-7Н-пирроло [2,3-d] пириимидина	Пример 717

**Пример 649: 3-[3-(Морфолин-4-илсульфонил)фенил]-3-[4-(7Н-пирроло [2:3-d] пириимидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил**



Стадия 1: 4-[3-Бромфенил)сульфонил]морфолин

Морфолин (0,19 мл, 0,0022 моль) в 1,0 мл ТГФ добавляли по каплям к раствору 3-бромбензолсульфонилхлорида (0,3 мл, 0,002

моль) и ТЕА (0,30 мл, 0,0022 моль) в 4,0 мл сухого ТГФ, охлажденному на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем распределяли между 0,05N HCl и этилацетатом. Органический слой промывали водой (2×) и насыщенным раствором соли (IX), и затем сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и затем концентрировали в вакууме, получая 4-[(3-бромфенил)сульфонил]морфолин в виде белого кристаллического продукта (470 мг, 78%). ЖХМС (M+N)+: m/z = 306, 308.

Стадия 2: (2E и Z)-3-[3-(Морфолин-4-илсульфонил)фенил]акрилонитрил

4-[(3-Бромфенил)сульфонил]морфолин (0,250 г, 0,000816 моль) растворяли в сухом ДМФ (2,5 мл, 0,032 моль) и смесь дегазировали с использованием тока азота. К этой смеси добавляли ТЕА (0,23 мл, 0,0016 моль), 2-пропеннитрил (0,11 мл, 0,0016 моль), ацетат палладия (0,011 г, 0,000049 моль) и трифенилфосфин (0,0364 г, 0,000139 моль) и смесь опять дегазировали азотом. Реакционную смесь в герметично закрытой пробирке нагревали при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь после охлаждения до комнатной температуры распределяли между 0,05N HCl и этилацетат. Органический слой промывали водой (2×), и насыщенным раствором соли (1×), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали, и концентрировали в вакууме, получая (2E и Z)-3-[3-(морфолин-4-илсульфонил)фенил]акрилонитрил в виде масла (0,240 г, 85%), представляющего собой в виде смеси цис- и транс-изомеров. ЖХ/Масс-спектр (M+N)+: m/z = 279.

Стадия 3: 3-[3-(Морфолин-4-илсульфонил)фенил]-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил

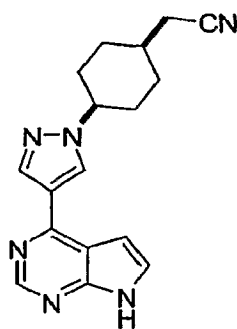
К смеси 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (0,100 г, 0,000317 моль) и (2E и Z)-3-[3-(морфолин-4-илсульфонил)фенил]акрилонитрила (0,097 г, 0,00035 моль) в сухом АСН (2,0 мл, 0,038 моль) добавляли ДБУ (0,095 мл, 0,00063 моль), и полученную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали водой (2×), и насыщенным раствором соли (1×), сушили над сульфатом магния, фильтровали и затем концентрировали в вакууме, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием смеси этилацетат-гексаны (6:4) в качестве элюента, получая 3-[3-(морфолин-4-илсульфонил)фенил]-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил в виде вязкого масла (62 мг, 32,94%). ЖХ/Масс-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 594.

Стадия 4:

С использованием способа, аналогичного описанному в примере 61 для удаления защитной группы SEM, указанное в заголовке соединение выделяли в виде аморфного белого твердого вещества (30 мг, 63,84%). ЖХ/Масс-спектр (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 464, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-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).

**Пример 679: цис-4-[4-(7Н-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексилацетонитрил**



Стадия 1: 4-(Гидроксиметил)циклогексанол

Этил 4-оксоциклогексанкарбоксилат (2,0 г, 0,012 моль) растворяли в простом эфире (20,0 мл) и затем охлаждали до 0°C. К смеси добавляли 1М тетрагидроаюминат лития в простом эфире (20 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (2 мл) и добавляли 1N

NaOH (2 мл) и простой эфир (100 мл). Выпавшие в осадок твердые вещества отфильтровывали и остаток использовали в следующей реакции.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,02 и 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).

Стадия 2: 4-[(Тритилокси)метил]циклогексанол.

4-(Гидроксиметил)циклогексанол (2,0 г, 0,015 моль) растворяли в пиридине (15,0 мл) и смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . К реакционной смеси добавляли трифенилметилхлорид (4,7 г, 0,017 моль) и полученную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 часов и при  $25^\circ\text{C}$  в течение 16 часов. Реакционную смесь затем концентрировали с использованием роторного испарителя и концентрат экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали водой, насыщенным раствором NaCl, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и затем концентрировали в вакууме. Реакционную смесь хроматографировали на силикагеле с использованием 30% EtOAc/гексаны, получая цис-изомер (0,74 г),  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,52 (м, 6H), 7,27 (м, 9H), 3,98 (м, 1H), 2,93 (м, 2H), 1,21–1,68 (м, 9H); и транс-изомер (2,72 г),  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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).

Стадия 3: транс-4-

[(Тритилокси)метил]циклогексилметансульфонат.

транс-4-[(Тритилокси)метил]циклогексанол (2,72 г, 0,00730 моль) растворяли в хлороформе (30,0 мл) и смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . К этой смеси добавляли TEA (1,4 мл, 0,010 моль) и метансульфонилхлорид (0,68 мл, 0,0088 моль) и полученную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. Реакционную смесь затем экстрагировали этилацетатом и органические экстракты промывали водой, насыщенным раствором NaCl, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали в вакууме.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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).

Стадия 4: 7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-4-(1-цис-4-[(Тритилокси)метил]циклогексил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-

d] пиримидин.

4-(1Н-Пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (1,5 г, 0,0048 моль) смешивали с гидридом натрия (0,34 г, 0,0086 моль) и транс-4-[(тритилокси)метил]циклогексилметансульфонатом (3,00 г, 0,00666 моль) и смесь охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ . К этой смеси добавляли ДМФ (8,3 мл) и смесь оставляли нагреваться до  $25^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 20 минут. Нагревшуюся смесь перемешивали при  $55^{\circ}\text{C}$  в течение 48 часов. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и органические экстракты промывали водой, насыщенным раствором NaCl, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и затем концентрировали в вакууме. Концентрат хроматографировали на силикагеле с использованием 40% EtOAc/гексаны, получая продукт. ЖХ/Масс-спектр  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 670,  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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).

Стадия 5: цис-4-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексилметанол.

7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-4-(1-цис-4-[(тритилокси)метил]циклогексил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (0,3 г, 0,0004 моль) растворяли в метаноле (7,0 мл) и ТГФ (2,0 мл, 0,025 моль) и добавляли 4,0М HCl в 1,4-диоксане (0,5 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 2 часов. Анализ с помощью ТСХ показал отсутствие исходного вещества, а анализ с помощью ЖХМС показал присутствие продукта. Реакционную смесь добавляли к насыщенному раствору  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали водой, насыщенным раствором NaCl, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Концентрат хроматографировали на силикагеле с использованием EtOAc в качестве элюента, получая продукт. ЖХ/Масс-спектр  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 428.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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, 4Н), 2,31 (м, 2Н), 2,08 (м, 3Н), 1,70-1,93 (м, 4Н), 0,98 (м, 2Н), 0,00 (с, 9Н).

Стадия 6: цис-4-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексилметил метансульфонат.

цис-4-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексилметанол растворяли в хлороформе (3,00 мл) и охлаждали до 0°C. К реакционной смеси добавляли ТЕА (0,10 мл, 0,00072 моль) и метансульфонилхлорид (0,05 мл, 0,0006 моль) и эту смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, а этот момент ЖХМС анализ показал присутствие продукта в смеси в качестве основного компонента. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и органические экстракты промывали водой, насыщенным раствором NaCl, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. ЖХ/Масс-спектр (M+N)<sup>+</sup>: 506.

Стадия 7: цис-4-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексилацетонитрил.

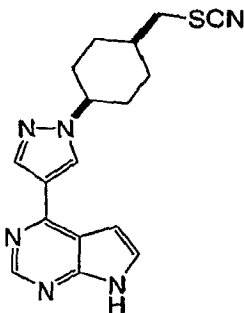
Смешивали цис-4-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексилметил метансульфонат (0,10 г, 0,00020 моль), цианид натрия (0,050 г, 0,0010 моль) и ДМСО (1,0 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 24 часов, за это время ЖХМС анализ показал, что большая часть исходного вещества израсходовалась. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и органические экстракты промывали водой, насыщенным раствором NaCl, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Концентрат хроматографировали на силикагеле с использованием EtOAc в качестве элюента, получая продукт. ЖХ/Масс-спектр (M+N)<sup>+</sup>: 437, <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,90 (с, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 8,31 (с, 1Н), 7,45 (д, 1Н), 6,87 (д, 1Н), 5,73 (с, 2Н), 4,43 (м, 1Н), 3,60 (м, 2Н), 2,45 (д, 2Н, J=7,6 Гц), 2,37 (м, 2Н), 2,10 (м, 4Н), 1,70-1,93 (м, 3Н), 0,98 (м, 2Н), 0,00 (с, 9Н).

Стадия 8: цис-4-[4-(7Н-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексилацетонитрил.



цис-4-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексилацетонитрил (0,080 г, 0,00018 моль) и ТФУК (0,50 мл, 0,0065 моль) добавляли ДХМ (3,00 мл, 0,0468 моль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали с помощью роторного испарителя, концентрат растворяли в метаноле (3,0 мл, 0,074 моль) и добавляли гидроксид аммония (0,5 мл, 0,01 моль). Эту реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 6 часов, к этому времени ЖХМС анализ показал отсутствие исходного вещества. Реакционную смесь хроматографировали на силикагеле с использованием 5% MeOH/EtOAc, получая продукт. ЖХ/Масс-спектр (M+N)<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).

**Пример 680: цис-4-[4-(7Н-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексилметил тиоцианат**



Стадия 1: цис-4-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексилметил тиоцианат

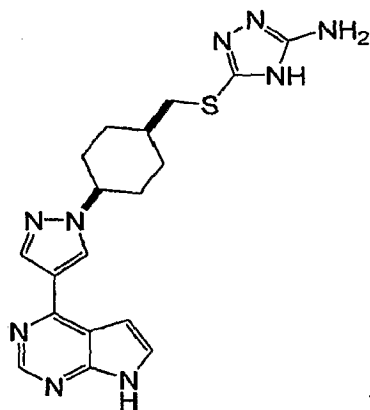
цис-4-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексилметил метансульфонат (0,10 г, 0,00020 моль) растворяли в ДМСО (1,00 мл) вместе с тиоцианатом калия (0,082 г, 0,00084 моль). Реакционную смесь нагревали при 68°C в течение 4 дней, к этому времени ЖХМС анализ показал соотношение продукта/исходного вещества, равное ~4:1. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и органические экстракты промывали водой, насыщенным раствором NaCl, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Концентрат хроматографировали на силикагеле с

использованием смеси EtOAc/гексаны в соотношении 1:1, получая продукт. ЖХ/Масс-спектр (M+N)<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).

Стадия 2: цис-4-[4-(7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклогексилметилтиоцианат).

цис-4-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклогексилметил тиоцианат растворяли в метаноле (2,0 мл, 0,049 моль) и ДХМ (2,0 мл, 0,031 моль), и добавляли ТФУК (0,5 мл, 0,006 моль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. ТСХ анализ показал отсутствие исходного вещества, а ЖХ/Масс-спектрометрический анализ показал наличие продукта. Реакционную смесь концентрировали с использованием роторного испарителя и концентрат хроматографировали на силикагеле с использованием 2% MeOH/EtOAc, получая продукт. ЖХ/Масс-спектр (M+N)<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).

**Пример 681: Трифторацетат N-5-[(цис-4-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклогексилметил)тио]-4H-1,2,4-триазол-3-илпиримидин-2-амин**



ТФУК

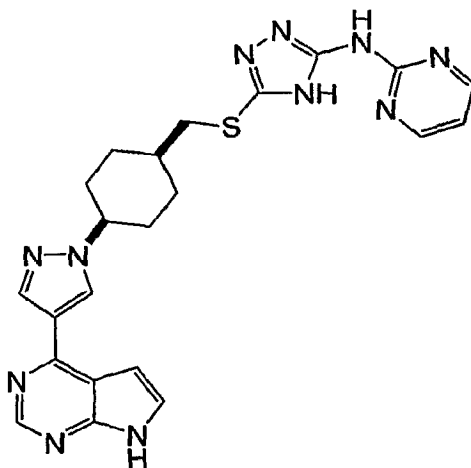
Стадия 1: 5-[(цис-4-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклогексилметил)тио]-4H-1,2,4-триазол-3-амин

цис-4-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексилметил метансульфонат (124,56 мг, 0,00024 моль) и 5-амино-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол (43,00 мг, 0,0003702 моль) растворяли в ДМФ (1,20 мл) и добавляли карбонат калия (0,122 г, 0,000887 моль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 часов, к этому моменту ЖХ/Масс-спектрометрический анализ показал почти полное завершение реакции и присутствие продукта. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и органические экстракты промывали водой, насыщенным раствором NaCl, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Концентрат хроматографировали на силикагеле с использованием EtOAc в качестве элюента, получая продукт. ЖХ/Масс-спектр (M+N)<sup>+</sup>: 526, <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,90 (с, 1Н), 8,40 (с, 1Н), 8,30 (с, 1Н), 7,45 (д, 1Н), 6,87 (д, 1Н), 5,73 (с, 2Н), 4,45 (ушир.с, 2Н), 4,41 (м, 1Н), 3,60 (м, 2Н), 3,22 (д, 2Н, J=7,2 Гц), 2,29 (м, 2Н), 1,70-2,10 (м, 7Н), 0,98 (м, 2Н), 0,00 (с, 9Н).

Стадия 2: 5-[ (цис-4-[4-(7Н-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексилметил)тио]-4Н-1,2,4-триазол-3-амин  
 5-[ (цис-4-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексилметил)тио]-4Н-1,2,4-триазол-3-амин (9a)  
 растворяли в ТФУК (1 мл) и перемешивали в течение 2 часов. Раствор концентрировали с использованием роторного испарителя для удаления ТФУК. Остаток растворяли в метаноле (1 мл) и добавляли гидроксид аммония (1 мл). Раствор перемешивали в течение ночи. ЖХ/Масс-спектрометрический анализ показал, что защитная группа удалена. Раствор концентрировали с использованием роторного испарителя. Продукт выделяли препаративной ЖХ/масс-спектрометрией с использованием колонки C18, 30мм×100мм; 11% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1%ТФУК), 1,5 минуты, до 33% в течение 6 минут; 60 мл/минуту; детектор установлен на m/z 396; время удерживания 5,5 минут (2 прохода). Элюат подвергали лиофильной сушке. Выход 21 мг (ди-ТФУК соль). ЖХ/Масс-спектр (M+N)<sup>+</sup>: 396, <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 12,9 (ушир.с, 1Н, NH); 8,9 (2

синглета, 2H); 12,9 (ушир.с, 1H, NH); 8,9 (2 синглета, 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). Масс-спектр (ES) 396 (M+1).

**Пример 682: Трифторацетат N-5-[(цис-4-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклогексил-метил)тио]-4H-1,2,4-триазол-3-илпиримидин-2-амин**



ТФУК

Стадия 1: N-5-[(цис-4-[4-(7-[2-{Триметилсилил}этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклогексилметил)тио]-4H-1,2,4-триазол-3-илпиримидин-2-амин

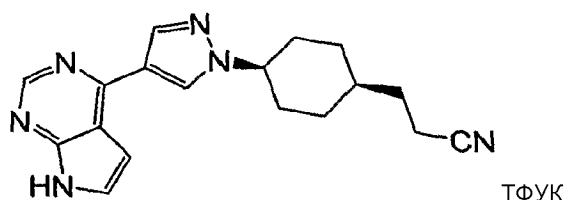
В ампуле [А] 5-[(цис-4-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклогексилметил)тио]-4H-1,2,4-триазол-3-амин (0,047 г, 0,000089 моль) нагревали с 2-хлорпиримидином (0,011 г, 0,000096 моль) в 1,4-диоксане (1,00 мл, 0,0128 моль) при 150°C в течение 40 минут в микроволновом реакторе. ЖХ/Масс-спектрометрический анализ показал, что реакция не протекает. К реакционной смеси добавляли 2-хлорпиримидин (0,020 г, 0,00017 моль) с карбонатом цезия (0,033 г, 0,00010 моль) и иодид меди (I) (4,00 мг, 0,0000210 моль) и эту смесь нагревали при 115°C в течение 3 часов, к этому времени ЖХ/Масс-спектрометрический анализ показал отсутствие исходного вещества и присутствие, преимущественно, продукта. Реакционную смесь хроматографировали на силикагеле с использованием 2% MeOH/EtOAc, получая продукт. ЖХ/Масс-спектр (M+1)+: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).

Стадия 2: N-5-[ (цис-4-[4-(7H-Пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил] циклогексилметил) тию]-4H-1,2,4-триазол-3-илпиримидин-2-амин.

N-5-[ (цис-4-[4-(7-[2-(Триметилсилил) этокси] метил-7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил] циклогексилметил) тию]-4H-1,2,4-триазол-3-илпиримидин-2-амин (0,024 г, 0,000040 моль) растворяли в ДХМ (4,00 мл) и добавляли ТФУК (0,50 мл, 0,0065 моль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (3,00 мл) и добавляли концентрированный раствор гидроксида аммония (0,50 мл). Эту реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов, в этот момент ЖХ/Масс-спектрометрический анализ показал преимущественно наличие продукта. Реакционную смесь концентрировали с использованием роторного испарителя и концентрат очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии, получая продукт в виде трифторацетатной соли. ЖХ/Масс-спектр (M+N)+:474, <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,87 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,34 (м, 2H), 4,43 (м, 1H), 3,20 (д, 2H, J=7,6 Гц), 2,24 (м, 2H), 1,80-2,17 (м, 7H).

**Пример 683: Трифторацетат 3-цис-4-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил] циклогексилпропаннитрила**



Стадия 1: 2-(1,4-Диоксаспиро [4,5] дец-8-ил) этанол.

Этил 1,4-диоксаспиро [4,5] дец-8-илацетат (3,40 г, 0,0149 моль), полученный в соответствии со способом, описанным Itagaki, Noriaki; Kimura, Mari; Sugahara, Tsutomu; Iwabuchi, Yoshiharu. (Organic Letters 2005; 7(19); 4181-4183) растворяли

в простом эфире (30,00 мл) и смесь охлаждали до 0°C. К реакционной смеси добавляли 1,00М тетрагидроалюминат лития в простом эфире (15,0 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 60 минут и при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали и добавляли воду (0,40 мл, 0,022 моль) с последующим добавлением 1,00М раствора гидроксида натрия (0,40 мл). К реакционной смеси затем добавляли простой эфир (100,00 мл) и твердое вещество, выпавшее в осадок, отфильтровывали. Фильтрат концентрировали с использованием роторного испарителя, получая продукт.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,94 (с, 4H), 3,67 (т, 2H), 1,20-1,80 (м, 11H).

Стадия 2: 4-(2-Гидроксиэтил)циклогексанон.

2-(1,4-Диоксаспиро[4,5]дец-8-ил)этанол (2,70 г, 0,0145 моль) растворяли в ацетоне (10,00 мл) и ТГФ (10,00 мл) и добавляли 6,00М HCl (6,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов, нейтрализовали раствором  $\text{NaHCO}_3$  и затем экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали водой и насыщенным раствором NaCl, затем сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,75 (м, 2H), 2,36 (м, 4H), 1,20-2,13 (м, 7H).

Стадия 3: 4-(2-Гидроксиэтил)циклогексанол.

4-(2-Гидроксиэтил)циклогексанон (2,00 г, 0,0141 моль) растворяли в простом эфире (30,00 мл) и охлаждали до 0°C. К реакционной смеси добавляли 1,0М тетрагидроалюминат лития в простом эфире (14,1 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов и при 25°C в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли ТГФ (20,00 мл) и эту смесь охлаждали до 0°C и затем добавляли воду (0,40 мл, 0,022 моль) с последующим добавлением 1,00М раствора гидроксида натрия (0,40 мл). К реакционной смеси затем добавляли простой эфир (100,00 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем фильтровали и фильтрат концентрировали с использованием роторного испарителя, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,96 и 3,57 (м, 1H) минорный и основной СНОН (соотношение ~1 :5), 3,70 (м, 2H), 0,94-2,02 (м, 11H).

Стадия 4: 4-[2-(Тритилокси)этил]циклогексанол.

4-(2-Гидроксиэтил)циклогексанол (неочищенный продукт предшествующей реакции) (1,88 г, 0,0130 моль) растворяли в пиридине (20,00 мл) и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . К реакционной смеси добавляли трифенилметилхлорид (4,0 г, 0,014 моль) и эту смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 часов и при  $25^\circ\text{C}$  в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали с использованием ротормного испарителя и концентрат экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали водой и насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , затем сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Концентрат хроматографировали на силикагеле (30% $\text{EtOAc}$ /гексаны), получая транс-изомер (1,98 г).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 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).

Стадия 5: транс-4-[2-(Тритилокси)этил]циклогексил метансульфонат.

транс-4-[2-(Тритилокси)этил]циклогексанол (1,95 г, 0,00504 моль) растворяли в хлороформе (40,00 мл) и смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . К реакционной смеси добавляли TEA (0,98 мл, 0,0071 моль) и метансульфонилхлорид (0,47 мл, 0,0060 моль) и эту смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. Реакционную смесь затем экстрагировали этилацетатом и органические экстракты промывали водой, и насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , затем сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали в вакууме.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 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).

Стадия 6: 7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-4-(1-цис-4-[2-(тритилокси)этил]циклогексил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин.

4-(1H-Пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (1,0 г, 0,0032 моль) смешивали с гидридом натрия (0,23 г, 0,0058 моль) и транс-4-[2-

(третилокси)этил]циклогексил метансульфонатом (2,10 г, 0,00452 моль) и эту смесь охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ . К реакционной смеси добавляли ДМФ (6,00 мл) и эту смесь оставляли нагреваться до  $25^{\circ}\text{C}$  и затем перемешивали в течение 20 минут. Реакционную смесь перемешивали при  $55^{\circ}\text{C}$  в течение 48 часов, в этот момент ЖХ/Масс-спектрометрический анализ показал преимущественно наличие продукта. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и органические экстракты промывали водой и насыщенным раствором NaCl, затем сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Концентрат хроматографировали на силикагеле с использованием 40% EtOAc/гексаны, получая продукт. ЖХ/Масс-спектр (M+N)<sup>+</sup>: 684, <sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 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, 1 1H), 0,98 (м, 2H), 0,00 (с, 9H).

Стадия 7: 2-цис-4-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси) метил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] циклогексилэтанол (7b).

7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-4-(1-цис-4-[2-(третилокси)этил]циклогексил-1Н-пиразол-4-ил)-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин (1,45 г, 0,00212 моль) растворяли в метаноле (30,00 мл) и добавляли ТГФ (10,00 мл) и 4,0М HCl в 1,4-диоксане (2,00 мл). Смесь перемешивали при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 2 часов, в этот момент анализ с помощью ТСХ показал отсутствие исходного вещества, ЖХ/Масс-спектрометрический анализ показал наличие продукта. Реакционную смесь добавляли к насыщенному раствору  $\text{NaHCO}_3$  и затем экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали водой и насыщенным раствором NaCl, затем сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Концентрат хроматографировали на силикагеле с использованием EtOAc в качестве элюента, получая продукт. ЖХ/Масс-спектр (M+N)<sup>+</sup>: 442.

Стадия 8: 2-цис-4-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] циклогексилэтилметансульфонат (8b).

2-цис-4-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] циклогексилэтанол



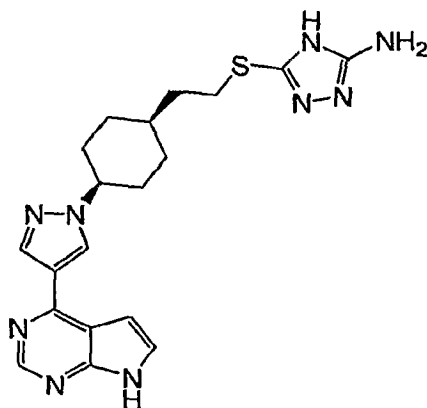
(0,89 г, 0,0020 моль) растворяли в ДХМ (12,00 мл, 0,1872 моль) и охлаждали до 0°C. К реакционной смеси добавляли ТЕА (0,43 мл, 0,0031 моль) и метансульфонилхлорид (0,19 мл, 0,0024 моль), и эту смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, в этот момент ЖХ/Масс-спектрометрический анализ показал в основном присутствие продукта. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и органические экстракты промывали водой и насыщенным раствором NaCl, затем сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. ЖХ/Масс-спектр (M+N)<sup>+</sup>:520, <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).

Стадия 9: трифторацетат 3-цис-4-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклогексилпропаннитрила (9b).

2-цис-4-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклогексилэтилметансульфонат (0,075 г, 0,00014 моль) растворяли в ДМСО (1,50 мл) и добавляли цианид натрия (0,035 г, 0,00072 моль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 часов, в этот момент ЖХ/Масс-спектрометрический анализ показал отсутствие исходного вещества. Реакционную смесь затем экстрагировали этилацетатом и органические экстракты промывали водой и насыщенным раствором NaCl, затем сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (3,00 мл) и добавляли ТФУК (0,50 мл, 0,0065 моль). Эту смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов, в этот момент ЖХ/Масс-спектрометрический анализ показал в основном присутствие гидроксиметильного промежуточного соединения. Смесь концентрировали с использованием роторного испарителя и концентрат растворяли в метаноле (3,00 мл) и добавляли концентрированный гидроксид аммония (0,50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов, в этот момент ЖХ/Масс-спектрометрический анализ показал отсутствие исходного вещества. Реакционную смесь затем концентрировали с

использованием роторного испарителя и концентрат очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии, получая продукт в виде соли ТФУК (47,8 мг). ЖХ/Масс-спектр (M+N)<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).

**Пример 684: Трифторацетат 5-[2-цис-4-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклогексилэтил тио]-4H-1,2,4-триазол-3-амин**

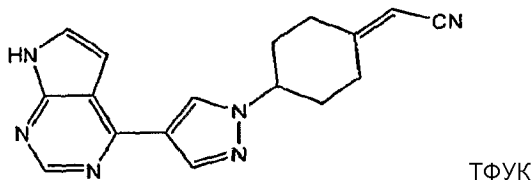


ТФУК

2-цис-4-[4-(7-(Триметилсилил)этоксид)метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклогексилэтилметансульфонат (0,060 г, 0,00012 моль) растворяли в ДМФ (1,31 мл) вместе с 5-амино-4H-1,2,4-триазол-3-тиолом (0,020 г, 0,00017 моль) и карбонатом калия (0,024 г, 0,00017 моль). Эту смесь нагревали при 40°C в течение 18 часов, в этот момент ЖХ/Масс-спектрометрический анализ показал отсутствие исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали и затем концентрировали с использованием роторного испарителя. Остаток растворяли в ДХМ (3,60 мл) и добавляли ТФУК (0,60 мл, 0,0078 моль). Эту смесь перемешивали при 25°C в течение 5 часов и затем концентрировали с использованием роторного испарителя. Остаток растворяли в метаноле (3,60 мл), добавляли концентрированный раствор гидроксида аммония (0,60 мл), и эту смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали с использованием роторного испарителя и концентрат очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии, получая продукт. ЖХ/Масс-спектр (M+N)<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).

**Пример 685: Трифторацетат 4-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклогексиденацетонитрила**



Стадия 1: 1,4-Диоксаспиро[4,5]декан-8-ол

1,4-Диоксаспиро[4,5]декан-8-он (2,00 г, 0,0128 моль) растворяли в простом эфире (50 мл) и смесь охлаждали до 0°C. К реакционной смеси добавляли 1M тетрагидроалюмината лития в простом эфире (7,0 мл) и эту смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, в этот момент анализ методом ТСХ показал отсутствие исходного вещества. Реакционную смесь затем гасили водой и 1N NaOH (по 0,5 мл каждого) и затем фильтровали. Отфильтрованные твердые вещества промывали простым эфиром и объединенный эфирный фильтрат концентрировали с использованием роторного испарителя, получая продукт. 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).

Стадия 2: 1,4-Диоксаспиро[4,5]дец-8-илметансульфонат.

1,4-Диоксаспиро[4,5]декан-8-ол (0,40 г, 0,0025 моль) растворяли в хлороформе (10,0 мл) и полученную смесь охлаждали до 0°C. К смеси добавляли TEA (0,49 мл, 0,0035 моль) и метансульфонилхлорид (0,23 мл, 0,0030 моль), и эту смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и органические экстракты промывали водой и насыщенным раствором NaCl, затем сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. <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).

Стадия 3: 4-[1-(1,4-Диоксаспиро[4,5]дец-8-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-

d] пиримидин.

Смесь 1,4-диоксаспиро[4,5]дец-8-илметансульфоната (0,50 г, 0,0015 моль), 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (0,36 г, 0,0011 моль) и гидрида натрия (0,082 г, 0,0020 моль) охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  и добавляли ДМФ (2,0 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до  $25^{\circ}\text{C}$ , затем перемешивали в течение 20 минут и затем нагревали при  $55^{\circ}\text{C}$  в течение 24 часов. Реакционную смесь затем экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали водой и насыщенным раствором NaCl, затем сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Концентрат хроматографировали на силикагеле с использованием смеси EtOAc/гексаны в соотношении 1:1, получая продукт. ЖХ/Масс-спектр  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 456,  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,89 (с, 1Н), 8,35 (с, 1Н), 8,30 (с, 1Н), 7,44 (д, 1Н), 6,87 (д, 1Н), 5,73 (с, 2Н), 4,38 (м, 1Н), 4,06 (с, 4Н), 3,60 (м, 2Н), 2,22-2,31 (м, 4Н), 2,00 (м, 2Н), 1,86 (м, 2Н), 0,98 (м, 2Н), 0,00 (с, 9Н).

Стадия 4: 4-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексанон

К 4-[1-(1,4-диоксаспиро[4,5]дец-8-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидину (2,13 г, 0,00467 моль) добавляли ацетон (85 мл) с последующим добавлением 12М HCl в воде (4,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 час ЖХМС анализ показал протекание реакции на 66%. Через 4 часа по данным ВЭЖХ реакция прошла на 80%. Через 20 часов по данным ВЭЖХ изменений не произошло (и не наблюдалось потери группы SEM). Реакционную смесь гасили избытком насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Ацетон удаляли с помощью роторного испарителя. Полученную смесь водного раствора бикарбоната и белого твердого вещества затем экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт встряхивали с насыщенным раствором NaCl, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем концентрировали досуха, получая в остатке 2,0 г неочищенного продукта. ТСХ (5% iPrOH-40% EtOAc-гексан): продукт  $R_f$  0,12 (кеталь 0,22). Неочищенный продукт очищали автоматической флэш-хроматографией на силикагеле. Использовали

колонку на 40 г колонка; поток 40 мл/мин; [A= 2% iPrOH-гексан] [B= 6% iPrOH-50% EtOAc/гексан]; A, 2 мин; градиент к B в течение 25 минут, затем B в течение 10 минут. Элюент концентрировали с использованием роторного испарителя, получая 1,3 г белого твердого вещества. Метод ВЭЖХ: Zorbax SB C18, 5 мкм, 15 см, 35°C, поток 1,2 мл/мин, 10% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,05% ТФУК), до 100% CH<sub>3</sub>CN в течение 9,0 минут; время остановки 12,3 минуты; детектор 268 нм; время удерживания исходного вещества - 7,4 минуты; продукта - 6,9 мин (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). Масс-спектр (ES) 412 (M+1).

Стадия 5: 4-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклогексиденацетонитрил

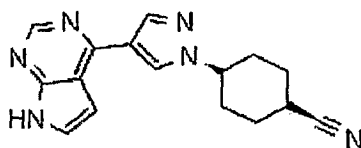
К 1,0M раствору трет-бутоксиды калия в ТГФ (1,90 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор диэтилцианометилфосфоната (321 мкл, 0,00198 моль) в ТГФ (4 мл). Реакционную смесь выдерживали в течение 10 минут, затем ее добавляли к раствору 4-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклогексанона (743 мг, 0,00180 моль) в ТГФ (5 мл), перемешивая при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали 1,5 часа при комнатной температуре. ЖХМС анализ показал четкое превращение в целевой продукт. К реакционной смеси затем добавляли воду и EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт промывали водой, затем насыщенным раствором NaCl, затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха, получая 0,76 г белого кристаллического твердого вещества (ТСХ (EtOAc) R<sub>f</sub> 0,33). Продукт очищали автоматической флэш-хроматографией на силикагеле. Использовали колонку на 40 г, поток 40 мл/мин; [A= гексан] [B= EtOAc]; A, 2 минуты; градиент к B в течение 20 минут. Упаривание на роторном испарителе давало 0,70 г белого кристаллического твердого вещества (89% выход). <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, олефин); 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). Масс-спектр (ES) 435 (M+1).

Стадия 6: 4-[4-(7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклогексиденацетонитрил

Раствор ТФУК (0,5 мл, 0,006 моль) и 4-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклогексиденацетонитрила (22,7 мг, 0,0000522 моль) перемешивали в течение 1,5 часа. Раствор затем концентрировали с использованием роторного испарителя для удаления ТФУК. ЖХМС анализ показал превращение в гидроксиметильное промежуточное соединение, M+N 335. Добавляли метанол и смесь в метаноле опять концентрировали с использованием роторного испарителя. Полученный остаток растворяли в метаноле (1 мл) и добавляли гидроксид аммония (0,25 мл, 0,0064 моль). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов. ЖХМС анализ показал завершение удаления защитной группы. Раствор затем концентрировали с использованием роторного испарителя. Продукт выделяли препаративной ВЭЖХ с использованием колонки C18 30 мм×100 мм; 18% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1%ТФУК), 1 минута, до 35% в течение 6 минут, 60 мл/мин; детектор установлен на 254 нм; время удерживания, 4,4 минуты. Элюат подвергали лиофильной сушке, получая 7,6 мг белого твердого вещества (соль ТФУК; рацемическая; 34,6%). <sup>1</sup>H ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО): 12,9 (ушир.с, 1H, NH); 8,9 (с, 2H); 8,5 (с, 1H); 7,8 (м, 1H); 7,3 (м, 1H); 5,6 (с, 1H, олефин); 4,6 (м, 1H, NCH); 2,8 (м, 1H); 2,6 (м, 1H); 2,5 (м, 2H); 2,3 (м, 2H) 2,0 (м, 2H). Масс-спектр (ES) 305 (M+1).

**Пример 686: Трифторацетат цис-4-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклогексанкарбонитрила**



Стадия 1: Оксим цис-4-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-

1Н-пиразол-1-ил]циклогексанкарбальдегида

Раствор комплекса триоксид серы-пиридин (53,4 мг, 0,000336 моль) в ДМСО (0,3 мл, 0,004 моль) добавляли к раствору цис-4-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексилметанола (57,4 мг, 0,000134 моль) и ТЕА (56,1 мкл, 0,000403 моль) в ДХМ (0,3 мл, 0,004 моль) при -10°C. Смесь интенсивно перемешивали при 10-20°C в течение одного часа. ЖХ/Масс-спектрометрический анализ показал превращение в альдегид. Смесь затем выливали в смесь лед-вода и экстрагировали ДХМ. Экстракты промывали 10% лимонной кислотой, водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным раствором соли, и затем сушили над сульфатом натрия. Концентрирование давало 57 мг осадка.

К полученному осадку добавляли гидроксилламин-HCl (50 мг), 1 мл 20% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и 3 мл MeOH и эту смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока ЖХ/Масс-спектр не показал превращения в соответствующий оксим, М+Н 441. Продукт выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ/Масс-спектрометрии с использованием колонки C18 30 мм×100 мм; 30% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1%ТФУК), 1 минута, до 60% в течение 6 минут, 60 мл/мин; детектор установлен на m/z 441; время удерживания, 6,0 минуты. Лиофильная сушка, выход 17,4 мг белого твердого вещества.

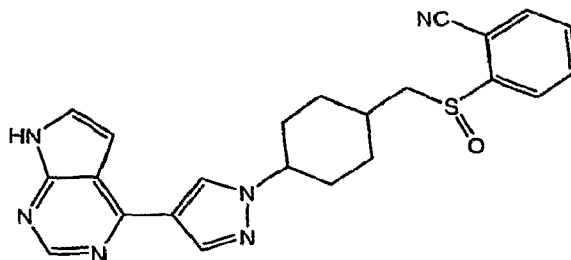
Стадия 2: цис-4-[4-(7Н-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексанкарбонитрил

[А] Оксим цис-4-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексанкарбальдегида (11,0 мг, 0,0000250 моль) растворяли в пиридине (0,25 мл, 0,0031 моль), и добавляли бензолсульфонилхлорид (10,0 мкл, 0,0000784 моль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания в течение 15 часов, ЖХ/Масс-спектрометрический анализ показал образование продукта, М+Н 423. Продукт выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ/Масс-спектрометрии с использованием колонки C18 19 мм×100 мм; 45% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1% NH<sub>4</sub>OH), 1 минута, до 75% в течение 6 минут; 30 мл/мин; детектор установлен на m/z 423; время удерживания, 4,8 минуты. Элюат

концентрировали с использованием роторного испарителя, получая 8 мг целевого продукта.

Продукт растворяли в ТФУК (0,25 мл), перемешивали в течение 2 часов. Раствор концентрировали с использованием роторного испарителя для удаления ТФУК. Добавляли метанол и смесь опять концентрировали. ЖХ/Масс-спектрометрический анализ показал четкое превращение в гидроксиметильное промежуточное соединение (M+N 323). Остаток растворяли в метаноле (1 мл) и добавляли гидроксид аммония (0,25 мл). Раствор перемешивали 0,5 часа, в этот момент ЖХ/Масс-спектрометрический анализ показал полное удаление защитной группы с образованием целевого продукта, M+N 293. Смесь затем концентрировали с использованием роторного испарителя, и продукт выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ/Масс-спектрометрии с использованием колонки C18 19 мм×100 мм; 15% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1% ТФУК), 1,5 минуты, до 30% в течение 6 минут; 30 мл/мин; детектор установлен на m/z 293; время удерживания, 5,2 минуты. Элюат подвергали лиофильной сушке, получая 5,5 мг продукта в виде соли ТФУК. <sup>1</sup>H ЯМР (d<sub>6</sub>-DMCO): 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). Масс-спектр (ES) 293 (M+1).

**Пример 687: Трифторацетат 2-[ (цис-4-[4-(7H-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил] циклогексилметил) сульфинил] бензонитрила**



Стадия 1: 4-[1-(цис-4-[ (2-Бромфенил) тио] метилциклогексил) -1H-пиразол-4-ил] -7-[2-(триметилсилил) этокси] метил-7H-пирроло [2,3-d] пиримидин

Данное соединение получали из (цис-4-[4-(7-[2-(триметилсилил) этокси] метил-7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -



1Н-пиразол-1-ил]циклогексилметил метансульфоната как в примере 686 [А]. Выход 73%. Продукт очищали с использованием следующего метода ВЭЖХ: Zorbax SB C18, 5 мкм, 15 см, 35 С, поток 1,2 мл/мин, 10% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,05% ТФУК), до 100% CH<sub>3</sub>CN в течение 9,0 минут; время остановки 12,3 минуты; детектор 254 нм; время удерживания: исходный мезилат, 7,5 минуты; продукт, 9,9 минут (УФ макс 215, 258, 300 и 326 нм). ТСХ: Rf 0,3 с использованием 35% EtOAc/5% iPrOH/гексан. Продукт очищали автоматической флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 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). Масс-спектр (ES) 598/600, 1:1 (M+1).

Стадия 2: 2-[ (цис-4-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексилметил)тио]бензонитрил

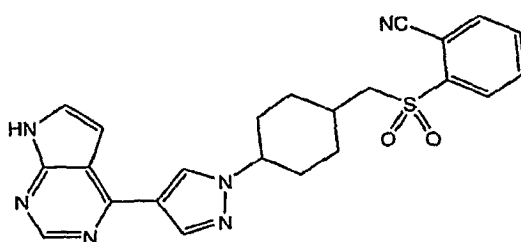
4-[1-(цис-4-[ (2-Бромфенил)тио]метилциклогексил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (62,7 мг, 0,000105 моль), цианид цинка (123 мг, 0,00105 моль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (30,2 мг, 0,0000262 моль) перемешивали в ДМФ (3 мл) и раствор продували азотом. Раствор затем нагревали при 100°C в течение 25 минут в микроволновом реакторе. ЖХ/Масс-спектрометрический и ВЭЖХ анализ показали протекание реакции на > 90%. Продукт выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ/Масс-спектрометрии с использованием колонки C18 30 мм×100 мм; 52% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1% ТФУК), 1,5 минуты, до 75% в течение 6 минут; 60 мл/мин; детектор установлен на 545 нм. Элюент концентрировали с использованием роторного испарителя, получая 37 мг ТФУК соли 2-цианофенилсульфида. ВЭЖХ метод: Zorbax SB C18, 5 мкм, 15 см, 35 С, поток 1,2 мл/мин, 10% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,05% ТФУК), до 100% CH<sub>3</sub>CN в течение 9,0 минут; время остановки 12,3 минуты; детектор 265 нм; время удерживания исходное вещество, 9,9 минуты; продукт, 8,9 минуты. Масс-спектр (ES) 545 (M+1).

Стадия 3: 2-[ (цис-4-[4-(7Н-Пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] циклогексилметил) сульфенил] бензонитрил

Раствор 2-[ (цис-[4-(7-[2-(триметилсилил) этокси] метил-7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] циклогексилметил) тио] бензонитрила (30,6 мг, 0,0000562 моль), в ТФУК (1 мл) перемешивали в течение 2 часов. Раствор концентрировали с использованием роторного испарителя для удаления ТФУК. Добавляли метанол, и смесь опять концентрировали. Полученный остаток растворяли в метаноле (1 мл) и добавляли гидроксид аммония (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи, в данный момент ВЭЖХ показала полное удаление защитной группы. Продукт выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ/Масс-спектрометрии с использованием колонки C18 19 мм×100 мм; 30% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1% ТФУК), 1,5 минуты, до 59% в течение 6 минут; 30 мл/мин; детектор установлен на m/z 415 нм; время удерживания, 4,7 минуты. Элюат концентрировали с использованием роторного испарителя, получая 36 мг ТФУК соли сульфида, бесцветное стеклообразное вещество. ЯМР (d<sub>6</sub>-DMCO): 12,82 (ушир.с, 1Н, NH); 8,84 (2 синглета, 2Н); 8,45 (с, 1Н); 7,8 (м, 2Н); 7,64 (м, 2Н); 7,34 (тд, 1Н); 7,24 (с, 1Н); 4,39 (м, 1Н, NCH); 3,23 (д, 2Н); 2,19 (м, 2Н); 1,89 (м, 3Н); 1,72 (м, 4Н). Масс-спектр (ES) 415 (M+1). Это вещество затем растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и охлаждали до 0°C. К охлажденной смеси добавляли МСРВА (12,9 мг, 0,0000562 моль), и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа. ЖХ/Масс-спектрометрия показала превращение в продукт и отсутствие оставшегося сульфида. Реакционную смесь концентрировали с использованием роторного испарителя, и продукт выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ/Масс-спектрометрии с использованием колонки C18 19 мм×100 мм; 18% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1% ТФУК), 1,0 минуты, до 35% в течение 6 минут; 30 мл/мин; детектор установлен на m/z 431 нм; время удерживания, 5,6 минуты. Продукт выделяли из элюата с помощью лиофильной сушки. Выход составил 27,6 мг соли ТФУК. ВЭЖХ метод представлял собой: Zorbax SB C18, 5 мкм, 15 см, 35 °С, поток 1,2 мл/мин, 10% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,05% ТФУК), до 100% CH<sub>3</sub>CN в течение

9,0 минут; время остановки 12,3 минуты; детектор 268 нм; время удерживания исходное вещество, 5,6 минуты; сульфоксид, 4,8 минуты; сульфон, 5,2 минуты, МСРВА, 6,0 минуты.  $^1\text{H}$  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). Масс-спектр (ES) 431 (M+1).

**Пример 688: Трифторацетат 2-[(цис-4-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклогексилметил)сульфонил]бензонитрил**

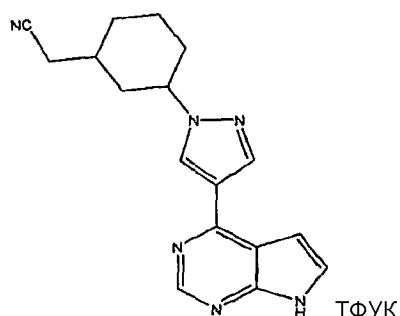


ТФУК

2-[(цис-4-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклогексилметил)сульфинил]бензонитрил (17,2 мг, 0,0000400 моль) (21 мг соли ТФУК) растворяли в ДХМ (10 мл) и охлаждали до 0°C. К этой смеси добавляли МСРВА (18 мг, 0,0000800 моль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C, и затем в течение 16 часов при комнатной температуре. ВЭЖХ и ЖХМС показали площадь, соответствующую 80% продукта, и площадь, соответствующую 3% сульфоксида. МСРВА удаляли с использованием промывания насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , и полученную промытую смесь концентрировали с использованием роторного испарителя. Продукт выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ/Масс-спектрометрии с использованием колонки C18 19 мм×100 мм; 23%  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$  (0,1% ТФУК), 1,0 минуты, до 43% в течение 6 минут; 30 мл/мин; детектор установлен на m/z 447 нм; время удерживания, 5,1 минуты. Продукт выделяли из элюата с помощью лиофильной сушки. Выход составлял 5 мг соли ТФУК.  $^1\text{H}$  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). Масс-

спектр (ES) 447 (M+1).

**Пример 689: Трифторацетат 3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексилацетонитрила**



Стадия 1: 3-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексанон  
К раствору 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (309 мг, 0,980 ммоль) в АСН (6 мл) добавляли 2-циклогексен-1-он (190 мкл, 01,96 ммоль), с последующим добавлением ДБУ (40 мкл, 0,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение одного часа, в этот момент ЖХМС показал завершение присоединения. Смесь упаривали в вакууме и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, получая продукт (397 мг, 98%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 8,84 (с, 1Н), 8,27 (с, 1Н), 8,25 (с, 1Н), 7,45 (д, 1Н), 6,79 (д, 1Н), 5,67 (с, 2Н), 4,61 (м, 1Н), 3,55 (м, 2Н), 3,05-2,90 (м, 2Н), 2,45-2,30 (м, 4Н), 2,05 (м, 1Н), 1,90 (м, 1Н), 0,92 (м, 2Н), -0,06 (с, 9Н). Масс-спектр (EI) m/z = 412,2 (M+H).

Стадия 2: (2Е, Z)-3-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексилденацетонитрил

К раствору t-BuOK в ТГФ (1,0 М, 0,255 мл, 0,255 ммоль) при 0°С добавляли по каплям раствор диэтилцианометилфосфоната (43 мкл, 0,27 ммоль) в ТГФ (0,6 мл). Реакционную смесь выдерживали в течение 10 минут, затем добавляли по каплям раствор 3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]-пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексанона (100,0 мг, 0,2430 ммоль) в ТГФ (0,34 мл). После завершения прибавления, охлаждающую баню убирали и реакционную смесь выдерживали при температуре

окружающей среды в течение 16 часов, в этот момент ЖХМС показывал завершение присоединения с образованием целевого продукта в виде смеси E- и Z-изомеров (87,9 мг, 83%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 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). Масс-спектр (EI)  $m/z = 435,2$  (M+H).

Стадия 3: 3-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этоксид]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклогексилацетонитрил

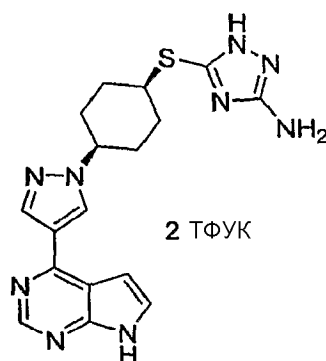
К (2E, Z)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклогексиденацетонитрилу (42,0 мг, 0,0966 ммоль) добавляли ТГФ (0,5 мл). Полученный раствор охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$ , и затем добавляли по каплям 1,0M раствор L-Selectride® в ТГФ (120 мкл, 0,12 ммоль). Реакционную смесь выдерживали  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 часа, в этот момент ЖХМС показывал завершение восстановления. Реакционную смесь гасили при  $-78^\circ\text{C}$  путем добавления насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и  $\text{EtOAc}$ , и затем оставляли нагреваться до температуры окружающей среды. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дополнительно  $\text{EtOAc}$ . Объединенную органическую фазу промывали водой, затем насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  и затем сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, получая продукт (26,5 мг, 63%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 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). Масс-спектр (EI)  $m/z = 437,2$  (M+H).

Стадия 4: Трифторацетат 3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклогексилацетонитрила

К 3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклогексилацетонитрилу (30,1 мг, 0,0689 ммоль) добавляли ДХМ (1,0 мл) и ТФУК (1,0 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре

окружающей среды, в этот момент ЖХМС показывал завершение расщепления с образованием N-гидроксиметильного промежуточного соединения. Растворитель удаляли и к остатку добавляли метанол (1,0 мл) с последующим добавлением этилендиамина (37 мкл, 0,55 ммоль), после чего реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов, в этот момент ЖХМС показывал завершение реакции. Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью препаративной ЖХМС, получая продукт в виде соли ТФУК (24 мг, 83%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 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). Масс-спектр (EI)  $m/z = 307,10$  (M+H).

**Пример 690: Бис(трифторацетат)-5-({цис-4-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексил}тио)-1Н-1,2,4-триазол-3-амин**



Стадия 1: транс-4-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексанол

Раствор 4-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексанона (662 мг, 1,61 ммоль) в ТГФ (5 мл) охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и медленно добавляли тетрагидроалюминат лития (2М в ТГФ, 0,804 мл, 1,61 ммоль). Смесь оставляли нагреваться медленно до температуры окружающей среды, до тех пор пока ЖХМС не показывал завершение восстановления. Реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и гасили, добавляя по каплям воду (0,5 мл). Добавляли ДХМ, и смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды, после чего выпавшие в осадок твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат упаривали в вакууме, получая в остатке белое твердое вещество (0,63 г, 99%). ВЭЖХ твердого вещества

показала соотношение транс- к цис-продукту, приблизительно равное 4:1. ТСХ (6:3:1 EtOAc:гексаны:изопропанол) давала Rf, равный 0,25 для цис-продукта, и 0,18 для транс-продукта. Продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, выделяя 230 мг чистого транс-спирта и 25 мг чистого цис-спирта, и 350 мг смеси изомеров.

$^1\text{H}$  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). Масс-спектр (EI)  $m/z = 414$  (M+H).

Стадия 2: транс-4-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклогексил метансульфонат

К транс-4-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклогексанолу (154 мг, 0,372 ммоль) добавляли ДХМ (1,0 мл) и ТЕА (73 мкл, 0,52 ммоль). Полученный раствор затем охлаждали до 0°C и добавляли метансульфонилхлорид (34 мкл, 0,45 ммоль). Реакционную смесь выдерживали в течение 2 часов, в этот момент ТСХ и ЖХМС показывали завершение реакции. Реакционную смесь распределяли между водой и ДХМ, фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дополнительно растворителем. Объединенную органическую фазу промывали водой, затем насыщенным раствором NaCl, затем сушили над  $\text{MgSO}_4$  и упаривали в вакууме, получая неочищенный продукт который использовали без дополнительной очистки (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). Масс-спектр (EI)  $m/z = 492,1$  (M+H).

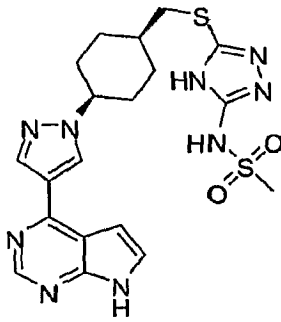
Стадия 3: Бис(трифторацетат)5-( {цис-4-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклогексил} тио)-1H-1,2,4-триазол-3-амин

К раствору транс-4-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-

7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексил метансульфоната (42 мг, 0,085 ммоль) в ДМФ (800 мкл) добавляли 3-амино-1Н-1,2,4-триазол-5-тиол (30 мг, 0,26 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (36 мг, 0,26 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и выдерживали при 100°C в течение 2 часов, в этот момент ЖХМС показывал преобразование в целевой продукт. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали последовательно простым эфиром, этилацетатом и смесью 3:1 хлороформ:изопропиловый спирт. Объединенную органическую фазу промывали водой, затем насыщенным раствором NaCl, сушили над MgSO<sub>4</sub> и упаривали в вакууме, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, получая 5-((цис-4-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексил)тио)-1Н-1,2,4-триазол-3-амин (27,3 мг, 63%). К продукту добавляли ДХМ (0,5 мл) и ТФУК (0,5 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре окружающей среды, в этот момент ЖХМС показывал полное расщепление в N-гидроксиметильное промежуточное соединение. Растворитель удаляли и к остатку добавляли метанол (1,0 мл), затем NH<sub>4</sub>OH (0,3 мл), реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов, в этот момент ЖХМС показывал завершение удаления защитной группы. Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью препаративной ЖХМС, получая продукт в виде бис-ТФУК соли (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). Масс-спектр (EI) m/z = 382,2 (M+H).

**Пример 691:** Трифторацетат N-{5-[(цис-4-[4-(7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексил)метил)тио]-4Н-1,2,4-триазол-3-ил}метансульфонамида





ТФУК

Стадия 1. N-5-[(цис-4-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексилметил)тио]-4Н-1,2,4-триазол-3-илметансульфонамид

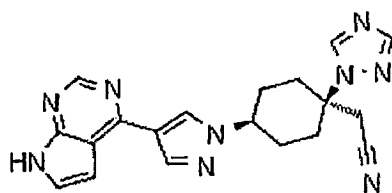
5-[(цис-4-[4-(7-[2-(Триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексилметил)тио]-4Н-1,2,4-триазол-3-амин (30,00 мг,  $5,706 \times 10^{-5}$  моль) растворяли в ДХМ (2,00 мл, 0,0312 моль) вместе с ТЕА (0,024 мл, 0,00017 моль) и охлаждали до 0°C. К реакционной смеси добавляли метансульфонилхлорид (0,0066 мл, 0,000086 моль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 60 минут, в этот момент ЖХМС анализ показал присутствие преимущественно продукта. Реакционную смесь хроматографировали на силикагеле с использованием EtOAc в качестве элюента, получая продукт. ЖХ/Масс-спектр (M+)<sup>+</sup>: 604

Стадия 2. N-5-[(цис-4-[4-(7Н-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексилметил)тио]-4Н-1,2,4-триазол-3-илметансульфонамид

В 1-горлую круглодонную колбу [А] N-5-[(цис-4-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклогексилметил)тио]-4Н-1,2,4-триазол-3-илметансульфонамид (0,025 г, 0,000041 моль) растворяли в ДХМ (3,00 мл, 0,0468 моль) и добавляли ТФУК (мл, 0,006 моль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов, в этот момент ЖХМС анализ показал отсутствие исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали с использованием роторного испарителя и растворяли в метаноле (2,00 мл, 0,0494 моль) и добавляли 16М аммиак в воде (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов, в этот момент ЖХМС

анализ показал отсутствие исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали с использованием роторного испарителя и очищали препаративной ЖХ, получая продукт в виде трифторацетатной соли. ЖХ/Масс-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).

**Пример 692:** [цис-4-[4-(7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил) циклогексил] ацетонитрил

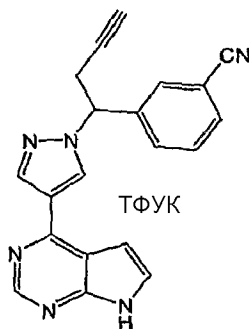


1H-1,2,4-Триазол (91,0 мг, 0,00132 моль), ДБУ (174 мкл, 0,00070 моль), [A] 4-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклогексиденацетонитрил (86,4 мг, 0,000199 моль) и АСН (2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 4 дня, ЖХМС показал примерно 58% площадь продукта (два пика, M+N 504, соотношение 1:1). ДБУ в реакционной смеси нейтрализовали с использованием ТФУК. Продукт выделяли препаративной ВЭЖХ с использованием колонки C18 30 мм×100 мм; 32% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1% ТФУК), 1 минута, до 47% в течение 6 минут; 60 мл/мин; детектор установлен на 254 нм; время удерживания, 5,1 (А) и 5,4 (В) минуты. Элюат концентрировали с использованием роторного испарителя, получая 22 мг (А) и 36 мг (В).

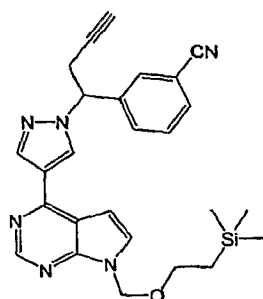
Удаление защитной группы. Продукты растворяли по отдельности в ТФУК (0,5 мл) и перемешивали в течение 1 часа. ЖХМС показал превращение в гидроксиметильное производное (M+N 404). Растворы концентрировали с использованием роторного испарителя для удаления ТФУК. Добавляли метанол, и полученные смеси опять концентрировали. Полученный остаток растворяли в метаноле (1 мл), и добавляли гидроксид аммония (0,25 мл). Раствор перемешивали 0,5 часа. ЖХМС показал завершение удаления

защитной группы (M+N 374), и смесь затем концентрировали с использованием роторного испарителя. Каждый изомер выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ/масс-спектрометрии с использованием колонки C18 19 мм×100 мм; 15% CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O (0,1% ТФУК), 1,5 минуты, до 32% в течение 6 минут; 30 мл/мин; детектор установлен на m/z 374; время удерживания, 4,5 мин (А) и 4,7 (В) мин. Элюаты подвергали лиофильной сушке. Выход 13 мг изомера А и 24 мг изомера В (ТФУК соли, белые твердые вещества). ЯМР анализ (включая NOE и COSY) соответствовал ожидаемым структурам, где А=цис, и В=транс. ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО): 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). Масс-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). Масс-спектр (ES) 374 (M+1).

**Пример 705: Трифторацетат 3-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бут-3-ин-1-ил-бензонитрила**



Стадия 1: 3-{1-[4-(7-{[2-(Триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бут-3-ин-1-ил}бензонитрил

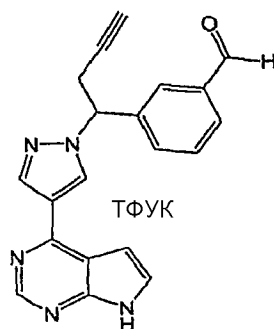


1M Диизобутилалюминийгидрид в гексане (0,31 мл) добавляли по каплям к раствору метил 3-(3-цианофенил)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаноата (100 мг, 0,0002 моль) (получен с использованием способа, аналогичного примеру 712, стадия 1) в ДХМ (3 мл, 0,05 моль) и смесь охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 4 часов и после этого гасили холодным метанолом (3 мл, 0,07 моль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до  $0^{\circ}\text{C}$  и добавляли карбонат калия (60 мг, 0,0004 моль) и реагент Бестманна-Охира (1,5 экв., 57 мг) (E. Quesada et al, *Tetrahedron*, 62 (2006) 6673-6680). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, и затем распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали с использованием силикагеля (EtOAc/гексан от 1 :3 до 1:1), получая целевой продукт, 3-{1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]-метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бут-3-ин-1-ил}бензонитрил (40 мг смеси),  $m/z = 469$  ( $M+1$ ).

Стадия 2: Трифторацетат 3-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бут-3-ин-1-илбензонитрила

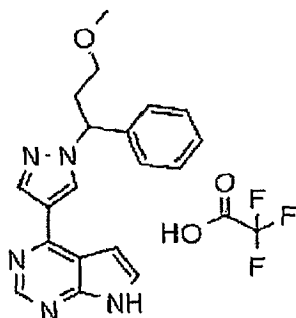
Указанное в заголовке соединение получали (4,5 мг, 46%) в виде аморфного белого твердого вещества с использованием способа, аналогичного описанному в примере 712, Стадия 4.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО):  $\delta$  12,5 (ушир., 1H), 9 (с, 1H), 8,8 (с, 1H), 8,4 (с, 1H), 8 (с, 1H), 7,8 (м, 2H), 7,7 (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).  $m/z = 339$  ( $M+1$ ).

**Пример 706: 3-{1-[4-(7Н-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-ил]бут-3-ин-1-ил}бензальдегид трифторацетат**

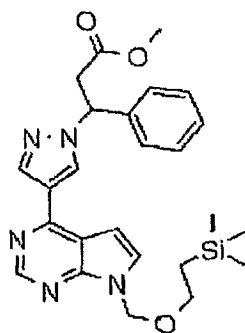


Указанное в заголовке соединение получали в виде вторичного продукта (4,5 мг, 46%) с использованием способа примера 705, в виде аморфного белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (с, 1H), 9 (с, 1H), 8,8 (с, 1H), 8,4 (с, 1H), 8 (с, 1H), 7,9 (м, 1H), 7,8 (м, 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).  $m/z = 342$

**Пример 712: Трифторацетат 4-[1-(3-метокси-1-фенилпропил)-1H-пиразол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина**



Стадия 1: Метил 3-фенил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаноат

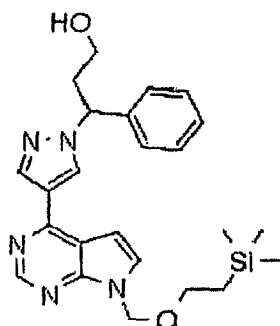


Раствор метил (2E)-3-фенилакрилата (500 мг, 0,003 моль) в  $\text{ACN}$  (2 мл, 0,04 моль) медленно добавляли к раствору 4-(1H-

пирозол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (0,5 г, 0,002 моль) в АСN (2 мл, 0,04 моль) и ДБУ (500 мкл, 0,003 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение выходных дней. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая масло. Продукт очищали FCC на силикагеле с использованием смеси EtOAc/гексан (от 1:2 до 1:1), получая метил 3-фенил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пирозол-1-ил]пропаноат (500 мг, 70%) в виде полутвердого остатка.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 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).

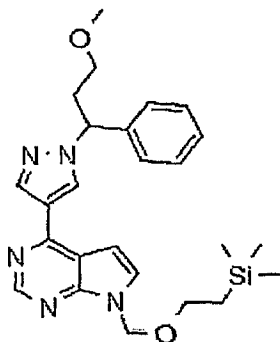
Стадия 2: 3-Фенил-3-[4~(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пирозол-1-ил]пропан-1-ол



Диизобутилалюминийгидрид в гексане (1 М, 0,69 мл) добавляли к раствору метил 3-фенил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пирозол-1-ил]пропаноата (150 мг, 0,00031 моль) в ДХМ (3 мл, 0,05 моль) и смесь охлаждали до -78°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при -78°C и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили метанолом (100 мкл) и насыщенным раствором хлорида аммония (100 мкл), затем помещали в этилацетат, сушили над MgSO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат

концентрировали, получая 3-фенил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропан-1-ол (130 мг, 92%) в виде масла.  $m/z = 450$  (M+1).

Стадия 3: 4-[1-(3-Метокси-1-фенилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин



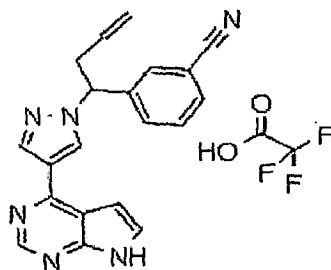
Гидрид натрия (9,6 мг, 0,00040 моль) добавляли к раствору 3-фенил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропан-1-ола (120 мг, 0,00027 моль) в ДМФ (3 мл, 0,04 моль) и смесь охлаждали до 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут и добавляли метилиодид (22 мкл, 0,00035 моль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая 4-[1-(3-метокси-1-фенилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (100 мг, 88%) в виде полутвердого вещества,  $m/z = 464$  (M+1).

Стадия 4: Трифторацетат 4-[1-(3-метокси-1-фенилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина

Трифторуксусную кислоту (2 мл, 0,02 моль) добавляли к смеси 4-[1-(3-метокси-1-фенилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (80 мг, 0,0002 моль) в ДХМ (3 мл, 0,05 моль) при комнатной температуре. Исходное вещество израсходовалось после перемешивания в течение 2 часов и реакционный раствор концентрировали для удаления ТФУК. Неочищенную реакционную смесь разбавляли метанолом (3 мл, 0,07 моль) и обрабатывали этилендиамином (0,3 мл, 0,004 моль)

при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов и концентрировали и очищали с помощью ВЭЖХ на колонке С-18, элюируя градиентно смесью АСН:вода, содержащей 0,2% ТФУК, получая указанное в заголовке соединение (43 мг, 60%) в виде белого аморфного твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,9 (с, 1H), 8,8 (с, 1H), 8,4 (с, 1H), 7,8 (с, 1H), 7,4 (м, 1H), 7,3 (м, 5H), 7,2 (ушир., 1H), 5,7 (м, 1H), 3,3 (м, 1H), 3,2 (с, 3H), 2,7 (м, 1H), 2,4 (м, 1H),  $m/z = 334$  (M+1).

**Пример 715: Трифторацетат 3-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бут-3-ен-1-илбензонитрила**

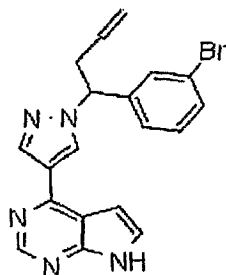


Смесь [4-1-[1-(3-бромфенил)бут-3-ен-1-ил]-1H-пиразол-4-ил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (20 мг, 0,00005 моль) в ДМФ (2 мл, 0,02 моль) и цианида цинка (60 мг, 0,0005 моль) дегазировали током азота. Смесь затем обрабатывали тетракис(трифенилфосфин)палладием (0) (40 мг, 0,00003 моль), опять дегазировали азотом и затем нагревали в микроволновом реакторе при 170°C в течение 15 минут. Реакционную смесь оставляли охлаждаться, фильтровали и очищали методом ВЭЖХ на колонке С-18, элюируя градиентом смеси АСН/вода/ТФУК, получая указанное в заголовке соединение (10 мг, 40%) в виде белого аморфного твердого вещества.

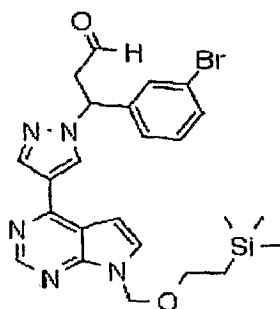
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО):  $\delta$  8,9 (с, 1H), 8,8 (с, 1H), 8,4 (с, 1H), 7,9 (с, 1H), 7,8 (м, 3H), 7,6 (м, 1H), 7,1 (ушир., 1H), 5,6-5,8 (м, 2H), 5,1 (д, 1H), 5 (д, 1H), 3,3 (м, 1H), 3 (м, 1H),  $m/z = 341$  (M+1).

**Пример 716: 4-1-[1-(3-Бромфенил)бут-3-ен-1-ил]-1H-пиразол-4-ил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин**





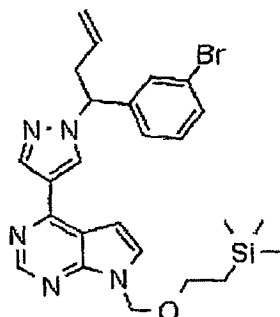
Стадия 1: 3-(3-Бромфенил)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пирозол-1-ил]пропаналь



Диизобутилалюминий гидрид в гексане (1 М, 4 мл) добавляли к охлажденному до  $-78^{\circ}\text{C}$  раствору этил 3-(3-бромфенил)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пирозол-1-ил]пропаноату (600 мг, 0,001 моль) в ДХМ (6 мл, 0,09 моль). После перемешивания в течение 4 часов, реакцию гасили холодным метанолом (300 мкл) и затем добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (500 мкл) и полученный раствор перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический слой промывали насыщенным водным раствором соли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексан:EtOAc (от 2:1 до 1:2), получая 3-(3-бромфенил)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пирозол-1-ил]пропаналь (400 мг, 70%) в виде масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,9 (с, 1Н), 8,9 (с, 1Н), 8,4 (с, 2Н), 7,6 (д, 1Н), 7,5 (д, 1Н), 7,4 (д, 1Н), 7,3-7,4 (м, 2Н), 6,8 (д, 1Н), 6,1 (м, 1Н), 5,7 (с, 2Н), 4 (м, 1Н), 3,6 (м, 2Н), 3,3 (дд, 1Н), 1,0 (м, 2Н), 0,01 (с, 9Н),  $m/z = 526, 528$  (M+1).

Стадия 2: 4-1-[1-(3-Бромфенил)бут-3-ен-1-ил]-1Н-пирозол-4-

ил-7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин



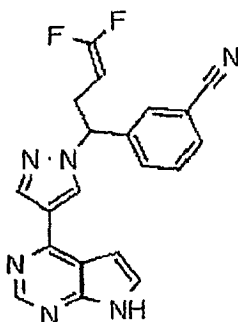
Трет-Бутоксид калия в ТГФ (1М, 200 мкл) добавляли к раствору иодида метилтрифенилфосфония (80 мг, 0,0002 моль) в ТГФ (2 мл, 0,02 моль) при 0°С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем охлаждали до -78°С. Добавляли по каплям 3-(3-бромфенил)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаналь (90 мг, 0,0002 моль) в ТГФ (2 мл, 0,02 моль). Реакционную смесь оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая масло. Продукт очищали с помощью FCC на силикагеле, элюируя смесью EtOAc:гексан, (1 :1), получая 4-1-[1-(3-бромфенил)бут-3-ен-1-ил]-1Н-пиразол-4-ил-7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (35 мг, 40%) в виде масла. m/z = 524, 526 (M+1).

Стадия 3: 4-1-[1-(3-Бромфенил)бут-3-ен-1-ил]-1Н-пиразол-4-ил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин

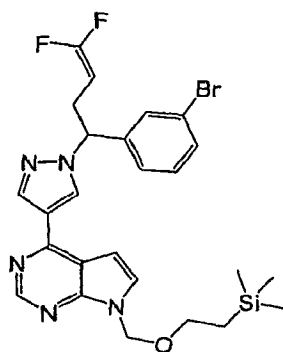
С использованием способа, аналогичного описанному в примере 712, стадия 4, но используя 4-1-[1-(3-бромфенил)бут-3-ен-1-ил]-1Н-пиразол-4-ил-7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин, получали указанное в заголовке соединение (10 мг, 30%) в виде белого аморфного твердого вещества, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,9 (с,1Н), 8,8 (с,1Н), 8,4 (с,1Н), 7,8 (с,1Н), 7,7 (с,1Н), 7,5 (м,2Н), 7,3 (м,1Н), 7,1 (с,1Н), 5,7 (м,2Н), 5,2 (д,1Н), 5,0 (д,1Н), 3,2 (м,1Н), 3,0 (м,1Н), m/z = 394, 396 (M+1).

**Пример 717: 3-(4,4-Дифтор)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-**

## d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бут-3-ен-1-илбензонитрил

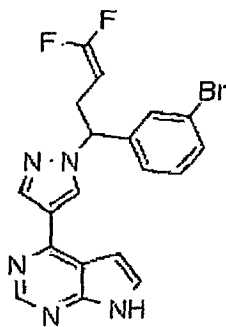


Стадия 1: 4-{1-[1-(3-Бромфенил)-4,4-дифторбут-3-ен-1-ил]-1Н-пиразол-4-ил}-7-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин



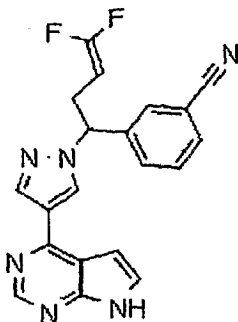
К раствору 3-(3-бромфенил)-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаналя (0,05 г, 0,00009 моль) в N,N-диметилацетамид (2 мл, 0,02 моль) добавляли трифенилфосфин (0,1 г, 0,0006 моль), дибромдифторметан (50 мкл, 0,0006 моль) и 0,76М цинк в ТГФ (0,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая масло. Продукт очищали FCC на силикагеле элюирование смесью EtOAc, гексан (1:2), получая 4-{1-[1-(3-бромфенил)-4,4-дифторбут-3-ен-1-ил]-1Н-пиразол-4-ил}-7-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (20 мг, 40%) в виде прозрачного масла. m/z = 560, 562 (M+1).

Стадия 2: 4-1-[1-(3-Бромфенил)-4,4-дифторбут-3-ен-1-ил]-1Н-пиразол-4-ил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин



С использованием способа, аналогичного описанному в примере 712, Стадия 4, но используя 4-1-[1-(3-бромфенил)-4,4-дифторбут-3-ен-1-ил]-1Н-пиразол-4-ил}-7-2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин, получали соединение 4-1-[1-(3-бромфенил)-4,4-дифторбут-3-ен-1-ил]-1Н-пиразол-4-ил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин (30 мг, 99%) в виде масла.  $m/z = 430, 432 (M+1)$ .

Стадия 3: 3-4,4-Дифтор-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бут-3-ен-1-ил-бензонитрил



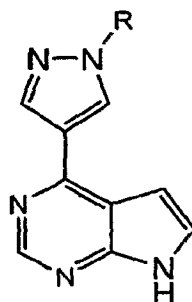
Смесь 4-1-[1-(3-бромфенил)-4,4-дифторбут-3-ен-1-ил]-1Н-пиразол-4-ил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидина (30 мг, 0,00007 моль) в ДМФ (2 мл, 0,02 моль) и цианида цинка (80 мг, 0,0007 моль) дегазировали азотом. Смесь затем обрабатывали тетракис(трифенилфосфин)палладием (0) (50 мг, 0,00004 моль) и дегазировали азотом, и затем нагревали в микроволновом реакторе при 170°C в течение 15 минут. Реакционную смесь затем оставляли охлаждаться, фильтровали и очищали методом ВЭЖХ на колонке С-18, при градиентном элюировании смесью АСН/вода/ТФУК, получая указанное в заголовке соединение (10 мг, 30%) в виде белого аморфного твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО):  $\delta$  8,9 (с, 1Н), 8,7 (с, 1Н), 8,4

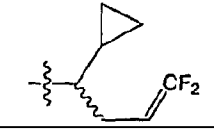
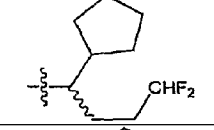
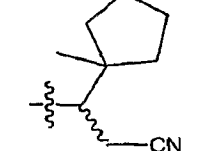
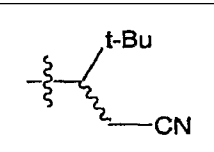
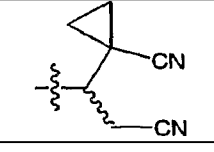
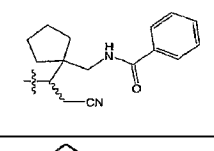
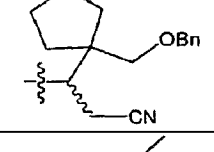
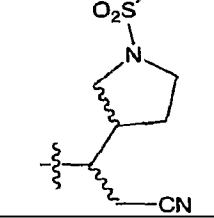
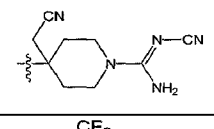
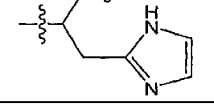
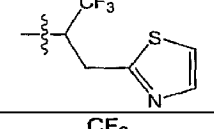
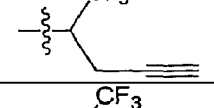
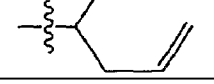
(с, 1H), 7,9 (с, 1H), 7,7 -7,8 (м, 3H), 7,5 (м, 1H), 7,1 (м, 1H), 5,7 (м, 1H), 4,3-4,4 (м, 1H), 3,1 (м, 1H), 2,9 (м, 1H).  
 $m/z = 377 (M+1)$ .

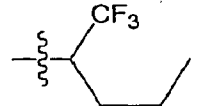
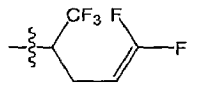
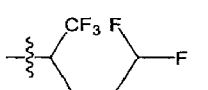
Следующие соединения в таблице 14 были получены, как указано в колонке «Получение пример №» и подробности некоторых иллюстративных синтетических методик приведены в таблице 14.

Таблица 14



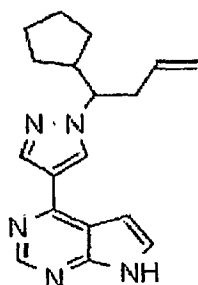
Пример №	Структура	Масс-спектр (M+H)	Название	Получение по примеру №
727		308	трифторацетатная соль 4-[1-(1-циклопентилбут-3-ен-1-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина	727
728		254	трифторацетатная соль 4-[1-(1-метилбут-3-ен-1-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина	727
729		452	трифторацетатная соль 4-[1-(1-циклопентил-2-циклопропилэтил)-1H-пиразол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина	727
730		306	трифторацетатная соль 4-[1-(1-циклопентилбут-3-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина	727
731		310	трифторацетатная соль 4-[1-(1-циклопентилбутил)-1H-пиразол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина	729
732		344	трифторацетатная соль 4-[1-(1-циклопентил-4,4-дифторбут-3-ен-1-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина	727
733		346	трифторацетатная соль 4-[1-(4,4-дифтор-1-тетрагидрофуран-3-ил)бут-3-ен-1-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина	727, стадии 3 и 4, затем 731 стадия 1*
734		254	трифторацетатная соль 4-[1-(1-метилбут-3-ен-1-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина	727, стадии 3 и 4, затем 731

735		316	трифторацетатная соль 4-[1-(1-циклопропил-4,4-дифторбут-3-ен-1-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7H-пирроло [2,3-d] пириимидина	727, стадии 3 и 4, затем 731
736		346	трифторацетатная соль 4-[1-(1-циклопентил-4,4-дифторбутил)-1H-пиразол-4-ил]-7H-пирроло [2,3-d] пириимидина	731
737		321	трифторацетатная соль 3-(1-метилциклопентил)-3-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пириимидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил] пропаннитрила	737
738		295	трифторацетатная соль (3R)- и (3S)-4,4 диметил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил)-7H-пирроло [2,3-d] пириимидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил] пентаннитрила	737
739		304	трифторацетатная соль 1-2-циано-1-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пириимидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил] этилциклопропанкарбонитрила	739
740		440	N-[1-2циано-1-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пириимидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил] этилциклопентил) метил]-бензамид	740
741		427	трифторацетатная соль 3-1-[(бензилокси)метил]циклопентил-3-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пириимидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил] пропаннитрила	741
742		386	трифторацетатная соль 3-[1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил]-3-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пириимидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил] пропаннитрила	742
743		375	N'-циано-4 (цианометил)-4-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пириимидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил] пиперидин-1-карбоксимидамид	743
744		348	4-1-[2,2,2-трифтор-1-(1H-имидазол-2-илметил)этил]-1H-пиразол-4-ил-7H-пирроло [2,3-d] пириимидин	744
7454		379	4-(1-(1R)-2,2,2-трифтор-1-(4-метил-1,3тиазол-2-ил)метил)этил-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло [2,3-d] пириимидин	745
746		306	4-[1-(трифторметил)бут-3-ин-1-ил]-1H-пиразол-4-ил]-7H-пирроло [2,3-d] пириимидин	730
747		308	4-1-[1-(трифторметил)бут-3-ен-1-ил]-1H-пиразол-4-ил]-7H-пирроло [2,3-d] пириимидин	727

748		310	4-1-[1-(трифторметил)бутил]-1Н-пирразол-4-ил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин	731
749		344	4-1-[4,4-дифтор-1-(трифторметил)бут-3-ен-1-ил]-1Н-пирразол-4-ил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин	732
750		346	4-1-[4,4-дифтор-1-(трифторметил)бутил]-1Н-пирразол-4-ил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин	731

\* Стадия 1 примера 731 была модифицирована следующим образом:  $\text{Ph}_3\text{P}$  и  $\text{CF}_2\text{Br}_2$  объединяли в DMAC при  $0^\circ\text{C}$  и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры до завершения образования илида по данным ЖХМС. Раствор илида затем повторно охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и добавляли к раствору илида альдегид и цинк и реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры.

**Пример 727: Трифторацетатная соль 4-[1-(1-циклопентилбут-3-ен-1-ил)-1Н-пирразол-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина**



•ТФУК

Стадия 1: (2E)-3-Циклопентилакриловая кислота

К раствору малоновой кислоты (1,06 г, 10,2 моль) в пиридине (1,25 мл) добавляли пиперидин (0,15 мл) и циклопентанкарбальдегид (1,00 г, 10,2 ммоль). Смесь нагревали при  $40^\circ\text{C}$  в течение 2 часов с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь затем охлаждали на ледяной бане и добавляли для подкисления 2N HCl. Продукт экстрагировали простым эфиром. Эфирный экстракт промывали водн. HCl и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и растворитель удаляли в вакууме, получая продукт (1,30 г, 77%), который использовали без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 5,7,06 (дд, 1H), 5,80 (дд, 1H), 2,70-2,54 (м, 1H), 1,93-1,32 (м, 8H); Масс-спектр (ES): 141 (M+H).

Стадия 2. Метил (2E)-3-циклопентилакрилат

К раствору (2E)-3-циклопентилакриловой кислоты (1,3 г, 9,3 ммоль) в ДХМ (65 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли по каплям оксалилхлорид

(3,1 мл, 37 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 40 минут, затем при комнатной температуре в течение 2 часов. Летучие компоненты упаривали, получая (2E)-3-циклопентилакрилоилхлорид в виде бесцветной жидкости. Часть данного (2E)-3-циклопентилакрилоилхлорида (0,75 г, 4,7 моль) растворяли в метаноле (10 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 2 часов. Растворитель упаривали, получая 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).

Стадия 3. Метил 3-циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаноат

К раствору 4-(1H-пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (2,9 г, 9,2 ммоль) и метил (2E)-3-циклопентилакрилата (1,70 г, 11,0 ммоль) в АСН (100 мл) добавляли ДБУ (2,7 мл, 18 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 96 часов. АСН удаляли в вакууме, и полученный остаток растворяли в этилацетате. Данный раствор промывали 1,0N HCl, затем насыщенным раствором соли, и затем сушили над сульфатом натрия, и растворитель удаляли в вакууме. С помощью колоночной флэш-хроматографии (элюирование градиентом 0-70% этилацетата в гексанах) получали 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); Масс-спектр (ES): 470 (M+H).

Стадия 4. 3-Циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаналь

К раствору метил 3-циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7H-пирроло-[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаноата (0,501 г, 1,07 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) при -78°C добавляли по каплям 1,00M раствор



диизобутилалюминийгидрида в ДХМ (2,35 мл). Реакционную смесь перемешивали при постепенном нагревании до  $-10^{\circ}\text{C}$  в течение 2 часов. При этой температуре добавляли дополнительную порцию 1,0М раствора диизобутилалюминийгидрида в ДХМ (1,50 мл). Когда по данным ЖХ-масс-спектрометрии было определено, что реакция закончилась, добавляли насыщенный раствор тартрата К/Na, а затем простой эфир. Полученную смесь перемешивали в течение двух часов при комнатной температуре. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, затем сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме, получая вязкое масло, которое использовали без дополнительной очистки. Масс-спектр (ES): 442 (M+N).

К раствору оксалилхлорида (0,108 мл, 1,28 ммоль) в ДХМ (10,0 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли ДМСО (151 мкл, 2,13 ммоль). После перемешивания в течение 5 минут добавляли 3-циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло-[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропан-1-ол (471 мг, 1,07 ммоль) в ДХМ (3,00 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Затем добавляли ТЕА (594 мкл, 4,26 ммоль). Полученную смесь затем оставляли нагреваться до комнатной температуры на протяжении 30 минут. Добавляли воду, и слои разделяли. Органический слой промывали последовательно 0,1N HCl, водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли, и затем сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме. С помощью колоночной флэш-хроматографии (элюирование градиентом 0-60% этилацетата в гексанах) получали продукт (384 мг, 82%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 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); Масс-спектр (ES): 440 (M+N).

Стадия 5. 4-[1-(1-Циклопентилбут-3-ен-1-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин

К 1,0М раствору трет-бутоксиды калия в ТГФ (0,207 мл) в ТГФ (2,0 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  добавляли бромид трифенилметилфосфония

(77,8 мг, 0,218 ммоль). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение 30 минут. Добавляли раствор 3-циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаналя (0,100 г, 0,228 ммоль) в ТГФ (2,0 мл). Через 30 минут, смесь гасили путем добавления насыщенного раствора хлорида аммония и затем продукт экстрагировали простым эфиром. Эфирный экстракт сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме. С помощью колоночной флэш-хроматографии (элюирование градиентом 0-40% этилацетата в гексанах) получали продукт (40 мг, 44%).

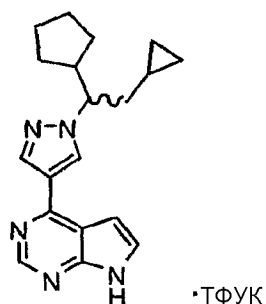
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,84 (с, 1Н), 8,26 (с, 1Н), 8,19 (ушир.с, 1Н), 7,40 (с, 1Н), 6,83 (ушир.с, 1Н), 5,67 (с, 2Н), 5,60 (ддт, 1Н), 5,01 (дкв., 1Н), 4,97-4,93 (м, 1Н), 3,99 (дт, 1Н), 3,54 (т, 2Н), 2,79-2,60 (м, 2Н) 2,60-2,40 (м, 1Н), 1,99-1,89 (м, 1Н), 1,75-1,41 (м, 5Н), 1,37-1,12 (м, 2Н), 0,92 (т, 2Н), -0,06 (с, 9Н); Масс-спектр (ES): 438 (M+H).

Стадия 6. Трифторацетатная соль 4-[1-(1-циклопентилбут-3-ен-1-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина

4-[1-(1-Циклопентилбут-3-ен-1-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (13 мг, 0,030 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл) и добавляли ТФУК (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в ТГФ (2 мл), и добавляли 6N NaOH (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и затем распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме. Очистка методом препаративной ВЭЖХ/Масс-спектрометрии (колонок C18, элюирование градиентом  $\text{H}_2\text{O}$  в ACN, содержащем 0,1% ТФУК) давала продукт (10 мг, 80%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -DMCO):  $\delta$  12,73 (с, 1Н), 8,88 (с, 2Н), 8,43 (с, 1Н), 7,79 (т, 1Н), 7,19 (дд, 1Н), 5,60 (ддт, 1Н), 5,00-4,93 (м, 1Н), 4,91-4,87 (м, 1Н), 4,23 (дт, 1Н), 2,76-2,59 (м, 2Н), 2,47-2,34 (м, 1Н), 1,92-1,82 (м, 1Н), 1,68-1,22 (м, 6Н), 1,21-1,09 (м, 1Н); Масс-спектр (ES): 308 (M+H).

Пример 729: Трифторацетатная соль 4-[1-(1-циклопентил-2-циклопропилэтил)-1H-пиразол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина



Стадия 1. Трифторацетатная соль 4-[1-(1-циклопентил-2-циклопропилэтил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина

Раствор 4-[1-(1-циклопентилбут-3-ен-1-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (получен в примере 727, стадия 5) (54,0 мг, 0,123 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли к свежеприготовленному эфирному раствору избытка  $\text{CH}_2\text{N}_2$ , выдерживаемому при  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли ацетат палладия (10,0 мг, 0,044 моль). После выдерживания смеси в течение 2 часов, избыток  $\text{CH}_2\text{N}_2$  гасили путем добавления уксусной кислоты. Раствор затем разбавляли дополнительно ДХМ, промывали последовательно насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным раствором соли, и сушили над сульфатом натрия, и растворитель удаляли в вакууме. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ/масс-спектрометрии (колонка C18, элюирование градиентом  $\text{H}_2\text{O}$  и ACN, содержащим 0,1% ТФУК) получали 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); Масс-спектр (ES): 425 (M+H).

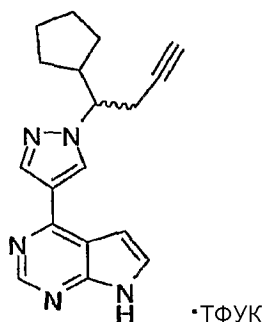
Стадия 2. Трифторацетатная соль 4-[1-(1-циклопентил-2-циклопропилэтил)-1H-пиразол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина

Трифторацетатную соль 4-[1-(1-циклопентил-2-циклопропилэтил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (13 мг,

0,023 моль) перемешивали при комнатной температуре в растворе ДХМ (2 мл), содержащем ТФУК (1,5 мл), в течение двух часов. Растворитель удаляли в вакууме. Полученный остаток повторно растворяли в ТГФ (3 мл), и добавляли 6N NaOH (2 мл). После перемешивания в течение одного часа, смесь распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ/масс-спектрометрии (колонка C18, элюирование градиентом H<sub>2</sub>O в ACN, содержащем 0,1% ТФУК) получали продукт (9 мг, 90%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO): 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); Масс-спектр (ES): 322 (M+H).

**Пример 730: Трифторацетатная соль 4-[1-(1-циклопентилбут-3-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина**



Стадия 1. 4-[1-(1-Циклопентилбут-3-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин

К смеси карбоната калия (38,4 мг, 0,278 ммоль) в метаноле (2,0 мл) при 0°C добавляли раствор 3-циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаналя (получен как в примере 727, стадия 4) (61,0 мг, 0,139 ммоль) в метаноле (1,0 мл), с последующим добавлением раствора диметил (1-диазо-2-оксипропил) фосфоната (40,0 мг, 0,208 ммоль) в метаноле (1,0 мл). Смесь медленно нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 часов. Смесь затем разбавляли водой и экстрагировали

этилацетатом. Объединенные экстракты промывали водой, насыщенным раствором хлорида аммония, и затем сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме, получая продукт, который использовали без дополнительной очистки (52 мг, 86%).

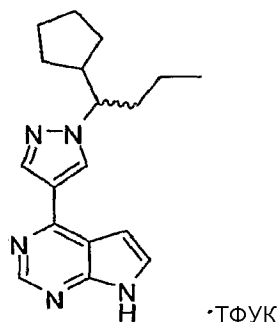
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,85 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,41 (д, 1H), 6,84 (д, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,14 (ддд, 1H), 3,53 (т, 2H), 2,90 (ддд, 1H), 2,79 (ддд, 1H), 2,66-2,49 (м, 1H), 1,98 (т, 1H), 2,00-1,88 (м, 1H), 1,78-1,44 (м, 5H), 1,39-1,11 (м, 2H), 0,92 (т, 2H), -0,06 (с, 9H); Масс-спектр (ES): 436 (M+H).

Стадия 2. Трифторацетатная соль 4-[1-(1-циклопентилбут-3-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина

Раствор 4-[1-(1-циклопентилбут-3-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-ил]-3-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (52 мг, 0,12 ммоль) в ДХМ (3 мл) и ТФУК (1 мл) перемешивали в течение 2 часов. Растворители удаляли в вакууме. Полученный остаток растворяли в ТГФ (3 мл) и добавляли 6N NaOH (2 мл). После перемешивания в течение 1 часа, смесь распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ/масс-спектрометрии (колонка C18, элюирование градиентом  $\text{H}_2\text{O}$  в ACN, содержащем 0,1% ТФУК) давала продукт (30 мг, 60%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  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); Масс-спектр (ES): 306 (M+H).

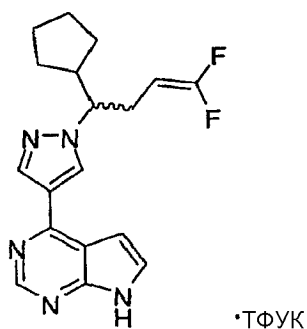
**Пример 731: Трифторацетатная соль 4-[1-(1-циклопентилбутил)-1H-пиразол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина**



Трифторацетатную соль 4-[1-(1-циклопентилбут-3-ин-1-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (получен в примере 729) (20 мг, 0,048 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли каталитическое количество 5% Pd-C. Смесь перемешивали при одной атмосфере водорода из имеющегося баллона. Через 2 часа смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ/Масс-спектрометрии (колонка C18, элюирование градиентом H<sub>2</sub>O и CAN, содержащим 0,1% ТФУК), получая 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); Масс-спектр (ES): 310 (M+H).

**Пример 732: Трифторацетатная соль 4-[1-(1-циклопентил-4,4-дифторбут-3-ен-1-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина**



Стадия 1. 4-[1-(1-Циклопентил-4,4-дифторбут-3-ен-1-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин

К раствору 3-циклопентил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаналя (получен как в примере 727, стадия 4)

(181 мг, 0,41 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (3,6 мл) добавляли трифенилфосфин (294 мг, 1,12 ммоль), а затем дибромдифторметан (235 мг, 1,12 ммоль). Затем добавляли в виде одной порции цинк Rieke® (1,8 мл суспензии 2,5 г в 50 мл ТГФ). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 часов. Смесь фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат распределяли между простым эфиром и водой. Эфирный слой промывали водой и насыщенным раствором соли, затем сушили над сульфатом натрия, и растворитель удаляли в вакууме. С помощью колоночной флэш-хроматографии (элюирование градиентом 0–30% этилацетата в гексанах) получали 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); Масс-спектр (ES): 474 (M+H).

Стадия 2. Трифторацетатная соль 4-[1-(1-циклопентил-4,4-дифторбут-3-ен-1-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина

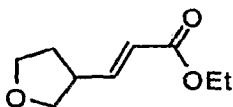
Раствор 4-[1-(1-циклопентил-4,4-дифторбут-3-ен-1-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (41 мг, 0,086 ммоль) в ДХМ (3 мл) и ТФУК (1,5 мл) перемешивали в течение двух часов при комнатной температуре. Раствор затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток повторно растворяли в ТГФ (3 мл), и добавляли 6N NaOH (2 мл). После перемешивания в течение 1 часа смесь распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ/масс-спектрометрии (колонок C18, элюирование градиентом H<sub>2</sub>O в ACN, содержащем 0,1% ТФУК) давала целевой 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); Масс-спектр (ES): 344 (M+H).

Когда сопряженные акцепторы, такие как использованные в

примере 737, стадия 3, были коммерчески не доступными, такие соединения получали в соответствии с методикой, приведенной ниже для этил (2E)-3-(тетрагидрофуран-3-ил) акрилата (для получения по примеру 733).

Получение этил (2E)-3-(тетрагидрофуран-3-ил) акрилата



Стадия А: Тетрагидрофуран-3-карбальдегид

К раствору периодинана Десса-Мартина (3,37 г, 7,95 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли тетрагидрофуран-3-илметанол (0,701 мл, 7,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов, и растворитель затем удаляли в вакууме. С помощью колоночной флэш-хроматографии (с использованием ДХМ в качестве элюента) получали продукт в виде прозрачного масла, который использовали без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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).

Стадия В: Этил (2E)-3-(тетрагидрофуран-3-ил) акрилат

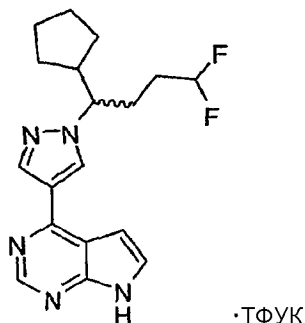
При  $0^\circ\text{C}$  к смеси гидроксида натрия (60% в минеральном масле) (382 мг, 9,40 ммоль) в ДМФ (15,0 мл) (также можно использовать ТГФ) добавляли по каплям триэтилфосфонацетат (1,72 мл, 8,68 ммоль). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут, затем повторно охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , и в этот момент добавляли по каплям раствор тетрагидрофуран-3-карбальдегида (724 мг, 7,23 ммоль) в ДМФ (4,0 мл). Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1,5 часов, в этот момент смесь разбавляли водой и продукт экстрагировали простым эфиром. Объединенные экстракты промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме. С помощью колоночной флэш-хроматографии (элюирование градиентом 0-40% этилацетата в гексанах) получали продукт (640 мг, 52%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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).

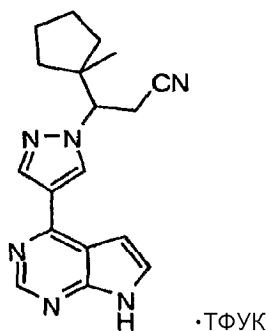
**Пример 736: Трифторацетатная соль 4-[1-(1-циклопентил-4,4-дифторбутил)-1H-пиразол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина**



Трифторацетатную соль 4-[1-(1-циклопентил-4,4-дифторбут-3-ен-1-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (получена как в примере 731) (20,0 мг, 0,041 ммоль) растворяли в метанола (3 мл), и добавляли каталитическое количество 5% Pd-на-C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, в атмосфере водорода, обеспечиваемой имеющимся баллоном. Смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ/Масс-спектр (колонка C18, элюирование градиентом H<sub>2</sub>O в ACN, содержащем 0,1% ТФУК), получая продукт (4 мг, 21%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): 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); Масс-спектр (ES): 346 (M+H).

**Пример 737: Трифторацетатная соль 3-(1-метилциклопентил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила**



Стадия 1. 1-Метилциклопентанкарбальдегид

К раствору циклопентанкарбальдегида (1,00 мл, 9,36 ммоль)

в ДХМ (47 мл) при 0°C добавляли твердый трет-бутоксид калия (1,44 г, 12,2 ммоль) в виде одной порции с последующим добавлением метилиодида (1,7 мл, 28 ммоль) в виде одной порции. Через 30 минут при 0°C, реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 16 часов. Смесь выливали в насыщенный раствор соли, и слои разделяли. Органический слой сушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали и использовали на стадии 2 без дополнительной очистки.

Стадия 2: (2Z)- и (2E)-3-(1-Метилциклопентил) акрилонитрил

К 1,0M раствору трет-бутоксид калия в ТГФ (9,36 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор диэтилцианометилфосфоната (1,59 мл, 9,81 ммоль) в ТГФ (10 мл). Охлаждающую баню убирали и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры с последующим повторным охлаждением до 0°C, и в этот момент добавляли по каплям раствор 1-метилциклопентанкарбальдегида (1,0 г, получен на стадии 1) в ТГФ (2 мл). Баню убирали и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. К смеси добавляли воду и этиловый эфир. Водный слой дополнительно экстрагировали этиловым эфиром. Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором соли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и адсорбировали на силикагеле в вакууме. С помощью колоночной флэш-хроматографии (элюирование градиентом 0-10% этилацетата в гексанах) получали продукт в виде смеси с гексанами, этот продукт использовали без дополнительной очистки на стадии 3.

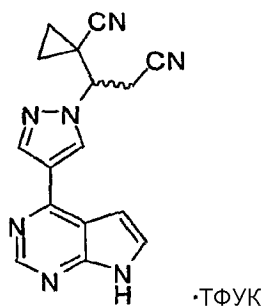
Стадия 3: Трифторацетатная соль 3-(1-метилциклопентил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрила

К смеси 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (0,134 г, 0,426 ммоль) в АСН (3 мл) добавляли смесь (2Z)- и (2E)-3-(1-метилциклопентил) акрилонитрила (0,12 г, 0,9 ммоль) с последующим добавлением ДБУ (0,13 мл, 0,90 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 6 часов. АСН удаляли в вакууме. Добавляли этилацетат, а затем 0,1N HCl. Водный слой

экстрагировали тремя порциями этилацетата. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором соли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель упаривали. В неочищенном веществе удаляли защитную группу путем перемешивания с ТФУК (2 мл) в ДХМ (8 мл) в течение 2 часов. Растворитель и ТФУК удаляли в вакууме. ТГФ (8 мл) использовали для растворения остатка и добавляли 6,0М гидроксид натрия в воде (8 мл). Реакционную смесь перемешивали в этой основной смеси в течение 2 часов. Этилацетат использовали для экстракции продукта. Объединенные экстракты сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и растворитель удаляли в вакууме. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ/масс-спектрометрии (колонка C18, элюирование градиентом H<sub>2</sub>O в ACN, содержащем 0,1% ТФУК) получали продукт (44 мг, 24%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 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); Масс-спектр (ES): 321 (M+H).

**Пример 739: Трифторацетатная соль 1-2-циано-1-[4-(7H-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этилциклопропанкарбонитрила**



Стадия 1: 1-(Гидроксиметил)циклопропанкарбонитрил

Этил 1-цианоциклопропанкарбоксилат (801 мг, 5,76 ммоль) в ТГФ (12,0 мл) обрабатывали тетрагидроборатом лития (251 мг, 11,5 ммоль). Раствор нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 1,5 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая прозрачное масло,

которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (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).

Стадия 2: 1-Формилциклопропанкарбонитрил

Периодинан Десса-Мартина (1,11 г, 2,62 ммоль) растворяли в ДХМ (12 мл) и добавляли 1-(гидроксиметил)циклопропанкарбонитрил (231 мг, 2,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение одного часа. Смесь затем очищали колоночной флэш-хроматографией (элюирование градиентом 0-80% этилацетата в гексанах), получая продукт (106 мг, 46%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,35 (с, 1H), 1,79-1,74 (м, 4H).

Стадия 3: 1-[(E)-2-Циановинил]циклопропанкарбонитрил

К 1,0M раствору трет-бутоксиды калия в ТГФ (1,12 мл) при 0°C добавляли медленно по каплям раствор диэтилцианометилфосфоната (210 мг, 1,2 ммоль) в ТГФ (2 мл). Охлаждающую баню убирали и реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды. Раствор затем повторно охлаждали до 0°C и добавляли по каплям раствор 1-формилциклопропанкарбонитрила (101 мг, 1,06 ммоль) в ТГФ (1,0 мл). Охлаждающую баню убирали и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при температуре окружающей среды. Смесь затем разбавляли простым эфиром и водой, эфирный раствор отделяли, промывали насыщенным водным раствором соли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. С помощью колоночной флэш-хроматографии (элюирование градиентом 0-60% этилового эфира в гексанах) получали продукт (24 мг, 19%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,94 (д, 1H), 5,82 (д, 1H), 1,80 (дд, 2H), 1,39 (дд, 2H).

Стадия 4: 1-2-Циано-1-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этилциклопропанкарбонитрил

К раствору 4-(1H-пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (61,4 мг, 0,195 ммоль) и 1-[(E)-2-циановинил]циклопропанкарбонитрила

(23 мг, 0,19 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли ДБУ (58 мкл, 0,39 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 16 часов. ACN упаривали, и остаток растворяли в этилацетате. Данный раствор промывали 1,0N HCl, водой и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия, и растворитель удаляли в вакууме. С помощью колоночной флэш-хроматографии (элюирование градиентом 0-80% этилацетата в гексанах) получали продукт (49 мг, 58%).

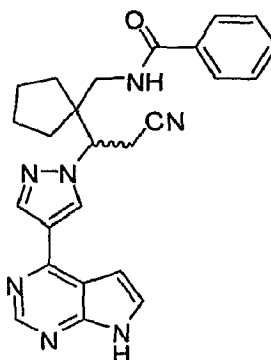
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,85 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 5,68 (с, 2H), 3,54 (дд, 1H), 3,51 (дд, 1H), 3,36 (дд, 1H), 1,62 (ддд, 1H), 1,45 (ддд, 1H), 1,34 (ддд, 1H), 1,25 (ддд, 1H), 0,92 (т, 2H), -0,06 (с, 9H); Масс-спектр (ES): 434 (M+H).

Стадия 5: Трифторацетатная соль 1-2-циано-1-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этилциклопропанкарбонитрил

1-2-Циано-1-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этилциклопропанкарбонитрил (48 мг, 0,11 ммоль) перемешивали в смеси ДХМ (3 мл) и ТФУК (2 мл) в течение 3 часов. Растворители удаляли в вакууме и остаток повторно растворяли в ТГФ (3 мл). Добавляли 6N NaOH (2 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Неочищенную реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Слои разделяли и органический слой сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ/масс-спектрометрии (колонок C18, элюирование градиентом  $\text{H}_2\text{O}$  в ACN, содержащем 0,1% ТФУК) получали продукт (20 мг, 43%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -DMSO): 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); Масс-спектр (ES): 304 (M+H).

**Пример 740:** N-[(1-2-Циано-1-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этилциклопентил) метил] бензамид



Стадия 1: Метил 1-цианоциклопентанкарбоксилат

К раствору метилового эфира цианоуксусной кислоты, (2,66 мл, 30,3 ммоль) и 1,4-дибромбутана (3,62 мл, 30,3 ммоль) в ацетоне (50 мл) добавляли карбоната калия (8,37 г, 60,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю и концентрировали. Полученный остаток распределяли между простым эфиром и насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , и водный слой экстрагировали двумя дополнительными порциями эфира. Объединенные эфирные экстракты промывали насыщенным водным раствором соли, и сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. С помощью колоночной флэш-хроматографии (элюирование градиентом 0–30% этилацетата в гексанах) получали продукт (2,92 г, 63%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,82 (с, 3H), 2,30–2,21 (м, 4H), 1,93–1,82 (м, 4H).

Стадия 2: Метил 1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метилциклопентанкарбоксилат

К раствору метил 1-цианоциклопентанкарбоксилата (1,26 г, 8,22 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли дихлорид кобальта (2,1 г, 16,0 ммоль). Пурпурную смесь охлаждали на ледяной бане. Порциями с осторожностью (экзотермическая реакция) добавляли тетрагидроборат натрия (3,11 г, 82,2 ммоль), получая черную смесь. После завершения прибавления, охлаждение снимали и реакционную смесь перемешивали в течение 40 минут в атмосфере азота и реакцию гасили путем осторожного добавления 1N HCl (700 мл). Метанол удаляли в вакууме, и раствор затем подщелачивали ( $\text{pH} \sim 9$ ) путем добавления концентрированного  $\text{NH}_4\text{OH}$  (водный).

Смесь экстрагировали ДХМ (6 раз), и объединенные экстракты в ДХМ сушили над сульфатом натрия и концентрировали, получая неочищенный продукт в виде светло-желтого масла. К этому неочищенному амину в ДХМ (50 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,31 г, 6,01 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, получая целевой продукт (1,5 г, 71%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,03 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,26 (д, 2H), 2,02-1,33 (м, 17H).

Стадия 3: трет-Бутил [1-

(гидроксиметил)циклопентил]метилкарбамат

К раствору метил 1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метилциклопентанкарбоксилата (1,50 г, 5,83 ммоль) в ТГФ (25,0 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли по каплям 1,0М раствор диизобутилалюминийгидрида в ДХМ (17,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при медленном нагревании до  $-10^\circ\text{C}$ . Добавляли насыщенный раствор тартрата К/Na с последующим добавлением простого эфира. Эту смесь перемешивали в течение 30 минут при температуре окружающей среды и органический слой отделяли и промывали водой и насыщенным раствором соли. Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, и растворитель удаляли в вакууме, получая продукт (1,03 г, 77%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,90 (ушир.с, 1H), 3,27 (с, 2H), 3,06 (д, 2H), 1,5-1,17 (м, 8H), 1,44 (с, 9H).

Стадия 4: трет-Бутил [(1-формилциклопентил)метил]карбамат

К раствору оксалилхлорида (456 мкл, 5,38 ммоль) в ДХМ (30,0 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли ДМСО (637 мкл, 8,97 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 5 минут. Добавляли трет-бутил [1-(гидроксиметил)циклопентил]метилкарбамат (1,03 г, 4,48 ммоль) в ДХМ (10,0 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при  $-78^\circ\text{C}$ . Добавляли ТЕА (2,50 мл, 17,9 ммоль) и полученную смесь оставляли нагреваться до температуры

окружающей среды в течение 30 минут. Добавляли воду. Органическую фазу промывали последовательно 0,1N HCl, водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли, и затем сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме, получая продукт (957 мг, 94%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,39 (с, 1H), 4,94 (ушир.с, 1H), 3,25 (д, 2H), 1,89-1,46 (м, 8H), 1,41 (с, 9H).

Стадия 5: трет-Бутил (1-[(E)-2-циановинил]циклопентилметил)карбамат и трет-бутил (1-[(Z)-2-циановинил]циклопентилметил)карбамат

К 1,0M раствору трет-бутоксиды калия в ТГФ (4,4 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор диэтилцианометилфосфоната (820 мг, 4,6 ммоль) в ТГФ (6,0 мл). Охлаждающую баню убирали и реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды. Смесь затем повторно охлаждали до 0°C и добавляли по каплям раствор трет-бутил [(1-формилциклопентил)метил]карбамата (952 мг, 4,19 ммоль) в ТГФ (4,0 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и нагревшуюся смесь перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь затем разбавляли простым эфиром и водой. Органический слой отделяли и промывали последовательно водой и насыщенным раствором соли, затем сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали, и растворитель удаляли в вакууме, получая продукт (1,05 г, 99%) в виде смеси (E) и (Z) изомеров.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,71 (д, 1H, E), 6,46 (д, 1H, Z), 5,36 (д, 1H, Z), 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) и 8H (Z)), 1,43 (с, 9H (E) и 9H (Z)); Масс-спектр (ES): 151 (M+H-Вос).

Стадия 6: трет-Бутил [(1-2-циано-1-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этилциклопентил)метил]карбамат

К раствору 4-(1H-пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (355 мг, 1,12 ммоль) и трет-бутил (1-[(E)-2-циановинил]циклопентилметил)карбамата и трет-бутил (1-[(Z)-2-



циановинил]циклопентилметил) карбамата в виде смеси изомеров (329 мг, 1,31 ммоль) в ACN (10 мл) добавляли ДБУ (0,168 мл, 1,12 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов с последующим нагреванием при 60°C в течение 2,5 часов. ACN удаляли в вакууме и полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюирование 0-55% этилацетата в гексанах), получая 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); Масс-спектр (ES): 566 (M+H).

Стадия 7: N-[(1-2-Циано-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этилциклопентил)метил]бензамид

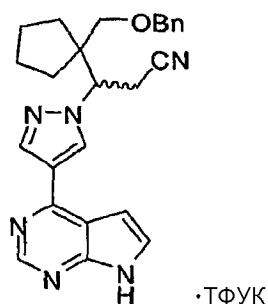
Раствор трет-бутил [(1-2-циано-1-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этилциклопентил)метил]карбамата (175 мг, 0,309 ммоль) в ДХМ (5 мл) и ТФУК (5 мл) перемешивали в течение 3 часов и растворители затем удаляли в вакууме. Полученный остаток перемешивали в смеси ТГФ (3 мл) и 6N NaOH (3 мл) в течение 3 часов. ТГФ удаляли в вакууме, и добавляли воду (10 мл). Смесь экстрагировали несколькими порциями ДХМ, содержащего 15% изопропанола. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и растворители удаляли в вакууме, получая продукт, который использовали без дополнительной очистки. Масс-спектр (ES): 336 (M+H).

К раствору 3-[1-(аминометил)циклопентил]-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила (31 мг, 0,060 ммоль) и бензоилхлорида (7,0 мкл, 0,060 моль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли TEA (17 мкл, 0,12 ммоль). Через 15 минут растворитель удаляли в вакууме, и смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ/Масс-спектр (колонок C18, первоначальное элюирование градиентом H<sub>2</sub>O в ACN, содержащем 0,1% ТФУК, с последующей хроматографической очисткой, элюирование градиентом

H<sub>2</sub>O в АСN, содержащем 0,15% NH<sub>4</sub>OH), получая продукт (7 мг, 27%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): 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); Масс-спектр (ES): 440 (M+H).

**Пример 741: Трифторацетатная соль 3-1- [(бензилокси)метил]циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила**



Стадия 1: 1-(Гидроксиметил)циклопентанкарбонитрил

Смесь метил 1-цианоциклопентанкарбоксилата (получен в примере 740, стадия 1) (500 мг, 3,0 ммоль) в ТГФ (7 мл) обрабатывали тетрагидроборатом лития (100 мг, 6,0 ммоль). Полученный раствор нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 3 часов, затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Смесь гасили добавлением воды, и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем фильтровали и растворитель удаляли в вакууме, получая продукт (387 мг, 95%).  
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,62 (с, 2H), 2,39-1,60 (м, 8H).

Стадия 2: 1-[(Бензилокси)метил]циклопентанкарбонитрил

К раствору 1-(гидроксиметил)циклопентанкарбонитрила (0,30 г, 2,0 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 0,101 г, 2,52 моль). Полученную смесь перемешивали в течение 20 минут, с последующим добавлением бензилбромида (0,28 мл, 2,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 64 часов. Дополнительно добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 0,060 г, 1,5 ммоль) и бензилбромид (0,18

мл, 1,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 30 минут. Затем к смеси добавляли воду, затем насыщенный раствор соли, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Экстракты объединяли и сушили над сульфатом натрия, и растворитель затем удаляли в вакууме. К полученному остатку добавляли воду. Продукт выделяли экстракцией диэтиловым эфиром. Эфирные экстракты сушили над сульфатом натрия, и растворитель упаривали. С помощью колоночной флэш-хроматографии (элюирование градиентом 0-30% этилацетата в гексанах) получали продукт (330 мг, 64%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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).

Стадия 3: 1-[ (Бензилокси)метил]циклопентанкарбальдегид  
 К смеси, содержащей 1-[ (бензилокси)метил]циклопентанкарбонитрил (0,16 г, 0,75 ммоль) в толуоле (5 мл) при 0°C добавляли 1,0М диизобутилалюминийгидрид в гексанах (0,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 часов, за это время исходный нитрил израсходовался. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и гасили путем добавления метанола. Смесь нагревали до температуры окружающей среды и добавляли 3N HCl. После перемешивания в течение 45 минут добавляли твердый NaCl, и смесь экстрагировали тремя порциями этилацетата. Объединенные экстракты сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и фильтровали, и растворитель удаляли в вакууме. С помощью колоночной флэш-хроматографии полученного остатка (элюирование градиентом 0-30% этилацетата в гексанах) получали продукт (20 мг, 12%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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).

Стадия 4: (2E)- и (2Z)-3-1-[ (Бензилокси)метил]циклопентилакрлонитрил

К перемешиваемому раствору диэтилцианометилфосфоната (18 мкл, 0,11 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли 1,0М трет-бутоксид калия в ТГФ (0,10 мл). Полученную смесь перемешивали 30 минут, после чего добавляли раствор 1-

[ (бензилокси) метил] циклопентанкарбальдегида (0,020 г, 0,092 ммоль) в ТГФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов. Затем добавляли воду к реакционной смеси и полученную смесь экстрагировали тремя порциями этилового эфира. Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором соли, затем сушили над сульфатом натрия, декантировали с сульфата натрия, и растворитель удаляли в вакууме, получая продукт, который использовали без дополнительной очистки на последующей стадии сопряженного присоединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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); Масс-спектр (ES)=242 (M+H).

Стадия 5: Трифторацетатная соль 3-1-

[ (бензилокси) метил] циклопентил-3- [4- (7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1H-пиразол-1-ил] пропаннитрила

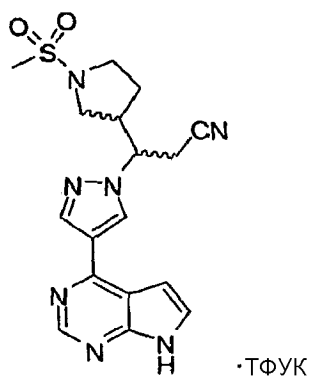
К смеси (2E) - и (2Z)-3-1-

[ (бензилокси) метил] циклопентилакрилонитрила (получен на стадии 4) и 4- (1H-пиразол-4-ил) -7- [2- (триметилсилил) этокси] метил-7H-пирроло [2,3-d] пиримидина (0,037 г, 0,12 ммоль) в ACN (1,5 мл) добавляли ДБУ (18 мкл, 0,12 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов, и затем нагревали при 60°C в течение 28 часов. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром и 0,1N HCl. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный экстракт промывали насыщенным водным раствором соли, сушили над сульфатом натрия, декантировали и растворитель удаляли в вакууме. Полученный остаток растворяли в ДХМ (3 мл) и ТФУК (0,75 мл), и данный раствор перемешивали в течение 3 часов. Растворители удаляли в вакууме, и полученный остаток растворяли в ТГФ (5 мл) и 6,0M гидроксиде натрия в воде (3 мл) и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь экстрагировали тремя порциями этилацетата. Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором соли, сушили над сульфатом натрия, декантировали и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной

ВЭЖХ/масс-спектрометрии (колонка C18, элюирование градиентом H<sub>2</sub>O в ACN, содержащем 0,1% ТФУК) и лиофилизовали, получая целевой продукт (10 мг, 20% по двум стадиям).

<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); Масс-спектр (ES): 427 (M+H).

**Пример 742: Трифторацетатная соль 3-[1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил]-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила**



Стадия 1: Бензил 3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат  
 К раствору 1-[(бензилокси)карбонил]пирролидин-3-карбоновой кислоты (1,0 г, 4,0 ммоль) в ТГФ (37 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор 1,0М борана в ТГФ (16,4 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли 10% HCl (50 мл). После добавления смесь экстрагировали ДХМ, и экстракт промывали последовательно насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным раствором соли, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Продукт использовали без дополнительной очистки на последующей стадии окисления.

<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); Масс-спектр (ES)=236 (M+H).

Стадия 2: Бензил 3-формилпирролидин-1-карбоксилат

DMCO (597 мкл, 8,42 ммоль) добавляли к раствору оксалилхлорида (427 мкл, 5,05 ммоль) в ДХМ (25 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Через 5 минут добавляли бензил 3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (получен на стадии 1). Реакцию продолжали в течение 30 минут при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Затем добавляли TEA (2,3 мл, 17 ммоль). Полученную смесь затем оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 30 минут. Затем добавляли воду. Слои разделяли и органическую фазу промывали последовательно 0,1N HCl, водой, насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным раствором соли. Органическую фазу затем сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме, получая продукт (0,82 г, 88% по двум стадиям).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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).

Стадия 3: Бензил 3-[(E)-2-циановинил]пирролидин-1-карбоксилат и бензил 3-[(Z)-2-циановинил]пирролидин-1-карбоксилат

К 1,0M раствору трет-бутоксиды калия в ТГФ (4,40 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям раствор диэтилцианометилфосфоната (820 мг, 4,6 ммоль) в ТГФ (6,0 мл). Охлаждающую баню убирали и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 минут. Смесь охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$  и добавляли по каплям раствор бензил 3-формилпирролидин-1-карбоксилата (0,82 г, 2,3 ммоль) в ТГФ (4,00 мл). Охлаждение прекращали и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при температуре окружающей среды. Смесь разбавляли простым эфиром и водой, слои разделяли и органический слой промывали водой, затем насыщенным раствором соли и затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюирование градиентом 0-35% этилацетата в гексанах), получая продукт в виде смеси E и Z изомеров (246 мг, 42%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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); Масс-спектр (ES) = 279 (M+Na).

Стадия 4: Бензил 3-2-циано-1-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пирразол-1-ил]этилпирролидин-1-карбоксилат

К смеси бензил 3-[(E)-2-циановинил]пирролидин-1-карбоксилата и бензил 3-[(Z)-2-циановинил]пирролидин-1-карбоксилата (241 мг, 0,940 ммоль) и ДБУ (234 мкл, 1,57 ммоль) в  $\text{ACN}$  (13 мл) добавляли 4-(1H-пирразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (250 мг, 0,78 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Растворитель удаляли в вакууме. Полученный остаток растворяли в этилацетате, и органический слой промывали последовательно 1N  $\text{HCl}$ , водой, насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , и насыщенным раствором соли. Промытый раствор сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюирование градиентом 0-100% [5%  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ ] в гексанах) давала продукт в виде смеси диастереомеров (400 мг, 89%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ; смесь диастереомеров):  $\delta$  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); Масс-спектр (ES) = 572 (M+H).

Стадия 5. 3-Пирролидин-3-ил-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пирразол-1-ил]пропаннитрил

Бензил 3-2-циано-1-[4-(7-[2-(триметилсилил)этоксид]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пирразол-1-ил]этилпирролидин-1-карбоксилат (161 мг, 0,282 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл), и добавляли каталитическое количество 5%  $\text{Pd-C}$ . Суспензию перемешивали при температуре

окружающей среды в течение 1 часа в атмосфере водорода, обеспечиваемого из баллона. Затем добавляли каталитическое количество 10% Pd-C, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов в атмосфере водорода, обеспечиваемого из баллона. Смесь затем фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ/Масс-спектрометрии (колонка C18, элюирование градиентом H<sub>2</sub>O и ACN, содержащим 0,15% NH<sub>4</sub>OH), получая продукт в виде смеси диастереомеров (57 мг, 46%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>; смесь диастереомеров): 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); Масс-спектр (ES) = 438 (M+H).

Стадия 6: Трифторацетатная соль 3-[1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил]-3-[4-(7H-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила

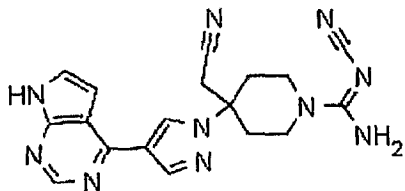
К раствору 3-пирролидин-3-ил-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло [2,3-d]пиримидинил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила (25 мг, 0,057 ммоль) и ТЕА (10 мкл, 0,074 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (6 мкл, 0,074 ммоль). Реакционную смесь оставляли достигать температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 часов. Половину растворителя удаляли в вакууме и в колбу добавляли ТФУК (1 мл). После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре, растворители удаляли в вакууме и полученный остаток растворяли в ТГФ (0,5 мл). К этому раствору добавляли 6N NaOH (1 мл) и данный раствор перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь экстрагировали пятью порциями этилацетата. Объединенные экстракты сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), декантировали и концентрировали. Для получения продукта (16 мг, 57%) использовали препаративную ВЭЖХ/Масс-спектрометрию (колонка C18, элюирование градиентом H<sub>2</sub>O и ACN, содержащим 0,1% ТФУК).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMSO; смесь диастереомеров): δ 12,69 (с, 1H), 8,98 (с, 0,5H), 8,95 (с, 0,5H), 8,84 (с, 1H), 8,53-8,51 (м, 1H) 1 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); Масс-спектр (ES): 386 (M+H).

**Пример 743: N'-Циано-4-(цианометил)-4-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксимидамид**



Стадия 1: трет-Бутил 4-(цианометил) пиперидин-1-карбоксилат

К 1,0M раствору трет-бутоксиды калия в ТГФ (10,1 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор диэтилцианометилфосфоната (1,66 мл, 0,0102 моль) в ТГФ (20 мл). Реакционную смесь выдерживали в течение 10 минут, затем добавляли к раствору трет-бутил 4-оксо-1-пиперидинкарбоксилата (2,00 г, 0,0100 моль) в ТГФ (30 мл), перемешивая при 0°C в атмосфере азота. После завершения прибавления охлаждающую баню убирали и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1,0 часа при 20°C. ЖХМС анализ показал целевой продукт и отсутствие оставшегося исходного вещества. ВЭЖХ показывал продукт при  $U_{\text{Фмакс}}$  200 и 230 нм.

К реакционной смеси добавляли воду и EtOAc. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали водой, затем насыщенным раствором NaCl, затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и концентрировали досуха, получая 2,5 г продукта в виде желтого масла. ТСХ (25% EtOAc/гексан) R<sub>f</sub> 0,22. Продукт очищали автоматической флэш-хроматографией на силикагеле. Использовали колонку на 40 г, поток 40 мл/мин; [A= гексан] [B= EtOAc]. A, 4 мин; градиент до 20% B в течение 30 мин. Собирали фракции по 44 мл. Продукт элюировали при 21-27 минутах. Фракции уменьшали в объеме, получая 0,67 г белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 5,19 (с, 1H); 3,51 (м, 4H); 2,56 (т, 2H); 2,33 (т, 2H); 1,50 (с, 9H). Масс-спектр (ES) 245 (M+Na, слабый; основной пик M+H-56 = 167).

Стадия 2: трет-бутил 4-(цианометил)-4-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат

4-(1Н-Пиразол-4-ил)-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин (0,840 г, 2,66 ммоль) суспендировали в смеси АСН (20 мл) и ДБУ (398 мкл, 2,66 ммоль), и добавляли трет-бутил 4-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат (0,651 г, 2,93 ммоль). Пиразол не растворялся при 20°C, но раствор образовывался, когда смесь нагревали при 40°C в течение 1 часа. ЖХМС и ВЭЖХ анализы показали превращение в продукт примерно на 20%. Смесь перемешивали при 40-45°C в течение ночи. ВЭЖХ показала 60%-ную площадь, соответствующую продукту. АСН удаляли с помощью роторного испарителя при 20°C. К полученному остатку добавляли насыщенный раствором NaHCO<sub>3</sub> и EtOAc. Органический слой встряхивали с дополнительным количеством водного насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>, затем сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали с использованием роторного испарителя, получая 1,6 г коричневого маслянистого остатка. ТСХ (60% EtOAc/гексан): продукт R<sub>f</sub> = 0,25. Продукт очищали с помощью автоматической флэш-хроматографии на силикагеле, с использованием колонки на 40 г, при скорости потока 40 мл/мин; [А=гексан] [В=EtOAc]. А, 3 минуты; градиент до 100% В в течение 50 минут. Собирали фракции объемом 44 мл. Продукт элюировали при 24-29 минутах; пиразол при 39-46 минутах и олефин – при 13-15 минутах. Растворитель в подходящих фракциях удаляли в вакууме, получая 0,27 г олефина; 0,30 г пиразола; и выход продукта составил 0,67 г, все соединения были выделены в виде белых твердых веществ. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 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). Масс-спектр (ES) 538 (M+H).

Стадия 3: 4-[4-(7Н-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пиперидин-4-илацетонитрил

трет-Бутил

4-(цианометил)-4-[4-(7-[2-

(триметилсилил)этоксид метил-7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (0,670 г, 1,24 ммоль) растворяли в ТФУК (5,0 мл, 65 ммоль) и перемешивали в течение 1,3 часа. ЖХМС показала преобразование в гидроксиметильное промежуточное соединение, М+Н 338. Раствор концентрировали для удаления ТФУК. Метанол добавляли к полученному остатку, и полученную смесь концентрировали. Полученный остаток растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли 15,0М гидроксид аммония в воде (1,66 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов. ЖХМС и ВЭЖХ анализы показали полное удаление защитной группы. Смесь концентрировали. К полученному остатку добавляли толуол и полученную смесь концентрировали, получая белое полутвердое вещество. Большую часть данного промежуточного продукта использовали на следующей стадии. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием колонки С18 30 мм×100 мм; 8% АСН-Н<sub>2</sub>О (0,1% NH<sub>4</sub>ОН), 1,0 минута, до 27% в течение 6 минут; 60 мл/мин; детектор установлен на m/z 308; время удерживания, 5,4 минуты. Пробирки, содержащие чистый продукт, объединяли и подвергали лиофильной сушке, получая 13,6 мг продукта.

<sup>1</sup>Н ЯМР (d<sub>6</sub>-DMCO): 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). Масс-спектр (ES): 308 (М+Н).

Стадия 4: Метил N-циано-4-(цианометил)-4-[4-(7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбимидотиоат

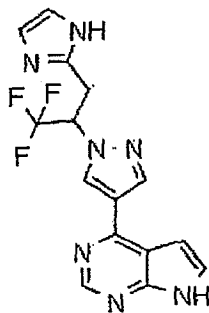
4-[4-(7Н-Пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пиперидин-4-илацетонитрил (361 мг, 1,17 ммоль) и N-циано-S,S'-диметилдитиоимидокарбонат (344 мг, 2,35 ммоль) растворяли в изопропиловом спирте (2,5 мл) и ДМСО (2,5 мл) при 20°C. Через 16 часов реакционного времени ЖХМС анализ показал присутствие некоторого количества продукта, М+Н 406; реагента, М+Н 147; и пиперидина, М+Н 308. ВЭЖХ анализ показал протекание реакции примерно на 2%. Метод ВЭЖХ: Zorbax SB C18, 5мкм, 15 см, 35°C, поток 1,2 мл/мин, 5% АСН-Н<sub>2</sub>О (0,05% ТФУК), 1,5 минуты, до 100% АСН в течение 15,0 минут; детектор установлен на 324, 225 и 265

нм. Время удерживания исходного вещества составляло 4,9 минуты (УФ макс 224, 262, 292 и 325 нм); продукта - 6,5 минут (УФ макс 226, 262, 290 и 324 нм); и реагента - 7,7 минуты (УФ макс 265 нм). К продукту добавляли ТЕА (327 мкл, 2,35 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания в течение 3 часов, ВЭЖХ и ЖХМС анализы показали 60% протекание реакции. Продукт и не вступивший в реакцию пиперидин выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием колонки С18 30 мм×100 мм; 5% АСН-Н<sub>2</sub>О (0,1%ТФУК), 1,0 минута, до 35% в течение 6 минут; 60 мл/мин; детектор установлен на 326 нм. Время удерживания для продукта составляло 5,9 минуты и для исходного пиперидина - 3,5-4,3 минуты. Продукт подвергали лиофильной сушке, получая 301 мг белого твердого вещества соли ТФУК. <sup>1</sup>Н ЯМР (d<sub>6</sub>-DMCO): 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). Масс-спектр (ES): 406 (М+Н).

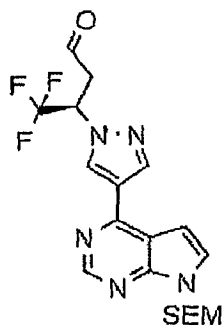
Стадия 5: N'-Циано-4-(цианометил)-4-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксимидамид Метил N-циано-4-(цианометил)-4-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбимидотиоат (41,3 мг, 0,102 ммоль) (53 мг соли ТФУК) растворяли в 2,0М аммиаке в изопропиловом спирте (4,00 мл). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 1 часа в микроволновом реакторе. Анализ с использованием методов ВЭЖХ и ЖХМС показал 60% протекание реакции, с образованием ожидаемого М+Н 375 (50 площадь%). К этой смеси добавляли 2 мл 7N NH<sub>3</sub>/MeOH. Полученную смесь нагревали при 120°C в течение одного часа. ВЭЖХ и ЖХМС анализы показали отсутствие исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали с использованием роторного испарителя. Продукт выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ/масс-спектрометрии с использованием колонки С18 30 мм×100 мм; элюирование градиентом растворителя; 10% АСН-Н<sub>2</sub>О (0,1% ТФУК), 1,5 минуты до 30% в течение 6 минут; 60 мл/мин; детектор установлен на 375 нм; время удерживания 4,7 минуты. Элюат подвергали лиофильной сушке, получая 11,7 мг соли ТФУК продукта

в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $d_6$ -ДМСО):  $\delta$  12,69 (с, 1H, NH); 8,92 (с, 1H); 8,81 (с, 1H); 8,51 (с, 1H); 7,75 (м, 1H); 7,22 (м, 1H); 7,18 (с, 2H, NH<sub>2</sub>); 3,84 (м, 2H); 3,23 (с, 2H); 2,99 (м, 2H); 2,60 (м, 2H); 1,97 (м, 2H). Масс-спектр (ES): 375 (M+H).

**Пример 744:** 4-1-[2,2,2-Трифтор-1-(1H-имидазол-2-илметил)этил]-1H-пиразол-4-ил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин



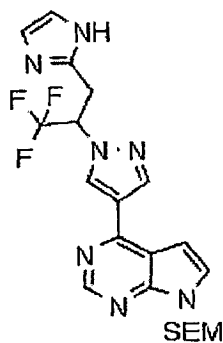
Стадия 1: (3R)-4,4,4-Трифтор-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутаналь



При  $-70^\circ\text{C}$  к раствору (3R)-4,4,4-трифтор-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутаннитрила (1,06 г, 0,00243 моль) (см., пример 93, стадия 1) в ДХМ (10 мл, 0,2 моль) добавляли 1,0М диизобутилалюминийгидрид в ДХМ (4,8 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов и оставляли нагреваться во время данного промежутка времени от  $-70$  до  $-25^\circ\text{C}$ , после чего реакцию смесь опять охлаждали до  $-70^\circ\text{C}$ . Добавляли метанол (1,5 мл, 0,037 моль), с последующим добавлением 2,0М HCl в воде (15 мл). Нерастворимое вещество затем отфильтровывали из реакционной смеси. Органический фильтрат промывали последовательно: 2,0М HCl в воде, водой и насыщенным водным

раствором NaCl. Промытую органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали с использованием роторного испарителя, получая 0,58 г неочищенного продукта в виде бледно-желтого вспененного/твердого вещества. Неочищенный продукт хроматографировали с использованием 0-80% этилацетат/гексаны, получая очищенный продукт (0,9 г) в виде бледно-оранжевого масла (47% выход).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,85 (1H, с); 8,95 (1H, с); 8,5 (1H, с); 8,4 (1H, с); 7,5 (1H, д); 6,85 (1H, д); 5,75 (2H, с); 5,5 (1H, м); 4,0 (1H, дд); 3,6 (2H, т); 3,3 (1H, дд); 1,99 (2H, т); 0,0 (9H, с). Масс-спектр (M+H): 440.

Стадия 2: 4-1-[2,2,2-Трифтор-1-(1H-имидазол-2-илметил)этил]-1H-пиразол-4-ил-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин



Раствор 4,4,4-трифтор-3-[4-(7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутаналь (0,138 г, 0,000314 моль), 7,0М аммиака в метаноле (1 мл), этандиаль (0,5 мл, 0,004 моль) и уксусной кислоты (20 мкл, 0,0004 моль) в метаноле (2 мл, 0,05 моль) подвергали микроволновому облучению при 100 ватт, при 80°C в течение 60 минут. После реакции при микроволновом облучении добавляли этилацетат/воду. Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным раствором NaCl. Промытую органическую фазу сушили и концентрировали (роторный испаритель), получая 196 мг неочищенного продукта в виде оранжевого стеклообразного вещества. Неочищенный продукт очищали хроматографией с использованием 0-100% этилацетат/гексаны, получая 57 мг очищенного продукта в виде практически белого твердого вещества (38% выход).

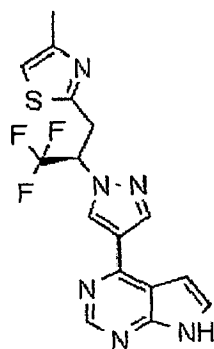
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,91 (1H, с); 8,4 (1H, с); 8,2 (1H, с); 7,5 (1H, д); 7,0 (2H, с); 6,83 (1H, д); 5,75 (2H, с); 5,62 (1H, м); 4,15 (1H, дд); 3,8 (1H, дд); 3,6 (2H, т); 1,99 (2H, т); 0,0 (9H, с). Масс-спектр (M+N): 478.

Стадия 3: 4-1-[2,2,2-Трифтор-1-(1H-имидазол-2-илметил)этил]-1H-пиразол-4-ил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин

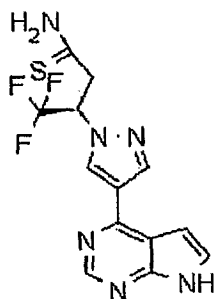
Раствор 4-1-[2,2,2-трифтор-1-(1H-имидазол-2-илметил)этил]-1H-пиразол-4-ил-7-[2-(триметилсилил)этокси]метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (0,055 г, 0,12 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (1 мл, 10 ммоль) и ТФУК (0,5 мл, 6 ммоль) перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, получая оранжевое масло. Масло перемешивали в метаноле (1 мл, 20 ммоль) и 8,0M гидроксиде аммония в воде (1 мл) в течение 4 часов. Эту смесь затем концентрировали, получая неочищенный продукт в виде оранжевого стеклообразного/твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH 10), получая 28 мг очищенного продукта в виде бесцветного стеклообразного вещества, которое растирали с 2-метокси-2-метилпропаном (1 мл, 8 ммоль) и затем фильтровали и промывали, получая 15 мг продукта в виде белого твердого вещества (38% выход), которое затем сушили при температуре от комнатной до 50°C в течение 3 часов.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО):  $\delta$  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). Масс-спектр (M+N): 348.

**Пример 745: 4-(1-(1R)-2,2,2-Трифтор-1-[(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)метил]этил)-1H-пиразол-4-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин**



Стадия 1: (3R)-4,4,4-Трифтор-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бутантиоамид



Суспензию пентасульфида фосфора (0,46 г, 1,0 ммоль) в этаноле (0,5 мл, 8 ммоль) перемешивали в течение 1 часа. Добавляли (3R)-4,4(4-трифтор-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]бутаннитрил (0,15 г, 0,50 ммоль) (см., пример 93) и полученную смесь нагревали при 80°C в запаянной ампуле в течение 0,5 часа, в течение которого реакционная смесь превращалась в желтый раствор. Реакционную смесь нагревали в течение ночи. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли к смеси воду (1 г, 60 ммоль) и этилацетат. Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным водным раствором  $\text{NaCl}$ . Промытую органическую фазу затем сушили и концентрировали, получая 387 мг неочищенного продукта в виде белого стеклообразного вещества/масла. Неочищенный продукт хроматографировали с использованием 0-10%  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ , 0-1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , получая 0,13 г очищенного продукта в виде белого твердого вещества (76% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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). Масс-спектр (M+H): 341.



Суспензию (3R)-4,4,4-трифтор-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутантиоамида (0,038 г, 0,00011 моль), хлорацетона (15 мкл, 0,00019 моль) в этаноле (1 мл, 0,02 моль) и 1,2-дихлорэтаноле (1 мл, 0,01 моль) нагревали при кипении с обратным холодильником в течение ночи. После этого реакционную смесь фильтровали для удаления нерастворимого вещества. Фильтрат растворяли в MeOH (1 мл) и ДМФ (1 мл) и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при pH 10, получая 6 мг очищенного продукта в виде бесцветного стеклообразного вещества/масла, которое затем растирали со смесью МТВЕ/гексаны и сушили при 40°C в течение ночи, получая 5,2 мг очищенного продукта в виде практически белого твердого вещества (13% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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). Масс-спектр (M+H): 379.

#### **Пример А: Анализ киназы JAK in vitro**

Данные соединения протестированы на ингибирующую активность в отношении мишеней JAK в соответствии со следующим анализом *in vitro*, описанным in Park et al., *Analytical Biochemistry* 1999, 269, 94-104. Каталитические домены JAK1 (a.a. 837-1142), Jak2 (a.a. 828-1132) и Jak3 (a.a. 781-1124) человека с N-концевым тагом His экспрессировали с использованием бакуловируса в клетках насекомых и очищали. Каталитическую активность JAK1, JAK2 or JAK3 оценивали путем измерения степени фосфорилирования биотинилированного пептида. Фосфорилированный пептид обнаруживали с помощью метода гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF). Значения  $\text{IC}_{50}$  соединений для каждой киназы измеряли в реакционных смесях, которые содержали фермент, АТФ и 500 нМ пептида в 50 мМ буфере Tris (pH 7,8) со 100 мМ NaCl, 5 мМ DTT и 0,1 мг/мл (0,01%) BSA. Концентрация АТФ в реакциях составляла 90 мкл для JAK1, 30 мкМ для Jak2 и 3 мкМ для JAK3. Реакции проводили при комнатной температуре в течение 1 часа и затем

останавливали с использованием 20 мкл 45 mM EDTA, 300 нМ SA-APC, 6 нМ Eu-Py20 в буфере для анализа (Perkin Elmer, Boston, MA). Связывание с меченым европием антителом происходило в течение 40 минут и сигнал HTRF измеряли на планшетном ридере Fusion (Perkin Elmer, Boston, MA). Соединения, имевшие значения IC<sub>50</sub> 10 мкМ или меньше для любой из вышеуказанных мишеней JAK, рассматривали как активные.

#### **Пример В: Клеточные анализы**

Одно или несколько описанных соединений было протестировано на ингибирующую активность в отношении мишеней JAK в соответствии с по крайней мере одним из следующих клеточных анализов.

Раковые клеточные линии, зависящие от цитокинов и соответственно сигнальной трансдукции JAK/STAT размещали в планшетах из расчета 6000 клеток на лунку (96-луночный формат планшета) в RPMI 1640, 10% FBS в присутствии 1 нг/мл подходящего цитокина. Соединения добавляли к клеткам в ДМСО/среде (конечная концентрация 0,2% ДМСО) и инкубировали в течение 72 часов при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Оценивали влияние соединения на выживаемость клеток с использованием люминесцентного анализа выживаемости клеток CellTiter-Glo (Promega) с последующей количественной оценкой с помощью TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA). Параллельно измеряли потенциальный недействительный эффект соединений с использованием не управляемой JAK клеточной линии с таким же самым принципом вывода данных в анализе. Соединения, имевшие значения IC<sub>50</sub> 10 мкМ или меньше с селективностью для управляемой JAK пролиферации, рассматривали как активные. Все эксперименты проводили в двукратной повторности.

Вышеуказанные клеточные линии также могут быть использованы для исследования действия соединений на фосфорилирование киназ JAK или потенциальных субстратов в прямом (5'-3') направлении, таких как белки STAT, Akt, Shp2 или Erk. Данные эксперименты могут быть выполнены после выращивания клеток на минимальной среде без цитокинов с последующим кратким периодом предварительной инкубации с соединением (2 часа или

меньше) и стимуляцией цитокином в течение приблизительно 1 часа или меньше. Белки затем экстрагируют из клеток и анализируют методами, знакомыми специалистам в данной области, включая вестерн-блоттинг или ELISA с использованием антител, которые различают фосфорилированные и общие белки. В данных экспериментах можно использовать обычные или раковые клетки для исследования активности соединений на биологию выживания опухолевых клеток или на медиаторы воспалительного заболевания. Например, в отношении последнего, цитокины, такие как IL-6, IL-12, IL-23 или IFN, можно использовать для стимуляции активации JAK, приводящей к фосфорилированию белка(ов) STAT и потенциально к транскрипционным профилям (оцениваемых по ранжированному ряду или методом qПЦР) или продуцированию и/или секреции белков, таких как IL-17. Способность соединений ингибировать данные опосредованные цитокинами действия может быть измерена с использованием способов, обычных для специалистов в данной области.

Данные соединения также могут быть протестированы на клеточных моделях, разработанных для оценки их эффективности и активности против мутантных JAK, например, мутации JAK2V617F, обнаруживаемой при миелоидных пролиферативных нарушениях. В данных экспериментах часто используют цитокин-зависимые клетки гематологического происхождения (например, BaF/3) в которые эктопически экспрессируют киназы JAK дикого типа или мутантные киназы JAK (James, C, et al. Nature 434:1144-1148; Staerk, J., et al. JBC 280:41893-41899). Конечная точка включает влияние соединений на выживание, пролиферацию клеток и фосфорилированные белки JAK, STAT, Akt или Erk.

Для некоторых соединений данного изобретения была или могла быть оценена их активность в отношении ингибирования пролиферации Т-клеток. Такой анализ можно рассматривать как второй цитокин (т.е. JAK)-управляемый анализ пролиферации и также упрощенный анализ иммунной супрессии или ингибирования иммунной активации. Далее приведено краткое описание того, как такие эксперименты могут быть проведены. Моноядерные клетки периферической крови (PBMCs) получают из образцов цельной крови

человека с использованием метода разделения Ficoll Нураque, и Т-клетки (фракция 2000) могут быть получены из PBMCs путем классификации при обогащении. Свежевыделенные Т-клетки человека можно сохранять в культуральной среде (RPMI 1640, дополненный 10% фетальной бычьей сыворотки, 100 Ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина) при плотности  $2 \times 10^6$  клеток/мл при 37°C до 2 дней. Для стимулированного IL-2 анализа пролиферации клеток, Т-клетки первоначально обрабатывали фитогемагглютинином (PHA) в конечной концентрации 10 мкг/мл в течение 72 часов. После однократной промывки PBS, 6000 клеток/лунку размещали в 96-луночных планшетах и обрабатывали соединениями в различных концентрациях в культуральной среде в присутствии 100 Ед/мл IL-2 человека (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Israel). Планшеты инкубировали при 37°C в течение 72 часов и оценивали индекс пролиферации с использованием люминесцентных реагентов CellTiter-Glo в соответствии с протоколом, предлагаемым производителем (Promega; Madison, WI).

#### **Пример С: Противоопухолевая эффективность in vivo**

Описанные здесь соединения могут быть оценены на моделях ксенотрансплантата опухоли человека и мыши с нарушенным иммунитетом. Например, опухолевый вариант плазмацитомной клеточной линии INA-6 может быть использован для подкожной инокуляции мышей SCID (Burger, R., et al. *Nematol J.* 2:42-53, 2001). Имеющие опухоль животные затем могут быть случайным образом разделены на группы обработки лекарственным средством и обработки плацебо, и им можно вводить различные дозы соединений с помощью любого числа обычных путей, включая пероральное, внутрибрюшинное или непрерывное вливание с использованием имплантированных насосов. За ростом опухолей следят с использованием штангенциркуля. Далее образцы опухолей могут быть собраны в любой момент времени после начала лечения для анализа, как описано выше (пример В) для оценки действия соединений на активность JAK и сигнальных путей в прямом направлении. Кроме того, может быть оценена селективность соединений с использованием моделей ксенотрансплантата опухоли, которые управляются другими известными киназами (например, Vcr-

Abl), такой как модель опухоли K562.

**Пример D: Тест контактного замедленного гиперчувствительного ответа на коже мышей**

Описанные здесь соединения также могут быть протестированы на их эффективность (ингибирования мишеней JAK) на управляемой Т-клетками мышинной модели замедленной гиперчувствительности. Контактный гиперчувствительный ответ замедленного типа на коже мышей (DTH) рассматривается как ценная модель клинического контактного дерматита и других опосредованных Т-лимфоцитами иммунных нарушений на коже, таких как псориаз (Immunol Today. 1998 Jan; 19(1):37-44). Мышиный DTH имеет множество общих характеристик с псориазом, включая иммунный инфильтрат, сопутствующее увеличение концентрации воспалительных цитокинов и гиперпролиферацию кератиноцитов. Кроме того, многие классы агентов, которые являются эффективными для лечения псориаза в клинике, также являются эффективными ингибиторами DTH ответной реакции у мышей (Agents Actions. 1993 Jan; 38(1-2):116-21).

В день 0 и 1 мышей Balb/c сенсibilизировали с помощью местного нанесения на их выбритую брюшную полость антигена 2,4-динитро-фторбензола (DNFB). На 5 день измеряли толщину ушей с использованием инженерного микрометра. Измерения регистрировали и использовали в качестве базовой линии. Оба уха животных затем обрабатывали DNFB путем местного нанесения всего 20 мкл (10 мкл на внутреннюю ушную раковину и 10 мкл на внешнюю ушную раковину) при концентрации 0,2%. В промежуток от двадцати четырех до семидесяти двух часов после обработки опять проводили измерение ушей. Обработку тестируемыми соединениями проводили на протяжении фаз сенсibilизации и обработки веществом, вызывающим выработку антител (день 1 - день 7), или перед и во время фазы обработки веществом, вызывающим выработку антител (обычно после дня 4 до дня 7). Обработку с использованием тестируемых соединений (в различных концентрациях) проводили или системно, или наружно (наружное нанесение лекарственным средством на уши). Эффективность тестируемых соединений показывали путем уменьшения отека уха по сравнению с ситуацией в отсутствие обработки лекарственным

средством. Соединения, вызывавшие уменьшение на 20% или более, рассматривались как эффективные. В некоторых экспериментах проводили обработку мышей веществом, вызывающим выработку антител, но не проводили сенсбилизации (отрицательный контроль).

Ингибирующее действие (ингибирующая активация путей JAK-STAT) для тестируемых соединений может быть подтверждена путем иммуногистохимических анализов. Активация пути(ей) JAK-STAT приводит к образованию и перемещения функциональных факторов транскрипции. Кроме того, приток иммунных клеток и повышенная пролиферации кератиноцитов также должны обеспечивать уникальный профиль экспрессии в ухе, который может быть исследован и количественно оценен. Фиксированные в формалине и вставленные в парафин срезы уха (полученные после фазы обработки веществом, вызывающим выработку антител на модели DTH) подвергали иммуногистохимическому анализу с использованием антитела, которое специфически взаимодействует с фосфорилированным STAT3 (клон 58E12, Cell Signaling Technologies). Уши мышей для сравнения обрабатывали тестируемыми соединениями, носителем или дексаметазоном (клинически эффективное лечение псориаза) или оставляли без какой-либо обработки в модели DTH. Тестируемые соединения и дексаметазон могут вызвать аналогичные транскрипционные изменения как качественно, так и количественно, и как тестируемые соединения, так и дексаметазон могут снижать количество инфильтрованных клеток. Как системное, так и местное введение испытываемых соединений может обеспечить ингибирующее действие, т.е. уменьшение числа инфильтрованных клеток и ингибирование транскрипционных изменений.

#### **Пример Е: Противовоспалительная активность In vivo**

Для описанных здесь соединений может быть или была проведена оценка на моделях грызунов и не грызунов, разработанных для репликации единственного или комплексного воспалительного ответа. Например, модель грызунов для артрита может быть использована для оценки терапевтического потенциала соединений, дозированных в профилактических или терапевтических целях. Данные модели включают, но не ограничиваются указанным,

мышинный или крысиный индуцированный коллагеном артрит, крысиный адьювант-индуцированный артрит и индуцированный антителом к колагену артрит. Аутоиммунные заболевания, включая, но не ограничиваясь указанным, рассеянный склероз, сахарный диабет типа I, увеоретинит, тиреоидит, бульбоспинальный паралич, иммуноглобулиновые нефропатии, миокардит, аллергические реакции дыхательных путей (астма), волчанку или колит, могут быть использованы для оценки терапевтического потенциала описанных здесь соединений. Данные модели были разработаны научно-исследовательским сообществом, и знакомы специалистам в данной области (Current Protocols in Immunology, Vol 3., Coligan, J.E. et al, Wiley Press.; Methods in Molecular Biology: Vol. 225, Inflammation Protocols., Winyard, P.G. и Willoughby, D.A., Humana Press, 2003).

Различные модификации изобретения в дополнение к описанным здесь будут очевидны специалистам в данной области из вышеприведенного описания. Предполагается, что такие модификации попадают в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, процитированная в настоящей заявке включена в нее путем ссылки во всей своей полноте.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Лекарственное средство для лечения аутоиммунного кожного заболевания у пациента, при этом указанное аутоиммунное заболевание связано с активностью JAK,

включающее терапевтически эффективное количество 3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила, или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Лекарственное средство по п.1, где соединение или его соль представляет собой (3R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил.

3. Лекарственное средство по п.1, где соединение или его соль представляет собой (3S)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил.

4. Лекарственное средство по любому из пп.1-4, которое содержит дополнительный фармацевтический агент.

5. Лекарственное средство по п.4, где фармацевтический агент представляет собой иммуносуппресант.

6. Лекарственное средство по п.4, где фармацевтический агент представляет собой стероид.

7. Лекарственное средство по п.4, где фармацевтический агент представляет собой кортистероид.

8. Лекарственное средство по п.7, где кортистероид представляет собой дексаметазон или преднизон.

9. Лекарственное средство по п.7, где кортистероид представляет дексаметазон.

10. Лекарственное средство по п.7, где кортистероид представляет собой преднизон.

11. Применение соединения 3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил, или его фармацевтически приемлемую соль. 3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения аутоиммунного кожного заболевания у пациента, при этом указанное аутоиммунное заболевание связано с активностью JAK.

12. Применение по п.11, где соединение или его соль представляет собой (3R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил.

13. Применение по п.11, где соединение или его соль представляет собой (3S)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил.



14. Применение по любому из пп.11-13, где указанное соединение или соль предназначены для наружного применения.

15. Применение по любому из пп.11-13, где указанное соединение или соль предназначены для орального применения.

16. Применение по любому из пп.11-15, где указанное соединение или соль вводят пациенту в количестве от примерно 5 до примерно 10000 мг.

17. Применение по любому из пп.1-14, которое включает введение пациенту дополнительного фармацевтического агента.

18. Применение по п.17, которое включает введение пациенту дополнительного фармацевтического агента одновременно или последовательно.

19. Применение по п.17 или 18, где фармацевтический агент представляет собой иммуносуппресант.

20. Применение по п.17, где фармацевтический агент представляет собой стероид.

21. Применение по п.17 или 18, где фармацевтический агент представляет собой кортистероид.

22. Применение по п.21, где кортистероид представляет собой дексаметазон или преднизон.

23. Применение по п.21, где кортистероид представляет дексаметазон.

24. Применение по п.21, где кортистероид представляет собой преднизон.

По доверенности

**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ**

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

**202390927****А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

МПК:

**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)

СПК:

**A61K 31/519**  
**A61P 17/00**  
**C07D 487/04**

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

**Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:**

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)  
 A61K 31/519, A61P 17/00, 37/06, C07D 487/04

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины)  
 Espacenet, EAPATIS, Google, Reaxys, Embase

**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	WO 0200661 A1 (PFIZER PRODUCTS INC. et al.) 2002-01-03 пункты 1-27 формулы	1-24
A	WO 0142246 A2 (PFIZER PRODUCTS INC. et al.) 2001-06-14 пункты 1-26 формулы	1-24
A	WO 9965909 A1 (PFIZER PRODUCTS INC. et al.) 1999-12-23 пункты 1-10 формулы	1-24
A	WO 0157022 A2 (VERTEX PHARMACEUTICALS INC. et al.) 2001-08-09 пункты 1-24 формулы	1-24

 последующие документы указаны в продолжении

\* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

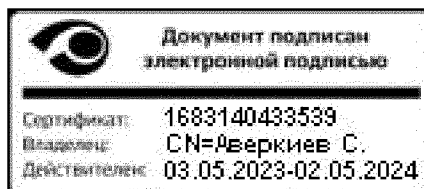
«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&amp;» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 20 ноября 2023 (20.11.2023)

Уполномоченное лицо:  
 Начальник Управления экспертизы



С.Е. Аверкиев