

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 026201

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.03.31

(21) Номер заявки
201390736

(22) Дата подачи заявки
2011.11.18

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(54) ЦИКЛОБУТИЛЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛОПИРИДИНА И ПИРРОЛОПИРИМИДИНА КАК ИНГИБИТОРЫ JAK

(31) 61/415,705

(32) 2010.11.19

(33) US

(43) 2013.11.29

(86) PCT/US2011/061374

(87) WO 2012/068450 2012.05.24

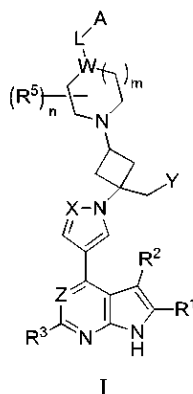
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИНСАЙТ ХОЛДИНГС
КОРПОРЕЙШН (US)

(56) WO-A1-2007070514
WO-A1-2009114512

(72) Изобретатель:
Шепард Стейси, Роджерс Джеймс Д.,
Чжу Вэньюй, Шао Лисинь, Гленн
Джозеф (US)

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

(57) В изобретении представлены циклобутилзамещенные пирролопиримидины и пирролопиримидины формулы I



где X, Y, Z, L, A, R⁵, n и m указаны в описании изобретения, а также их композиции и способы их применения, которые модулируют активность Янус-киназ (JAK) и являются полезными для лечения заболеваний, связанных с активностью JAK, включая, например, воспалительные нарушения, аутоиммунные нарушения, рак и другие заболевания.

026201 B1

026201 B1

В настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США № 61/415705, поданной 19 ноября 2010 года, которая включена в настоящий документ путем ссылки в полном объеме.

Область техники

В настоящем изобретении представлены циклобутилзамещенные пирролопиримидины и пирролопиридины, а также их композиции и способы их применения, которые модулируют активность Янус-киназ (JAK) и являются полезными для лечения заболеваний, связанных с активностью JAK, включая, например, воспалительные нарушения, аутоиммунные нарушения, рак и другие заболевания.

Уровень техники

Протеинкиназы (PK) регулируют разнообразные биологические процессы, включая, помимо прочего, рост, выживание и дифференцировку клеток, формирование органов, морфогенез, неоваскуляризацию, восстановление и регенерацию тканей. Протеинкиназы также играют специализированные роли в носителе заболеваний человека, включая рак. Цитокины, полипептиды с низким молекулярным весом, или гликопротеины, регулируют многие пути, участвующие в воспалительной реакции хозяина на сепсис. Цитокины влияют на дифференцировку, пролиферацию и активацию клеток и могут модулировать провоспалительные и противовоспалительные реакции для обеспечения соответствующей реакции хозяина на патогены. Передача сигналов широкого ряда цитокинов затрагивает семейство Янус-киназ (JAK) протеин-тирозинкиназ и сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции (STAT). Известно четыре JAK млекопитающих: JAK1 (Янус-киназа-1), JAK2, JAK3 (также известная как Янус-киназа, лейкоцит; JAKL; и L-JAK), и TYK2 (протеин-тирозинкиназа 2).

Цитокин-стимулированные иммунные и воспалительные реакции способствуют патогенезу заболеваний: патологий, таких как тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД), возникающий из-за подавления иммунной системы, тогда как гиперактивная или несоответствующая иммунная/воспалительная реакция способствует патологии аутоиммунных заболеваний (например, астмы, системной красной волчанки, тиреоидита, миокардита) и болезней, таких как склеродермия и остеоартрит (Ortmann, R. A., T. Cheng, et al. (2000) *Arthritis Res* 2(1): 16-32).

Недостаток экспрессии JAK связан со многими болезненными состояниями. Например, мыши Jak1^{-/-} низкорослы от рождения, отказываются от кормления и погибают внутриутробно (Rodig, S. J., M. A. Meraz, et al. (1998) *Cell* 93(3): 373-83). Эмбрионы мышей Jak2^{-/-} являются анемичными и погибают примерно на 12,5 день после оплодотворения из-за отсутствия дефинитивного эритропоэза.

Путь JAK/STAT и, в частности, все четыре JAK, предположительно играют роль в патогенезе астматической реакции, хронической обструктивной болезни легких, бронхите и других родственных воспалительных заболеваниях нижних дыхательных путей. Многие цитокины, передающие сигнал через JAK, связаны с воспалительными заболеваниями/состояниями верхних дыхательных путей, таких как те, которые поражают нос и пазухи (например, ринит и синусит), и являются классическими аллергическими реакциями или не являются ими. Путь JAK/STAT также участвует в воспалительных заболеваниях/состояниях глаз и хронических аллергических реакциях.

Активация JAK/STAT при раке может возникать путем стимуляции цитокинов (например, IL-6 или GM-CSF) или путем снижения передачи сигнала JAK в эндогенных супрессорах, таких как SOCS (супрессор передачи сигнала цитокинов) или PIAS (белковый ингибитор активированного STAT) (Boudny, V., and Kovarik, J., *Neoplasms* 49:349-355, 2002). Активация передачи сигнала STAT, а также других нисходящих путей JAK (например, Akt) связана с плохим прогнозом во многих типах рака (Bowman, T., et al. *Oncogene* 19:2474-2488, 2000). Повышенные уровни циркулирующих цитокинов, которые передают сигнал через JAK/STAT, играют причинную роль в кахексии и/или хронической усталости. Поэтому ингибирование JAK может быть полезным для онкологических пациентов по причинам, которые выходят за пределы потенциальной противоопухолевой активности.

JAK2 тирозинкиназа может быть полезной для пациентов с миелопролиферативными нарушениями, например, истинной полицитемией (PV), эссенциальной тромбоцитемией (ET), миелоидной метаплазией с миелофиброзом (МММ) (Levin, et al., *Cancer Cell*, vol. 7, 2005: 387-397). Ингибирование киназы JAK2V617F снижает пролиферацию гематopoэтических клеток, позволяя предположить, что JAK2 является потенциальной мишенью для фармакологического ингибирования у пациентов, страдающих PV, ET и МММ.

Ингибирование JAK может принести пользу пациентам, страдающим от кожных иммунных нарушений, таких как псориаз и кожная сенсibilизация. Сохранение псориаза, предположительно, зависит от ряда воспалительных цитокинов, помимо различных хемокинов и факторов роста (JCI, 113:1664-1675), многие из которых передают сигнал через JAK (*Adv Pharmacol.* 2000; 47:113-74).

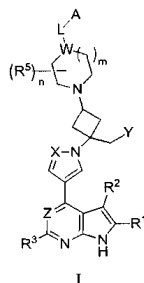
Соответственно, существует крайняя необходимость в ингибиторах Янус-киназ или родственных киназ. Например, некоторые ингибиторы JAK, включая пирролопиридины и пирролопиримидины, описаны в публикации США под серийным номером 11/637545, поданной 12 декабря 2006 года.

Так, новые или усовершенствованные агенты, которые ингибируют такие киназы, как JAK, постоянно требуют разработки новых и более эффективных лекарственных средств, предназначенных для усиления или подавления иммунных и воспалительных путей (таких как иммуносупрессорные агенты

для трансплантатов органов), а также агенты для предупреждения и лечения аутоиммунных заболеваний, заболеваний, включающих гиперактивную воспалительную реакцию (например, экзему), аллергий, рака (например, простаты, лейкоза, множественной миеломы) и некоторых иммунных реакций (например, кожной сыпи или контактного дерматита, или диареи), вызванных другими терапевтическими средствами. Соединения настоящего изобретения, а также их композиции и способы, описанные в настоящем документе, направлены на удовлетворение этих потребностей и другие цели.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении, помимо прочего, представлены соединения формулы I



и их фармацевтически приемлемые соли; где A, L, W, X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁵, n и m описаны в настоящем документе.

В настоящем изобретении дополнительно представлены фармацевтические композиции, включающие соединение формулы I, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

В настоящем изобретении дополнительно представлены способы модулирования активности JAK1, включающие взаимодействие JAK1 с соединением формулы I, описанным в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью.

В настоящем изобретении дополнительно представлены способы лечения заболеваний или нарушений, связанных с аномальной экспрессией или активностью киназы в организме пациента, путем введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении дополнительно представлены способы лечения аутоиммунных заболеваний, рака, миелопролиферативных нарушений, воспалительных заболеваний, болезни резорбции костей, отторжения трансплантата органа у пациентов, нуждающихся в таком лечении, включающие введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении также представлены соединения формулы I, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящем документе, для применения в способах лечения аутоиммунных заболеваний, рака, миелопролиферативных нарушений, воспалительных заболеваний, болезни резорбции костей или отторжения трансплантата органа.

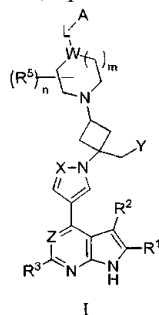
В настоящем изобретении дополнительно представлены соединения формулы I, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли для применения в способах модулирования JAK1.

В настоящем изобретении также представлены соединения формулы I, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли для приготовления лекарственных средств для применения при лечении аутоиммунных заболеваний, рака, миелопролиферативных нарушений, воспалительных заболеваний, болезни резорбции костей или отторжения трансплантата органа.

В настоящем изобретении дополнительно представлено применение соединений формулы I, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей для приготовления лекарственных средств используемых в способах модулирования JAK1.

Подробное описание

В настоящем изобретении, помимо прочего, представлено соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, где
 X представляет собой N;
 Y представляет собой циано;
 Z представляет собой N;
 R^1 , R^2 и R^3 представляют собой H;
 если W представляет собой CH, то L является O; или
 если W представляет собой N, то L является $C(R^6)_2$, $C(=O)$, $C(=O)O$, $C(=O)N(R^7)$, $S(=O)_2$ или $S(=O)N(R^7)$;
 R^6 представляет собой H; или
 R^7 представляет собой H или метил;
 A представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, изобутил, sec-бутил, 1,2-диметилпропил, 1-(трет-бутил)метил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, фенил, тетрагидропирановое кольцо, пирролидиновое кольцо, пиперидиновое кольцо, пиридиновое кольцо, пиримидиновое кольцо, тиазольное кольцо или пиазиновое кольцо; каждый из которых необязательно замещен р независимо выбранными заместителями R^8 ;
 каждый R^8 независимо выбран из галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{2-7} гетероциклоалкила, $-OR^a$, $-C(=O)OR^a$ или $-NR^eR^f$; где каждый указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^g ;
 каждый R^a , R^e и R^f независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила;
 каждый R^g независимо выбран из C_{2-7} гетероциклоалкила, $-OR^{a1}$ и $-NR^{e1}R^{f1}$;
 где указанный C_{2-7} гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 группами R^h , независимо выбранными из фтора, OH, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси и гидрокси- C_{1-4} алкила;
 каждый R^{a1} , R^{e1} и R^{f1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{3-7} циклоалкила;
 р равен 1, 2 или 3;
 m равен 1; и
 n равен 0;
 где C_{2-7} гетероциклоалкил представляет собой азетидин, азепан, рирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, пиран, 2-оксо-1,3-оксазолидиновое кольцо или 4,5-дигидро-1H-имидазольное кольцо; и
 C_{3-7} циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил.
 В некоторых вариантах воплощения изобретения X является N.
 В некоторых вариантах воплощения изобретения Z является N.
 В некоторых вариантах воплощения изобретения W является N.
 В некоторых вариантах воплощения изобретения L является $C(R^6)_2$, $C(=O)$, $C(=O)N(R^7)$, $S(=O)_2$ или $S(=O)N(R^7)$.
 В некоторых вариантах воплощения изобретения L является $C(R^6)_2$.
 В некоторых вариантах воплощения изобретения L является $C(=O)N(R^7)$.
 В некоторых вариантах воплощения изобретения L является $S(=O)_2N(R^7)$.
 В некоторых вариантах воплощения изобретения L является $C(R^6)_2$, $C(=O)$, $C(=O)O$, $C(=O)N(R^7)$, $S(=O)_2$ или $S(=O)N(R^7)$.
 В некоторых вариантах воплощения изобретения L является $C(=O)O$.
 В некоторых вариантах воплощения изобретения R^6 является H.
 В некоторых вариантах воплощения изобретения R^7 является H или метилом.
 В некоторых вариантах воплощения изобретения R^6 является H и R^7 является H или метилом.
 В некоторых вариантах воплощения изобретения L является $S(=O)_2$.
 В некоторых вариантах воплощения изобретения L является $C(=O)$.
 В некоторых вариантах воплощения изобретения W является CH.
 В некоторых вариантах воплощения изобретения Y является циано.
 В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый R^1 , R^2 и R^3 является H.
 В некоторых вариантах воплощения изобретения n равен 0.
 В некоторых вариантах воплощения изобретения m равен 1.
 В некоторых вариантах воплощения изобретения A является C_{1-6} алкилом, необязательно замещенным р независимо выбранными заместителями R^8 .
 В некоторых вариантах воплощения изобретения A является C_{3-10} циклоалкилом, необязательно замещенным р независимо выбранными заместителями R^8 .
 В некоторых вариантах воплощения изобретения A является фенилом, необязательно замещенным р независимо выбранными заместителями R^8 .
 В некоторых вариантах воплощения изобретения A является метилом, этилом, циклопропилом, фенилом, пирролидиновым кольцом, пиперидиновым кольцом, пиридиновым кольцом, пиримидиновым кольцом, тиазольным кольцом или пиазиновым кольцом; каждое из которых необязательно замещено р независимо выбранными заместителями R^8 .

В некоторых вариантах воплощения изобретения А является метилом, этилом, пропилом, изопропилом, изобутилом, втор-бутилом, 1, 2-диметилпропилом, 1-(трет-бутил)метилом, циклопропилом, циклобутилом, цикlopентилом, циклогексилом, фенилом, тетрагидропирановым кольцом, пирролидиновым кольцом, пиперидиновым кольцом, пиридиновым кольцом, пиримидиновым кольцом, тиазоловым кольцом или пиазиновым кольцом; каждое из которых необязательно замещено р независимо выбранными заместителями R⁸.

В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый R⁸ независимо выбран из галогена, циано, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галоалкила, C₃₋₇ циклоалкила, C₂₋₇ гетероциклоалкила, -OR^a, C(=O)OR^a или -NR^eR^f, где каждый указанный C₁₋₆ алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R⁹.

В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый R⁹ независимо выбран из C₂₋₇ гетероциклоалкила, -OR^{al} и -NR^{el}R^{fl}, где указанный C₂₋₇ гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 группами R^h, независимо выбранными из фтора, OH, C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкокси и гидрокси-C₁₋₄алкила.

В некоторых вариантах воплощения изобретения каждый R^h независимо является C₁₋₄ алкилом.

В некоторых вариантах воплощения изобретения

каждый R^a, R^e и R^f независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галоалкила;

каждый R^{al}, R^{el} и R^{fl} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила и C₃₋₇ циклоалкила;

В некоторых вариантах воплощения изобретения r равен 1, 2 или 3;

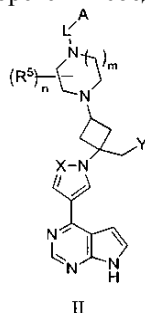
m равен 1; и

n равен 0;

C₂₋₇ гетероциклоалкил представляет собой азетидин, азепан, рирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, пиран, 2-оксо-1,3-оксазолидиновое кольцо или 4,5-дигидро-1H-имидазольное кольцо; и

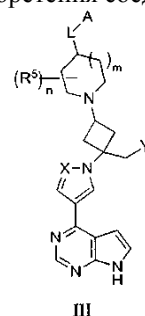
C₃₋₇ циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил или циклогептил.

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединением является соединение формулы II



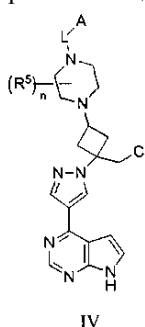
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединением является соединение формулы III



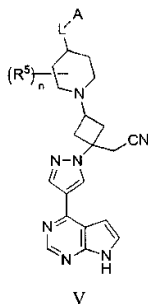
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединением является соединение формулы IV



или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединением является соединение V



или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединением является соединение, выбранное из следующих:

3 - [(4 - { 3 - (цианометил) - 3 - [4 - (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] циклобутил} пиперазин-1-ил) метил] - 5-фторбензонитрила;

3 - [(4 - { 3 - (цианометил) - 3 - [4 - (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] циклобутил} пиперазин-1-ил) метил] - 6-(диметиламино) - 2-фторбензонитрила;

4 - { 3 - (цианометил) - 3 - [4 - (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] циклобутил} - N - [4-фтор-2-(трифторметил) фенил] пиперазин-1-карбоксамида;

{ 3 - (4 - { [(2S) - 2-метилпирролидин-1-ил] карбонил} пиперазин-1-ил) - 1 - [4 - (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] циклобутил} ацетонитрила;

{ 3 - (4 - { [(2S) - 2-этилпирролидин-1-ил] карбонил} пиперазин-1-ил) - 1 - [4 - (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] циклобутил} ацетонитрила;

{ 3 - { 4 - [3-фтор-2-(трифторметил) изоникотиноил] пиперазин-1-ил) - 1 - [4 - (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] циклобутил} ацетонитрила;

[1 - [4 - (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] - 3 - (4 - { [2 - (трифторметил) пиримидин-4-ил] карбонил} пиперазин-1-ил) циклобутил] ацетонитрила;

{ 3 - [4 - (3, 5-дифторбензоил) пиперазин-1-ил] - 1 - [4 - (7Н-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-ил) - 1Н-пиразол-1-ил] циклобутил} ацетонитрила;

{3-{4-[(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил) карбонил] пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] циклобутил} ацетонитрила;

{3-{4-[(5-фторпиридин-3-ил) карбонил] пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] циклобутил} ацетонитрила;

{3-{4-[2-(диформетил)-3-фторизоникотиноил] пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] циклобутил} ацетонитрила;

3-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] циклобутил} пиперазин-1-ил) карбонил]-5-фторбензонитрила;

[1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-(4-{4-(триформетил)-1,3-тиазол-2-ил} карбонил) пиперазин-1-ил] циклобутил} ацетонитрила;

[1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-(4-{6-(триформетил) пиразин-2-ил} карбонил) пиперазин-1-ил] циклобутил} ацетонитрила;

{3-[4-(3,4-дифторбензоил) пиперазин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] циклобутил} ацетонитрила;

{3-[4-(2-хлор-3,6-дифторбензил) пиперазин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] циклобутил} ацетонитрила;

{3-{4-[3-фтор-5-(триформетил) бензоил] пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] циклобутил} ацетонитрила;

{3-{4-[2-фтор-4-(триформетил) бензоил] пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] циклобутил} ацетонитрила;

{3-[4-(пирролидин-1-илкарбонил) пиперазин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] циклобутил} ацетонитрила;

{1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-(4-{6-(триформетил) пиридин-2-ил} карбонил) пиперазин-1-ил] циклобутил} ацетонитрила;

{3-(4-{[6-(диформетил)пиридин-2-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;

{3-{4-[2-фтор-3-(триформетил)бензоил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;

{3-{4-{(5-фторпиридин-3-ил)метил}пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;

{3-{4-{(2-изопропилпиримидин-4-ил)карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;

{3-[4-(пиперидин-1-илкарбонил)пиперазин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;

{3-{4-[4-фтор-3-(трифторметокси)бензоил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;

{3-(4-{[3-фтор-5-(триформетил)пиридин-2-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;

{3-{4-[4-хлорбензоил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;

{3-{4-[2-фтор-4-(триформетил)бензоил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамида;

{3-(4-{3-{(диметиламино)метил}-5-фторбензоил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;

{3-(4-{3-{(диметиламино)метил}-5-фторбензил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;

{3-[4-(этилсульфонил)пиперазин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-

d) пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] циклобутил} ацетонитрила;
 {3-[4-(циклопропилсульфонил) пиперазин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] циклобутил} ацетонитрила;
 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] циклобутил}-N,N-диметилпиперазин-1-сульфонамида;
 4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] циклобутил}-N-этил-N-метилпиперазин-1-карбоксамида;
 {3-{4-[3-[(диметиламино)метил]-5-(трифторметил) бензоил] пиперазин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] циклобутил} ацетонитрила;
 {3-[4-(3-фтор-5-{[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метил} феноксипиперидин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] циклобутил} ацетонитрила;
 {3-[4-{3-[(диметиламино)метил]-5-фторфеноксипиперидин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил] циклобутил} ацетонитрила;
 {цис-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил]-3-[4-{2-(трифторметил) пиримидин-4-ил] карбонил} пиперазин-1-ил] циклобутил} ацетонитрила-d1; и
 {транс-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил]-3-[4-{2-(трифторметил) пиримидин-4-ил] карбонил} пиперазин-1-ил] циклобутил} ацетонитрила-d1;

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеупомянутых соединений.

В некоторых вариантах воплощения изобретения циклобутиловое кольцо в формуле I находится в цис-форме.

В некоторых вариантах воплощения изобретения циклобутиловое кольцо в формуле I находится в транс-форме.

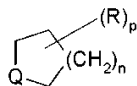
Следует понимать, что определенные особенности настоящего изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов, также могут быть представлены в виде комбинации в составе одного варианта воплощения изобретения. И наоборот, различные особенности настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта воплощения изобретения, могут быть представлены по отдельности или в любой соответствующей подкомбинации.

В различных местах описания настоящего изобретения описаны двухвалентные связывающие заместители. Отдельно предполагается, что каждый двухвалентный связывающий заместитель включает прямую и обратную формы связывающего заместителя. Например, $\text{NR}(\text{CR}'\text{R}'')_n$ включает $-\text{NR}(\text{CR}'\text{R}'')_n$ - и $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{NR}-$. Если в структуре очевидно должна быть связывающая группа, то под связывающей группой подразумеваются переменные Маркуша, перечисленные для этой группы.

Термин "n-членный", где n является целым числом, обычно описывает количество атомов, образующих кольцо, в группе, где количество атомов, образующих кольцо, равно n. Например, пиперидин является примером 6-членного гетероциклического кольца, пиразолил является примером 5-членного гетероарилового кольца, пиридил является примером 6-членного гетероарилового кольца и 1,2,3,4-тетрагидронафталин является примером 10-членной циклоалкиловой группы.

Для соединений настоящего изобретения, в которых переменные возникают более одного раза, каждая переменная может быть другой группой, независимо выбранной из группы, определяющей эти переменные. Например, если структура описывается как имеющая две группы R, которые одновременно присутствуют в одном и том же соединении, то эти две группы R могут представлять различные группы, независимо выбранные из группы, определенной для R. В другом примере, если необязательно сложный

заместитель определяется в форме:



то следует понимать, что заместитель R может возникать в кольце p раз, и R может быть другой группой в каждом случае. Следует понимать, что каждая группа R может замещать любой атом водорода, присоединенный к кольцевому атому, включая один или оба атома водорода в (CH₂)_n. Далее в представленном выше примере, если переменная Q определяется как включающая атомы водорода, а также если Q является CH₂, NH и так далее, то любой свободный заместитель, такой как R в представленном выше примере, может замещать водород переменной Q, а также водород в любом другом компоненте кольца, не являющемся переменным.

При использовании в настоящем документе фраза "необязательно замещенный" означает незамещенный или замещенный. При использовании в настоящем документе термин "замещенный" означает, что атом водорода удален и заменен заместителем. Следует понимать, что замещение у данного атома ограничено валентностью. В тексте определений термин "C_{n-m}" указывает диапазон, который включает крайние значения, где n и m являются целыми числами и указывают количество атомов углерода. Примеры включают C₁₋₄, C₁₋₆ и тому подобное.

При использовании в настоящем документе термин "C_{n-m} алкил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к насыщенную углеводородной группе, которая может быть прямого или разветвленного строения, имеющей от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиловая группа содержит от 1 до 6 углеродных атомов, от 1 до 4 углеродных атомов, от 1 до 3 углеродных атомов или от 1 до 2 углеродных атомов. Примеры алкиловых групп включают, среди прочего, химические группы, такие как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил; высшие гомологи, такие как 2-метил-1-бутил, н-пентил, 3-пентил, н-гексил, 1,2,2-триметилпропил и тому подобное.

При использовании в настоящем документе термин "алкилен", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к двухвалентной алкиловой связывающей группе. Примеры алкиленовых групп включают, среди прочего, этан-1,2-диил, пропан-1,3-диил, пропан-1,2-диил, бутан-1,4-диил, бутан-1,3-диил, бутан-1,2-диил, 2-метилпропан-1,3-диил и тому подобное.

При использовании в настоящем документе термин "C_{n-m} алкокси" применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -O-алкил, в которой алкиловая группа имеет от n до m углеродных атомов. Примеры алкокси-групп включают метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси), трет-бутокси и тому подобное. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиловая группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе термин "C_{n-m} алкиламино" относится к группе формулы -NH(алкил), в которой алкиловая группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиловая группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

Используемый в настоящем документе термин "ди-C_{n-m} алкиламино" относится к группе формулы -N(алкил)₂, в которой две алкиловые группы, каждая независимо, имеют от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения каждая алкиловая группа независимо имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе термин "C_{n-m} алкоксикарбонил" относится к группе формулы -C(O)O-алкил, в которой алкиловая группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиловая группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

Используемый в настоящем документе термин "C_{n-m} алкилкарбонил" относится к группе формулы -C(O)-алкил, в которой алкиловая группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиловая группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе термин "C_{n-m} алкилкарбониламино" относится к группе формулы -NHC(O)-алкил, в которой алкиловая группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиловая группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

Используемый в настоящем документе термин "C_{n-m} алкилсульфониламино" относится к группе формулы -NHS(O)₂-алкил, в которой алкиловая группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиловая группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе термин "аминосульфони́л", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -S(O)₂NH₂.

Используемый в настоящем документе термин "C_{n-m} алкиламиносульфони́л" относится к группе формулы S(O)₂NH(алкил), в которой алкиловая группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиловая группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе термин "ди(C_{n-m} алкил)аминосульфони́л" относится к группе формулы S(O)₂N(алкил)₂, в которой каждая алкиловая группа независимо имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения каждая алкиловая группа имеет, неза-

висимо, от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

Используемый в настоящем документе термин "аминосульфоиламино" относится к группе формулы $\text{-NHS(O)}_2\text{NH}_2$.

При использовании в настоящем документе термин " C_{n-m} алкиламиносульфоиламино" относится к группе формулы $\text{NHS(O)}_2\text{NH(алкил)}$, в которой алкиловая группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиловая группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

Используемый в настоящем документе термин "ди(C_{n-m} алкил)аминосульфоиламино" относится к группе формулы $\text{NHS(O)}_2\text{N(алкил)}_2$, в которой каждая алкиловая группа независимо имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения каждая алкиловая группа имеет, независимо, от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе термин "аминокарбониламино" относится к группе формулы -NHC(O)NH_2 .

Используемый в настоящем документе термин " C_{n-m} алкиламинокарбониламино" относится к группе формулы NHC(O)NH(алкил) , в которой алкиловая группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиловая группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе термин "ди(C_{n-m} алкил)аминокарбониламино" относится к группе формулы NHC(O)N(алкил)_2 , в которой каждая алкиловая группа независимо имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения каждая алкиловая группа имеет, независимо, от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

Используемый в настоящем документе термин " C_{n-m} алкилкарбамил" относится к группе формулы -C(O)-NH(алкил) , в которой алкиловая группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиловая группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе термин "ди(C_{n-m} алкил)карбамил" относится к группе формулы -C(O)N(алкил)_2 , в которой две алкиловые группы, каждая независимо, имеют от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения каждая алкиловая группа независимо имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

Используемый в настоящем документе термин "тио" относится к группе формулы -SH .

При использовании в настоящем документе термин " C_{n-m} алкилтио" относится к группе формулы -S-алкил , в которой алкиловая группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиловая группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

Используемый в настоящем документе термин " C_{n-m} -алкилсульфинил" относится к группе формулы -S(O)-алкил , в которой алкиловая группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиловая группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе термин " C_{n-m} алкилсульфонил" относится к группе формулы $\text{-S(O)}_2\text{-алкил}$, в которой алкиловая группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиловая группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

Используемый в настоящем документе термин "амино" относится к группе формулы -NH_2 .

При использовании в настоящем документе термин "гидрокси- C_{n-m} алкил" относится к группе формулы -алкилен-ОН , в которой указанная алкиленовая группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиленовая группа имеет от 1 до 4 углеродных атомов.

Используемый в настоящем документе термин " C_{o-p} алкокси- C_{n-m} алкил" относится к группе формулы -алкилен-О-алкил , в которой указанная алкиленовая группа имеет от n до m углеродных атомов, а указанная алкиловая группа имеет от o до p углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиловая и алкиленовая группа, каждая независимо, имеют от 1 до 4 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе термин "циано- C_{n-m} алкил" относится к группе формулы -алкилен-CN , в которой указанная алкиленовая группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиленовая группа имеет от 1 до 4 углеродных атомов.

Используемый в настоящем документе термин "арил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к моноциклическому или полициклическому (например, имеющему 2, 3 или 4 конденсированных кольца) ароматическому углеводороду, такому как, фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, антраценил, фенантренил и тому подобные, но, не ограничиваясь этим. В некоторых вариантах воплощения изобретения арил является C_{6-10} арилом. В некоторых вариантах воплощения изобретения ариловая группа является нафталиновым кольцом или фениловым кольцом. В некоторых вариантах воплощения изобретения ариловая группа является фенилом.

При использовании в настоящем документе термин "арилалкил" относится к группе формулы -алкилен-арил . В некоторых вариантах воплощения изобретения арилалкил является C_{6-10} арил- C_{1-3} алкилом. В некоторых вариантах воплощения изобретения арилалкил является бензилом.

Используемый в настоящем документе термин "карбамил" относится к группе формулы -C(O)NH_2 .

При использовании в настоящем документе термин "карбонил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе -C(O)- .

Используемый в настоящем документе термин "карбоксии" относится к группе формулы $-C(O)OH$.

При использовании в настоящем документе термин "циклоалкил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к неароматическому циклическому углеводородному фрагменту, который может необязательно содержать одну или несколько алкениленовых групп как часть кольцевой структуры. Циклоалкиловые группы могут включать моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) кольцевые системы. Также в определение циклоалкилов включены фрагменты, которые имеют одно конденсированное ароматическое кольцо или несколько (то есть имеют общую связь) с циклоалкиловым кольцом, например, бензо-производные циклопентана, циклопентена, циклогексана и тому подобное. Один образующий кольцо атом углерода циклоалкиловой группы или несколько могут быть окислены с образованием карбонильных звеньев. В некоторых вариантах воплощения изобретения циклоалкил является C_{3-12} циклоалкилом, моноциклическим или бициклическим. Примеры циклоалкиловых групп включают 1,2,3,4-тетрагидро-нафталин, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, адамантил и тому подобное. В некоторых вариантах воплощения изобретения циклоалкиловая группа является циклопропилом, циклобутилом, циклопентилом или циклогексилом.

Используемый в настоящем документе термин "циклоалкилалкил" относится к группе формулы -алкилен-циклоалкил. В некоторых вариантах воплощения изобретения циклоалкилалкил является C_{3-12} циклоалкил- C_{1-3} алкилом с моноциклической или бициклической циклоалкиловой частью.

При использовании в настоящем документе " C_{n-m} галоалкокси" относится к группе формулы -O-галоалкил, имеющей от n до m углеродных атомов. Примером галоалкокси-группы является OCF_3 . В некоторых вариантах воплощения изобретения галоалкокси-группа является только фторированной. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиловая группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе термин " C_{n-m} галоалкил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к алкиловой группе, имеющей от одного атома галогена до $2s+1$ атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или различными, где " s " является количеством углеродных атомов в алкиловой группе, и эта алкиловая группа имеет от n до m углеродных атомов. В некоторых вариантах воплощения изобретения галоалкиловая группа является только фторированной. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиловая группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

Используемый в настоящем документе термин " C_{n-m} фторалкил" относится к C_{n-m} галоалкилу, в котором атомы галогена выбраны из фтора. В некоторых вариантах воплощения изобретения фторированный C_{n-m} галоалкил является фторметилом, дифторметилом или трифторметилом. В некоторых вариантах воплощения изобретения алкиловая группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 углеродных атомов.

При использовании в настоящем документе термин "гетероарил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к моноциклическому или полициклическому (например, имеющему 2, 3 или 4 конденсированных кольца) ароматическому углеводородному фрагменту, имеющему один или несколько гетероатомных кольцевых членов, выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах воплощения изобретения гетероарил является 5-10-членным C_{1-9} гетероарилом, моноциклическим или бициклическим, и имеет 1, 2, 3 или 4 гетероатомных кольцевых члена, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Если гетероариловая группа содержит более одного гетероатомного кольцевого члена, то эти гетероатомы могут быть одинаковыми или различными. Примеры гетероариловых групп включают, среди прочего, пиридин, пиримидин, пиазин, пиридазин, пиррол, пиазол, азолил, оксазол, тиазол, имидазол, фуран, тиофен, хинолин, изохинолин, индол, бензотиофен, бензофуран, бензизоксазол, имидазо[1,2-*b*]тиазол, пурин или подобное.

Пятичленным кольцевым гетероарилом является гетероарил с кольцом, содержащим пять кольцевых атомов, в котором один (например, 1, 2 или 3) кольцевой атом или несколько независимо выбраны из N, O и S. Примерами пятичленных кольцевых гетероарилов являются тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиазолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазолил, 1,3,4-тиадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил.

Шестичленным кольцевым гетероарилом является гетероарил с кольцом, содержащим шесть кольцевых атомов, в котором один (например, 1, 2 или 3) кольцевой атом или несколько независимо выбраны из N, O и S. Примерами шестичленных кольцевых гетероарилов являются пиридил, пиазинил, пиримидинил, триазинил и пиридазинил.

Используемый в настоящем документе термин "гетероарилалкил" относится к группе формулы -алкилен-гетероарил. В некоторых вариантах воплощения изобретения гетероарилалкил является C_{1-9} гетероарил- C_{1-3} алкилом, в котором гетероариловая часть является моноциклической или бициклической и имеет 1, 2, 3 или 4 гетероатомных кольцевых члена, независимо выбранных из азота, серы и кислорода.

При использовании в настоящем документе термин "гетероциклоалкил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к неароматической кольцевой системе, которая мо-

жет необязательно содержать одну или несколько алкениленовых или алкиниленовых групп как часть кольцевой структуры, и которая имеет по меньшей мере один гетероатомный кольцевой член, независимо выбранный из азота, серы и кислорода. Если гетероциклоалкиловая группа содержит более одного гетероатома, то эти гетероатомы могут быть одинаковыми или различными. Гетероциклоалкиловые группы могут включать моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) кольцевые системы. Также в определение гетероциклоалкилов включены фрагменты, которые имеют одно конденсированное ароматическое кольцо или несколько (то есть, имеющих общую связь) с неароматическим кольцом, например, 1,2,3,4-тетрагидрохиолин и тому подобное. Атомы углерода или гетероатомы в кольце(-ах) гетероциклоалкиловой группы могут быть окислены с образованием карбонильной или сульфониловой группы (или другого окисленного звена), или атом азота может быть кватернизован. В некоторых вариантах воплощения изобретения гетероциклоалкил является 5-10-членным C_{2-9} гетероциклоалкилом, который является моноциклическим или бициклическим, и имеет 1, 2, 3 или 4 гетероатомных кольцевых члена, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Примеры гетероциклоалкиловых групп включают 1,2,3,4-тетрагидрохиолиновое, азетидиновое, азапановое, пирролидиновое, пиперидиновое, пиперазиновое, морфолиновое, тиоморфолиновое, пирановое и 2-оксо-1,3-оксазолидиновое кольцо.

При использовании в настоящем документе термин "гетероциклоалкилалкил" относится к группе формулы -алкилен-гетероциклоалкил. В некоторых вариантах воплощения изобретения гетероциклоалкилалкил является C_{2-9} гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилом, в котором гетероциклоалкиловая часть является моноциклической или бициклической и имеет 1, 2, 3 или 4 гетероатомных кольцевых члена, независимо выбранных из азота, серы и кислорода.

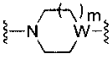
Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть асимметричными (например, имеющими один или несколько стереоцентров). Подразумеваются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, если не указано иное. Соединения настоящего изобретения, содержащие асимметрично замещенные углеродные атомы, могут быть выделены в виде оптически активных или рацемических форм. В данной области известны способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных материалов, например, разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез. В соединениях, описанных в настоящем документе, могут также присутствовать многие геометрические изомеры олефинов, двойных связей $C=N$ и тому подобное, и все устойчивые изомеры таких соединений входят в настоящее изобретение. Описаны цис- и транс- геометрические изомеры соединений настоящего изобретения, и они могут быть выделены в виде смеси изомеров или как отдельные изомерные формы.

Разделение рацемических смесей соединений может быть выполнено одним из многочисленных способов, известных в данной области. Примеры таких способов включают фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной разделяющей кислоты, которая является оптически активной, солеобразующей органической кислотой. Пригодными разделяющими агентами для методов фракционной перекристаллизации являются, например, оптически активные кислоты, такие как D и L формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различных оптически активных камфорсульфоновых кислот, таких как β -камфорсульфоновая кислота. Другие разделяющие агенты, пригодные для методов фракционной кристаллизации, включают стереоизомерно чистые формы α -метилбензиламина (например, S и R формы или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицин, норфедрин, эфедрин, N-метилэфедрин, циклогексилэтиламин, 1,2-диаминоциклогексан и тому подобное.

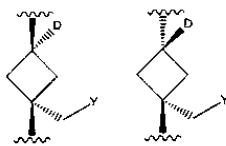
Разделение рацемических смесей может быть выполнено также элюированием на колонке, заполненной оптически активным разделительным агентом (например, динитробензоилфенилглицином). Подходящий состав элюирующих растворителей может быть определен специалистом в данной области.

Соединения настоящего изобретения включают также таутомерные формы. Таутомерные формы образуются, когда одинарная связь меняется местом с соседней двойной связью, вместе с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые являются изомерными состояниями протонирования, имеющими одинаковую эмпирическую формулу и суммарный заряд. Примеры прототропных таутомеров включают кетон-енольные пары, амид-имидные кислотные пары, лактам-лактимные пары, амид-имидные кислотные пары, енамин-иминные пары и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положений в гетероциклической системе, например, 1H- и 3H-имидазол, 1H-, 2H- и 4H-1,2,4-триазол, 1H- и 2H-изоиндол, и 1H- и 2H-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или быть стерически заблокированными в одной форме при помощи соответствующего замещения.

Соединения настоящего изобретения могут также включать все изотопы атомов, находящихся в промежуточных продуктах или конечных продуктах. Изотопы включают те атомы, которые имеют такой же атомный номер, но другое массовое число. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. В некоторых вариантах воплощения изобретения 1, 2 или 3 группы CH_2 или CH в циклобутиловом кольце Формулы I замещены группой CHD или CD_2 . В некоторых вариантах воплощения изобретения 1,

2 или 3 группы CH_2 или CH во фрагменте  формулы I замещены группой CHD , CD_2 или CD , соответственно.

Например, некоторые варианты соединений формулы I могут иметь атом дейтерия, присоединенный к одному атому циклобутилового кольца:



Термин "соединение", используемый в настоящем документе, включает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур. Соединения настоящего документа, идентифицированные по названию или структуре как одна конкретная таутомерная форма, предназначены для включения других таутомерных форм, если не указано иное (например, в случае пуриновых колец, если не указано иное и название соединения или структура имеет таутомер 9Н, то подразумевается, что таутомер 7Н также охвачен).

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены вместе с другими веществами, такими как вода или растворители (например, гидраты и сольваты), или могут быть выделены.

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединения настоящего изобретения или их соли являются, в основном, выделенными. Термин "в основном, выделенные" означает, что соединение является по меньшей мере частично или по большей части отделенным от окружающей среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную соединениями настоящего изобретения. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97% или по меньшей мере около 99% по весу соединений настоящего изобретения или их солей. Способы выделения соединений и их солей являются общепринятыми в данной области.

Выражение "фармацевтически приемлемый", употребляемое в настоящем документе, относится к таким соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые являются по результатам тщательной медицинской клинической оценки пригодными для использования в контакте с тканями организма человека и животных, не оказывая чрезмерного токсического воздействия, не вызывая раздражения, аллергических реакций или других проблем или осложнений, соразмерно с отношением приемлемой пользы и риска.

Выражения "температура окружающей среды" и "комнатная температура", используемые в настоящем документе, являются понятными специалистам в данной области и обозначают, в основном, температуру, например, температуру реакции, которая примерно равна температуре в комнате, в которой выполняется реакция, например, температуру от около 20°C до около 30°C.

В настоящее изобретение включены также фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем документе. Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным описанных соединений, где исходное соединение модифицировано превращением существующей кислотной или основной группы в ее солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, не ограничиваясь, соли неорганических или органических кислот и основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения включают традиционные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения могут быть синтезированы из исходного соединения, содержащего основную или кислотную группу, обычными химическими способами. В большинстве случаев такие соли могут быть получены при взаимодействии свободной кислотной или основной формы этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или органическом растворителе, или в их смеси; как правило, предпочтительными являются такие неводные среды как эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (ACN). Списки пригодных солей представлены в публикациях Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^{oe} издание, Mack Publishing Company, Истон, штат Пенсильвания, 1985, с. 1418 и в Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждая из которых включена в настоящую заявку путем ссылки в полном объеме.

Синтез

Соединения настоящего изобретения, включая их соли и N-оксиды, могут быть получены по известным методикам синтеза и синтезированы одним из многочисленных возможных путей синтеза.

Реакции получения соединений настоящего изобретения могут быть выполнены в подходящих растворителях, которые специалист в области органического синтеза может легко подобрать. Подходящими

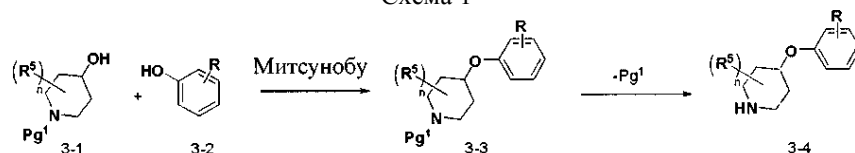
растворителями могут быть растворители, в основном, не реагирующие с исходными материалами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах выполнения реакции, например, которые могут изменяться от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данную реакцию можно выполнить в одном растворителе или в смеси, в которую входят более одного растворителя. В зависимости от конкретного этапа реакции пригодные растворители для конкретного этапа реакции могут быть подобраны специалистом в данной области.

Получение соединений настоящего изобретения может включать защиту и снятие защиты с различных химических групп. Необходимость защиты или снятия защиты, а также выбор соответствующих защитных групп, может быть легко установлен специалистом в данной области. Химия защитных групп представлена, например, в публикации Wuts and Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4^{ое} издание, John Wiley and Sons: Нью-Джерси, (2007), которая включена в настоящую заявку путем ссылки в полном объеме.

Реакции могут контролироваться в соответствии с любым пригодным способом, известным в данной области. Например, образование продукта можно контролировать спектроскопическими средствами, такими как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ¹H или ¹³C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ-видимая), масс-спектрометрия, или хроматографическими способами, такими как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография (ТСХ).

Применимые промежуточные соединения 3-4 могут быть получены по способам, изображенным на схеме 1. Гетероциклоалкиловое кольцевое соединение 3-1 (такое как трет-бутил 4-гидрокси-1-карбокситат) может взаимодействовать с фенолом 7-2 в условиях реакции связывания Митсунобу с образованием простого эфира 3-3. [смотри Mitsunobu, O. (1981). "The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products". *Synthesis* 1982 (1) : 1-28]. Защитная группа аминогруппы Pg¹ может быть снята с образованием промежуточного соединения 3-4.

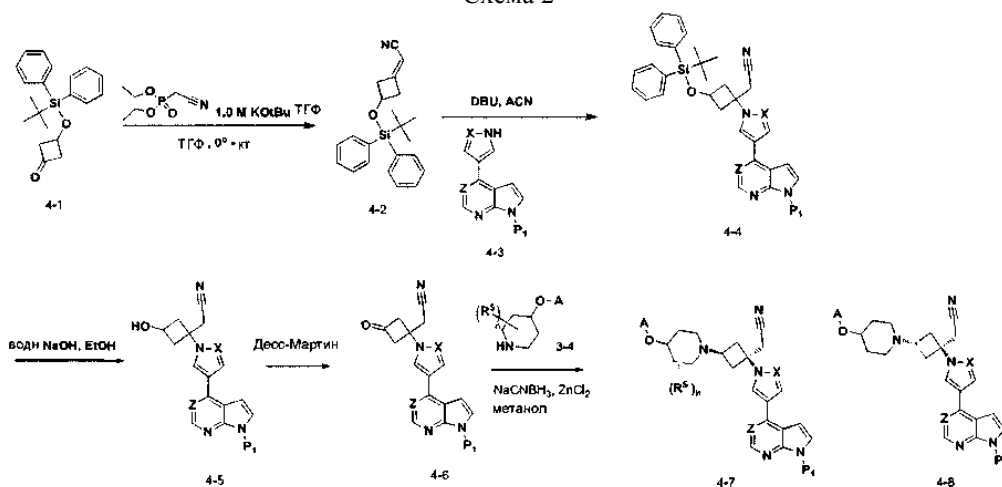
Схема 1



Pg¹ является защитной группой для аминогруппы, такой как Boc

Соединения формулы I, где W является CH, также могут быть получены по способам, показанным на схеме 2. Соответственно, соединение 4-2 может быть образовано по реакции циклобутанона 4-1 с реагентом Хорнера-Вадсворта-Эммонса. Защищенный пиразол-4-ил-пирроло[2,3-d]пиримидин или пиррол-3-ил-пирроло[2,3-d]пиримидин формулы 4-3 взаимодействует с защищенным алкеном 4-2 по реакции присоединения Михаэля в присутствии связывающего агента с образованием соединения 4-4. Защитная группа простого эфира может быть снята с соединения 4-4 с образованием спиртового производного 4-5, которое может быть окислено с образованием соединения 4-6. Соединение 4-6 может быть преобразовано в соединение формулы 4-7 и 4-8 путем восстановительного аминирования, с которого может быть снята защита для удаления P₁ с образованием соединения формулы I.

Схема 2

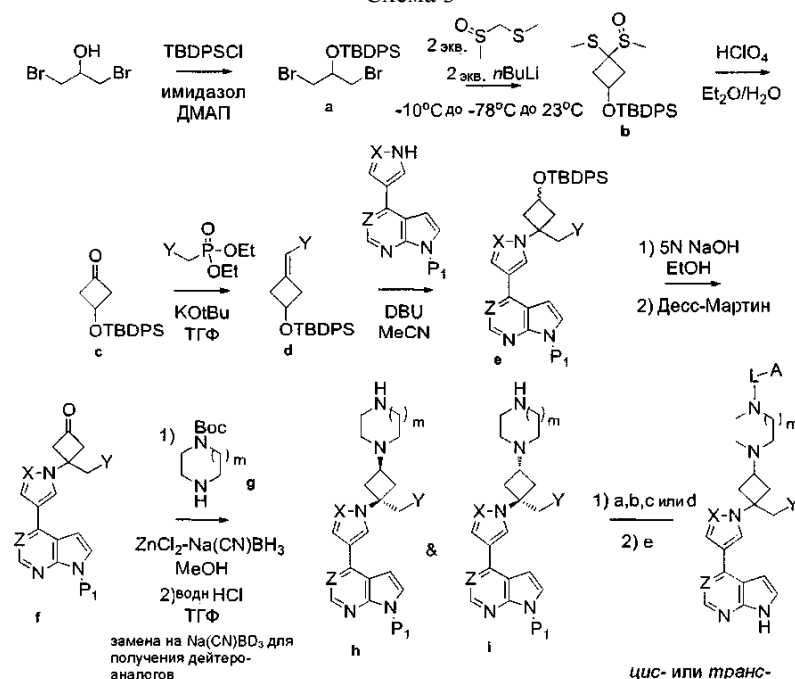


Следующие соединения формулы I, где W является N, могут быть получены так, как показано на схеме 3. 1,3-дибромпропан-2-ол можно защитить в виде его трет-бутилдифенилсилилового эфира по реакции с трет-бутилхлордифенилсиланом, 1Н-имидазолом и 4-диметиламинопиридином в ДХМ при 0°C с

образованием [2-бром-1-(бромметил)этокси](трет-бутил)дифенилсилана а. По реакции с 2 эквивалентами аниона, полученного по реакции (метилсульфинил)(метилтио)метана с н-бутиллитием, можно получить трет-бутил{[3-(метилсульфинил)-3-(метилтио)циклобутил]оксид}дифенилсилан b. Гидролиз этого промежуточного соединения с использованием перхлорной кислоты в воде, может дать 3-{[трет-бутил(дифенил)силил]оксид}циклобутанон c. Реакция Хорнера-Вадсворта-Эммонса с использованием соответствующего фосфоната дает сопряженный акцептор d. Сопряженное присоединение 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина к этому акцептору, опосредованное DBU в ацетонитриле, может давать TBDPS-защищенный спирт e. Силиловая защитная группа может быть снята действием водного раствора NaOH, с последующим окислением полученного спирта до соответствующего кетона f под действием периодина Десс-Мартина. Восстановительное алкилирование Вос-защищенного соединения g этим кетоном, с использованием цинк-модифицированного восстановительного агента, полученного смешиванием хлорида цинка (II) и цианоборгидрида натрия (J. Org. Chem. 1985, 50, сс. 1927-1932), может давать цис- и транс-изомеры h и i примерно в равных пропорциях. Их можно разделить хиральной ВЭЖХ на отдельные изомеры, а стереохимию можно определить по pO_e (ядерному эффекту Оверхаузера). Снятие защитной Вос-группы может быть достигнуто перемешиванием с водным раствором HCl в ТГФ с образованием основания, которое затем можно функционализировать по следующим способам, а затем снять защиту с использованием ТФК в ДХМ, а потом этилендиамина в метаноле с образованием соединений, описанных в настоящем документе.

NH-гетероцикл может взаимодействовать с хлоридами кислот в присутствии оснований (таких как ТЕА или основание Хюнига) с образованием амидов. Альтернативно, амиды могут быть образованы по реакции с карбоновыми кислотами с использованием ВОР или НАТУ в качестве связывающих агентов, в присутствии любого из вышеупомянутых оснований. Карбамиды образуются из цис- или транс-циклобутилпиперазиновых исходных материалов, как по реакции (в присутствии основания) с изоцианатом, так и с промежуточным соединением, образованным сочетанием фосгена с амином, или с карбамоилхлоридом. Сульфонамиды образуются по реакции пиперазина с сульфонилхлоридами или сульфоамидхлоридами в присутствии основания. Алкилированные пиперазины ($L=CH_2$) были получены сочетанием альдегида, пиперазина и триацетоксиборгидрида натрия в ДХМ. Когда нужных реагентов не было в продаже, то использовали способ их получения, описанный в примерах.

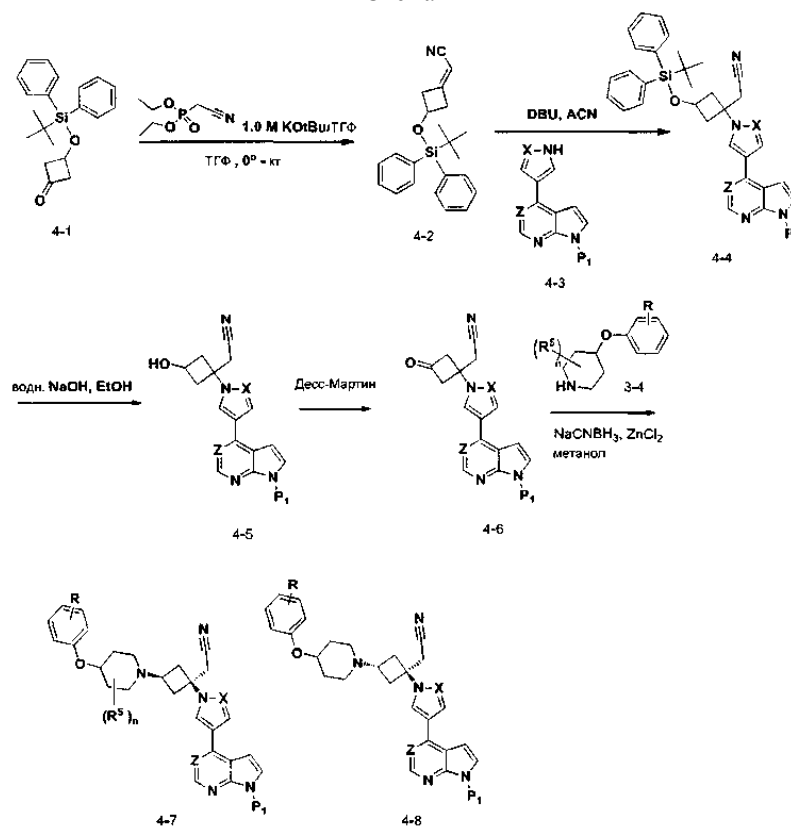
Схема 3



Соединение формулы I может быть также получено по способам, показанным на схеме IV. Соответственно, формула 4-2 может быть образована по реакции циклобутанона формулы 4-1 с реагентом Хорнера-Вадсворта-Эммонса. Защищенный пиразол-4-ил-пирроло[2,3-d]пиримидин или пиррол-3-ил-пирроло[2,3-d]пиримидин формулы 4-3 взаимодействует с защищенным алкеном формулы 4-2 по реакции присоединения Михаэля в присутствии связывающего агента с образованием соединения 4-4. Уда-

ление защитной группы простого эфира формулы 4-4 дает спиртовое производное формулы 4-5, которое может быть окислено с образованием соединения 4-6. Соединение формулы 4-6 может быть преобразовано в соединения формулы 4-7 и 4-8 путем восстановительного аминирования, с которого может быть снята защита для удаления P_1 с образованием соединения формулы I.

Схема 4



Способы

Соединения настоящего изобретения являются ингибиторами JAK, и большинство из соединений настоящего изобретения являются селективными ингибиторами JAK1. Селективный ингибитор JAK1 является соединением, которое ингибирует активность JAK1 предпочтительно по сравнению с другими Янус-киназами. Например, соединения настоящего изобретения предпочтительно ингибируют JAK1 по сравнению с одной или более из JAK2, JAK3 и TYK2. В некоторых вариантах воплощения изобретения эти соединения ингибируют JAK1 предпочтительно по сравнению с JAK2 (например, имеют отношение IC_{50} JAK1/JAK2 > 1).

JAK1 играет центральную роль в ряде сигнальных путей цитокинов и факторов роста, которые, при дисрегуляции, могут привести или способствовать болезненным состояниям. Например, уровни IL-6 являются повышенными при ревматоидном артрите, заболевании, в котором она предположительно оказывает пагубное действие (Fonesca, J.E. et al., *Autoimmunity Reviews*, 8:538-42, 2009). Поскольку IL-6 передает сигнал по меньшей мере частично через JAK1, то прямое или косвенное противодействие IL-6 путем ингибирования JAK1 предположительно даст клиническое преимущество (Guschin, D., N., et al. *Embo J* 14:1421, 1995; Smolen, J. S., et al. *Lancet* 371:987, 2008). Более того, при некоторых видах рака JAK1 является мутированной, что приводит к существенному нежелательному росту и выживанию клеток опухоли (Mullighan CG, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106: 9414-8, 2009; Flex E., et al. *J Exp Med*. 205:751-8, 2008). При других аутоиммунных заболеваниях и типах рака повышенные системные уровни воспалительных цитокинов, которые активируют JAK1, также могут способствовать заболеванию и/или сопутствующим симптомам. Поэтому пациенты с такими заболеваниями могут получить пользу от ингибирования JAK1. Селективные ингибиторы JAK1 могут быть эффективными для предупреждения ненужных и потенциально нежелательных эффектов ингибирования других JAK киназ.

Селективные ингибиторы JAK1 по сравнению с другими JAK киназами могут иметь множественные терапевтические преимущества по сравнению с менее селективными ингибиторами. В отношении селективности против JAK2 ряд важных цитокинов и факторов роста передают сигнал через JAK2, включая, например, эритропоэтин (Еро) и тромбопоэтин (Тро) (Parganas E, et al. *Cell*. 93:385-95, 1998). Еро является ключевым фактором роста для выработки красных кровяных телец; поэтому недостаточность Еро-зависимого сигналинга может привести к пониженному количеству красных кровяных телец и анемии (Kaushansky K, *NEJM* 354:2034-45, 2006). Тро, другой пример JAK2-зависимого фактора роста,

играет центральную роль в контроле пролиферации и созревании мегакариоцитов - клеток, из которых вырабатываются тромбоциты (Kaushansky K, NEJM 354:2034-45, 2006). Поэтому пониженная передача сигнала Тромбоцит снижает количество мегакариоцитов (мегакарицитопения) и снижает количество циркулирующих тромбоцитов (тромбоцитопения). Это может привести к нежелательному и/или неконтролируемому кровотечению. Также может быть желательным пониженное ингибирование других JAK, таких как JAK3 и Tyk2, поскольку было показано, что люди с недостатком функциональной версии этих киназ страдают от многих болезней, таких как сложный комбинированный иммунодефицит или синдром гипериммуноглобулина Е (Minegishi, Y, et al. Immunity 25:745-55, 2006; Macchi P, et al. Nature. 377:65-8, 1995). Поэтому ингибитор JAK1 с пониженным сродством к другим JAK обладает существенными преимуществами по сравнению с менее селективным ингибитором в отношении пониженного количества побочных эффектов, включая подавление иммунитета, анемию и тромбоцитопению.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способам лечения JAK-связанного заболевания или нарушения у субъекта (например, пациента) путем введения субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества или дозы соединения настоящего изобретения или его фармацевтической композиции. Заболевания, связанные с JAK, могут включать любые заболевания, нарушения или состояния, прямо или косвенно связанные с экспрессией или активностью JAK, в том числе сверхэкспрессию и/или аномальный уровень активности.

Заболевания, связанные с JAK, также могут включать любые заболевания, нарушения или состояния, которые можно предотвратить, улучшить состояние или вылечить модулированием активности JAK. В некоторых вариантах воплощения изобретения JAK-связанным заболеванием является JAK1-связанное заболевание.

Примеры JAK-связанных заболеваний включают заболевания, затрагивающие иммунную систему, включая, например, отторжение трансплантата органа (например, отторжение аллотрансплантата и заболевание "трансплантат против хозяина").

Дополнительные примеры JAK-связанных заболеваний включают аутоиммунные заболевания, такие как рассеянный склероз, ревматоидный артрит, ювенильный артрит, псориатический артрит, диабет I типа, волчанку, псориаз, воспалительное заболевание кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, миастению гравис, иммуноглобулин-нефропатию, миокардит, аутоиммунное нарушение щитовидной железы и тому подобное. В некоторых вариантах воплощения изобретения аутоиммунное заболевание является аутоиммунным буллезным нарушением кожи, таким как обыкновенная пузырчатка (PV) или буллезный пемфигоид (BP).

Дополнительные примеры JAK-связанных заболеваний включают аллергические состояния, такие как астма, пищевые аллергии, атопические дерматиты и риниты. Дополнительные примеры JAK-связанных заболеваний включают вирусные болезни, такие как вирус Эпштейна-Барра (EBV), гепатит В, гепатит С, ВИЧ, лимфотропный вирус человека типа 1 (HTLV 1), вирус ветряной оспы (VZV) и вирус папилломы человека (HPV).

Дополнительные примеры JAK-связанных заболеваний включают заболевания, связанные с обновлением хрящей, например, подагрический артрит, септический или инфекционный артрит, реактивный артрит, рефлекторную симпатическую дистрофию, альгодистрофию, синдром Титце, реберную атрофию, деформирующий эндемический остеоартрит, болезнь Меселли, болезнь Хандигоду, дегенерацию в результате фибромиалгии, системную красную волчанку, склеродермию или анкилозирующий спондилоартрит.

Дополнительные примеры JAK-связанных заболеваний включают пороки обновления хрящей, включая наследственный хондролиз, хондродисплазию и псевдохондродисплазию (например, микро-тию, энотию и метафизарную хондродисплазию).

Дополнительные примеры JAK-связанных заболеваний или состояний включают кожные нарушения, такие как псориаз (например, обыкновенный псориаз), атопический дерматит, кожные высыпания, раздражение кожи, чувствительность кожи (например, контактный дерматит или аллергический контактный дерматит). Например, определенные вещества, включая некоторые фармацевтические средства, при локальном нанесении, могут вызывать сенсibilизацию кожи. В некоторых вариантах воплощения изобретения совместное введение или последовательное введение по меньшей мере одного ингибитора JAK настоящего изобретения вместе с агентом, вызывающим нежелательную сенсibilизацию, может быть полезным для лечения таких нежелательных сенсibilизации или дерматитов. В некоторых вариантах воплощения изобретения кожное нарушение лечится местным введением по меньшей мере одного ингибитора JAK настоящего изобретения.

В дополнительных вариантах воплощения изобретения JAK-связанное заболевание является раком, включая рак, характеризующийся солидными опухолями (например, рак простаты, рак почек, рак печени, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак груди, рак легких, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, глиобластома, саркома Капоши, болезнь Кастлемана, меланома и тому подобное), гематологические виды рака (например, лимфома, лейкоз, такой как острый лимфобластный лейкоз, острый миелогенный лейкоз (AML) или множественная миелома) и рак кожи, такой как лимфома Т-клеток кожи (CTCL) и лимфома В-клеток кожи. Примеры CTCL включают синдром Сезари и грибовидный микоз.

В некоторых вариантах воплощения изобретения ингибиторы JAK, описанные в настоящем документе, или в комбинации с другими ингибиторами JAK, такими как ингибиторы, описанные в публикации США под серийным номером 11/637545, которая включена в настоящий документ путем ссылки в полном объеме, могут использоваться для лечения раковых заболеваний, связанных с воспалением. В некоторых вариантах воплощения изобретения рак связан с воспалительной болезнью кишечника. В некоторых вариантах воплощения изобретения воспалительная болезнь кишечника является неспецифическим язвенным колитом. В некоторых вариантах воплощения изобретения воспалительная болезнь кишечника является болезнью Крона. В некоторых вариантах воплощения изобретения раковым заболеванием, связанным с воспалением является рак, связанный с колитом. В некоторых вариантах воплощения изобретения раковым заболеванием, связанным с воспалением является рак ободочной кишки или коло ректальный рак. В некоторых вариантах воплощения изобретения рак является желудочным раком, желудочно-кишечной карциноидной опухолью, желудочно-кишечной стромальной опухолью (GIST), аденокарциномой, раком тонкой кишки или ректальным раком.

JAK-связанные заболевания могут дополнительно включать заболевания, которые характеризуются экспрессией: мутантов JAK2, таких которые имеют по меньшей мере одну мутацию в домене псевдокиназы (например, JAK2V617F); мутанты JAK2, имеющие по меньшей мере одну мутацию за пределами домена псевдо-киназы; мутанты JAK1; мутанты JAK3; мутанты рецептора эритропоэтина (EPOR); или разрегулированной экспрессией CRLF2, JAK-связанные заболевания могут дополнительно включать миелопролиферативные нарушения (MPD), такие как истинная полицитемия (PV), эссенциальная тромбоцитемия (ET), миелоидная метаплазия с миелофиброзом (МММ), первичный миелофиброз (PMF), хронический миелолейкоз (CML), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), гиперэозинофильный синдром (HES), системный мастоцитоз (SMCD) и тому подобное. В некоторых вариантах воплощения изобретения миелопролиферативное расстройство является миелофиброзом (например, первичным миелофиброзом (PMF) или эссенциальным миелофиброзом тромбоцитемии после истинной полицитемии (Post-PV/ET MF)).

В настоящем изобретении дополнительно представлены способы лечения псориаза или других кожных расстройств путем введения местной композиции, содержащей соединение настоящего изобретения.

В некоторых вариантах воплощения изобретения ингибиторы JAK, описанные в настоящем документе, могут использоваться для лечения легочной артериальной гипертензии.

В настоящем изобретении дополнительно представлен способ лечения дерматологических побочных эффектов от других фармацевтических средств путем введения соединения настоящего изобретения. Например, многочисленные фармацевтические средства приводят к нежелательным аллергическим реакциям, которые могут вызвать угрожающую сыпь или сопутствующий дерматит. Примеры фармацевтических средств, которые оказывают такой нежелательный побочный эффект, включают противораковые лекарства, такие как гефитиниб, цетуксимаб, эрлотиниб и тому подобное. Соединения настоящего изобретения могут вводиться системно или местно (например, в области дерматита) в комбинации (например, одновременно или последовательно) с фармацевтическим средством, имеющим нежелательный дерматологический побочный эффект. В некоторых вариантах воплощения изобретения соединения настоящего изобретения могут вводиться местно вместе с одним фармацевтическим средством или несколькими другими, причем другие фармацевтические средства при местном применении без соединения настоящего изобретения вызывают контактный дерматит, аллергическую контактную сенсибилизацию или похожие кожные расстройства. Соответственно, композиции настоящего изобретения включают местные композиции, содержащие соединение настоящего изобретения и дополнительное фармацевтическое средство, которое может вызывать дерматит, кожные расстройства или родственные побочные эффекты.

Кроме того, к JAK-связанным заболеваниям относятся воспаление и воспалительные заболевания. Примеры воспалительных заболеваний включают саркоидоз, воспалительные заболевания глаз (например, ирит, увеит, склерит, конъюнктивит или родственные заболевания), воспалительные заболевания дыхательных путей (например, верхних дыхательных путей, включая нос и пазухи, такие как ринит или синусит, или нижних дыхательных путей, включая бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких и тому подобное), воспалительную миопатию, такую как миокардит, и другие воспалительные заболевания.

Ингибиторы JAK, описанные в настоящем документе, могут дополнительно использоваться для лечения ишемических реперфузионных повреждений, или заболевания или состояния, связанного с воспалительной ишемией, такой как приступ или остановка сердца. Ингибиторы JAK, описанные в настоящем документе, могут дополнительно использоваться для лечения анорексии, кахексии или истощения, такого как истощение, связанное с раком. Ингибиторы JAK, описанные в настоящем документе, могут дополнительно использоваться для лечения рестеноза, склеродермита или фиброза. Ингибиторы JAK, описанные в настоящем документе, могут дополнительно использоваться для лечения состояний, связанных с гипоксией или астроглиозом, таких как, например, диабетическая ретинопатия, рак или нейродегенерация. Смотри, 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, которые включены в настоящий документ путем ссылки в полном объеме. Ингибиторы JAK, описанные в настоящем документе, могут использоваться для лечения болезни Альцгеймера.

Ингибиторы JAK, описанные в настоящем документе, могут дополнительно использоваться для лечения других воспалительных заболеваний, таких как синдром системной воспалительной реакции (SIRS) и септического шока.

Ингибиторы JAK, описанные в настоящем документе, могут дополнительно использоваться для лечения подагры и увеличенного размера простаты, например, из-за доброкачественной гипертрофии простаты или доброкачественной гиперплазии простаты.

Дополнительно JAK-связанные заболевания включают заболевания резорбции костей, такие как остеопороз, остеоартрит. Резорбция костей может быть также связана с другими состояниями, такими как гормональный дисбаланс и/или гормональная терапия, аутоиммунное заболевание (например, костный саркоидоз) или рак (например, миелома). Снижение костной резорбции благодаря ингибиторам JAK может составлять около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80% или около 90%.

В некоторых вариантах воплощения изобретения ингибиторы JAK, описанные в настоящем документе, могут дополнительно использоваться для лечения нарушения сухости глаз. При использовании в настоящем документе "нарушение сухости глаз" охватывает болезненные состояния, обобщенные в недавно опубликованном официальном отчете Dry Eye Workshop (DEWS), где сухость глаз определяется как "многофакторное заболевание выделения слез и поверхности глаз, которое приводит к симптомам дискомфорта, нарушения зрения и нестабильности слезной пленки с потенциальным повреждением поверхности глаз. Оно сопровождается увеличенной осмотической концентрацией слезной пленки и воспалением поверхности глаз". Публикация Lemp, "The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop", The Ocular Surface, 5(2), 75-92, апрель 2007 включена в настоящий документ путем ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах воплощения изобретения нарушение сухости глаз выбрано из сухости глаз, связанной с дефицитом водянистых слез (ADDE), или нарушения сухости глаз в результате испарения, или их комбинации. В некоторых вариантах воплощения изобретения нарушение сухости глаз является синдромом сухости глаз Сьогрена (SSDE). В некоторых вариантах воплощения изобретения нарушение сухости глаз является синдромом сухости глаз не-Сьогрена (NSSDE).

В дополнительном аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения конъюнктивита, увеита (в том числе хронического увеита), хориодита, ретинита, циклита, склерита, эписклерита или ирита; лечения воспаления или боли, связанной с пересадкой роговицы, LASIK (кератомилез с помощью лазера in situ), фоторефракционной кератэктомией или LASEK (субэпителиальный кератомилез с помощью лазера); замедления потери остроты зрения, связанного с пересадкой роговицы, LASIK, фоторефракционной кератэктомией или LASEK; или ингибирования отторжения трансплантата у больных, нуждающихся в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли.

Кроме того, соединения настоящего изобретения, или в комбинации с другими ингибиторами JAK, такими как ингибиторы, описанные в публикации США, серийный номер 11/637545, которая включена в настоящий документ путем ссылки в полном объеме, могут использоваться для лечения респираторной дисфункции или недостаточности, связанной с вирусной инфекцией, такой как грипп и SARS.

В некоторых вариантах воплощения изобретения настоящего изобретения представлено соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль, описанная в любом из вариантов воплощения изобретения, представленных в настоящем документе, для применения в способе лечения любого из заболеваний или нарушений, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения представлено применение соединения формулы I, описанного в любом из вариантов воплощения изобретения, представленных в настоящем документе, в целях получения лекарственного средства для применения в способе лечения любого из заболеваний и нарушений, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения представлено соединение формулы I, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе модулирования JAK1. В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения представлено также применение соединения формулы I, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в целях получения лекарственного средства для применения в способе модулирования JAK1.

Используемый в настоящем документе термин "взаимодействие" относится к соединению указанных фрагментов в системах in vitro или системах in vivo. Например, "взаимодействие" JAK с соединением настоящего изобретения включает введение соединения настоящего изобретения субъекту или пациенту, такому как человек, имеющий JAK, а также, например, введение соединения настоящего изобретения в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий JAK.

Используемые в настоящем документе термины "субъект" или "пациент", которые применяются

взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов, и наиболее предпочтительно людей.

Используемое в настоящем документе выражение "терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологическую или медицинскую реакцию, ожидаемую исследователем, ветеринаром, лечащим врачом или другим клиницистом, в ткани, системе, организме животного, индивидуума или человека.

Используемый в настоящем документе термин "лечение" относится к одному пункту из перечисленных или нескольким: (1) предотвращению заболевания; например, предотвращению заболевания, состояния или нарушения у субъекта, который, возможно, является предрасположенным к этому заболеванию, состоянию или нарушению, но еще не болеет или не проявляет патологии или симптоматики этого заболевания; (2) ингибированию заболевания, например, ингибированию заболевания, состояния или нарушения у субъекта, который уже болеет или проявляет патологию или симптоматику этого заболевания, состояния или нарушения (то есть прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); и (3) улучшению течения заболевания; например, улучшению течения заболевания, состояния или нарушения у субъекта, который уже болеет или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или нарушения (то есть реверсирование патологии и/или симптоматики), в частности, уменьшению степени заболевания.

Комплексные терапии

Одно дополнительное фармацевтическое средство или несколько, такие как, например, химиотерапевтические, противовоспалительные средства, стероиды, иммунодепрессанты, а также ингибиторы киназ Bcr-Abl, Flt-3, RAF и FAK, такие как указаны, например, в публикации WO 2006/056399, которая включена в настоящий документ путем ссылки в полном объеме, или другие средства могут использоваться в комбинации с соединениями, описанными в настоящем документе, для лечения связанных с JAK заболеваний, нарушений или состояний. Одно дополнительное фармацевтическое средство или несколько могут вводиться пациенту одновременно или последовательно.

Примеры химиотерапевтических средств включают ингибиторы протеасом (например, бортезомиб), талидомид, ревлимид и ДНК-повреждающие агенты, такие как мелфалан, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, этопозид, кармустин и тому подобное.

Примеры стероидов включают кортикостероиды, такие как дексаметазон или преднизон.

Примеры ингибиторов Bcr-Abl включают соединения настоящего изобретения и их фармацевтически приемлемые соли, родов и видов, описанных в патенте США № 5521184, WO 04/005281 и публикации США, серийный номер 60/578491, которые включены в настоящий документ путем ссылки в полном объеме.

Примеры пригодных ингибиторов Flt-3 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в публикациях WO 03/037347, WO 03/099771 и WO 04/046120; все включены в настоящий документ путем ссылки в полном объеме.

Примеры пригодных ингибиторов RAF включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в публикациях WO 00/09495 и WO 05/028444; обе включены в настоящий документ путем ссылки в полном объеме.

Примеры пригодных ингибиторов FAK включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в публикациях WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 и WO 01/014402; все включены в настоящий документ путем ссылки в полном объеме.

В некоторых вариантах воплощения изобретения одно соединение настоящего изобретения или несколько могут использоваться в комбинации с другим ингибитором киназ или несколькими, включая иматиниб, в частности, для лечения пациентов, резистентных к иматинибу или другим ингибиторам киназ.

В некоторых вариантах воплощения изобретения один ингибитор JAK настоящего изобретения или несколько могут использоваться в комбинации с химиотерапевтическими средствами лечения рака, такого как множественная миелома, и могут улучшать реакцию на лечение по сравнению с реакцией на лечение только химиотерапевтическим средством, без усиления его токсического эффекта. Примеры дополнительных фармацевтических средств, используемых для лечения множественной миеломы, например, могут включать, без ограничений, мелфалан, мелфалан плюс преднизон [MP], доксорубин, дексаметазон и Велкад (бортезомиб). Другие дополнительные агенты, используемые для лечения множественной миеломы, включают ингибиторы киназ Bcr-Abl, Flt-3, RAF и FAK. Аддитивные или синергетические эффекты являются желательными результатами комбинирования ингибитора JAK настоящего изобретения с дополнительным средством. Более того, устойчивость клеток множественной миеломы к таким средствам, как дексаметазон, может быть обратимой при лечении с ингибитором JAK настоящего изобретения. Эти средства могут комбинироваться с соединениями настоящего изобретения в составе одной или сплошной лекарственной формы, или эти средства могут вводиться одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

В некоторых вариантах воплощения изобретения кортикостероиды, такие как дексаметазон, вво-

даться пациенту в комбинации по меньшей мере с одним ингибитором JAK, где дексаметазон вводится периодически, в противоположность непрерывному введению.

В некоторых дополнительных вариантах воплощения изобретения комбинации одного ингибитора JAK настоящего изобретения или нескольких с другими лекарственными средствами могут вводиться пациенту до, во время и/или после трансплантата костного мозга или трансплантата стволовых клеток.

В некоторых вариантах воплощения изобретения дополнительным терапевтическим средством является флуцинолон ацетонид (Retisert®) или римексолон (AL-2178, Vexol, Alcon).

В некоторых вариантах воплощения изобретения дополнительным терапевтическим средством является циклоспорин (Restasis®).

В некоторых вариантах воплощения изобретения дополнительным терапевтическим средством является кортикостероид. В некоторых вариантах воплощения изобретения кортикостероидом является триамцинолон, дексаметазон, флуцинолон, кортизон, преднизолон или флуметолон.

В некоторых вариантах воплощения изобретения дополнительное терапевтическое средство выбрано из Dehydrex™ (Holies Labs), цивамида (Opko), гиалуроната натрия (Vismed, Lantibio/TRB Chemedica), циклоспорина (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (тестостерон, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), экабета натрия (Senju-Ista), гефарната (Santen), 15-(с)-гидроксизйкозатетраеновой кислоты (15(c)-HETE), цевилемина, доксициклина (ALTY-0501, Alacrity), миноциклина, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), циклоспорина А (Nova22007, Novagali), окситетрациклина (Duramycin, MOL1901, Lantibio), CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-[6-[(3-йодфенил)метиламино]пурин-9-ил]-N-метилоксолан-2-карбамил, Can-Fite Biopharma), воклоспорина (LX212 или LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Argentis), RX-10045 (синтетический аналог резолвина, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), ривоглитазона (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Ophtalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), лакритина (Senju), ребамипида (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othra), PAI-2 (Университет Пенсильвании и Университет Темпла), пилокарпина, такролимуса, пимекролимуса (AMS981, Novartis), лоте-преднол этабоната, ритуксимаба, дикзафозола тетраэтриа (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), дегидроэпиандростерона, анакинра, эфализумаба, микофенолата натрия, этанерцепта (Embrel®), гидроксихлорохина, NGX267 (TorreyPines Therapeutics) или талидомида.

В некоторых вариантах воплощения изобретения дополнительное терапевтическое средство является антиангиогенным средством, холинергическим агонистом, модулятором рецептора TRP-1, блокатором кальциевого канала, стимулятором секреции муцина, стимулятором MUC1, ингибитором кальциневрина, кортикостероидом, агонистом рецептора P2Y2, агонистом мускаринового рецептора, другим ингибитором JAK, ингибитором киназы Bcr-Abl, ингибитором киназы Flt-3, ингибитором киназы RAF и ингибитором киназы FAK, таким как, например, средства, описанные в публикации WO 2006/056399, которая включена в настоящий документ путем ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах воплощения изобретения дополнительное терапевтическое средство является тетрациклиновым производным (например, миноциклином или доксициклином).

В некоторых вариантах воплощения изобретения дополнительное терапевтическое средство(-а) является болеутоляющими глазными каплями (также известными как "искусственные слезы", которые включают, среди прочего, композиции, содержащие поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлозу, глицерин, полиэтиленгликоль (например, ПЭГ400) или карбоксиметилцеллюлозу. Искусственные слезы могут способствовать лечению сухости глаз путем компенсации пониженного увлажнения и смазывающей способности слезной пленки. В некоторых вариантах воплощения изобретения дополнительным терапевтическим средством является муколитическое лекарство, такое как N-ацетилцистеин, которое может взаимодействовать с мукопротеинами и, следовательно, снижать вязкость слезной пленки.

В некоторых вариантах воплощения изобретения дополнительное терапевтическое средство включает антибиотики, противовирусные, противогрибковые, анестезирующие, противовоспалительные средства, в том числе стероидные и нестероидные противовоспалительные средства, и противоаллергические средства. Примеры пригодных лекарственных средств включают аминогликозиды, такие как амикацин, гентамицин, тобрамицин, стрептомицин, нетилмицин и канамицин; фторхинолоны, такие как ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, trovафлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин и эноксацин; нафтиридин; сульфонамиды; полимиксин; хлорамфеникол; неомицин; парамоицин; колистиметат; бацитрацин; ванкомицин; тетрациклины; рифампин и его производные ("рифампины"); циклосерин; бета-лактамы; цефалоспорины; амфотерицины; флуконазол; флуцитозин; натамицин; миконазол; кетоконазол; кортикостероиды; диклофенак; флурбипрофен; кеторолак; супрофен; кромолин; лодоксамид; левокабастин; нафазолин; антазолин; фенирамин; или азалидные антибиотики.

Фармацевтические композиции и лекарственные формы

При использовании в качестве лекарственных средств соединения настоящего изобретения могут вводиться в форме фармацевтических композиций. Эти композиции могут быть получены хорошо известными в фармацевтике способами и могут вводиться различными путями, в зависимости от того, требуется ли локальное или системное лечение, а также от области, подлежащей лечению. Введение может

быть местным (в том числе трансдермальное, эпидермальное, офтальмическое и в слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), пульмональным (например, при ингаляции или инсуляции порошков или аэрозолей, в том числе введение через распылитель; внутритрахеально или интраназально), оральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенные, внутриартериальные, подкожные, внутримышечные, внутрибрюшинные инъекции или инфузии, или внутрочерепное, например, интратекальное или внутрижелудочковое введение. Парентеральное введение может осуществляться в форме единого болюсного введения или, например, через непрерывный перфузионный дозатор. Фармацевтические композиции и рецептуры для локального применения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Могут быть необходимы или желательны стандартные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и тому подобное.

В настоящее изобретение включены также фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями (формообразующими средствами). В некоторых вариантах воплощения изобретения композиция настоящего изобретения пригодна для местного применения. При приготовлении композиций настоящего изобретения активный ингредиент обычно смешивается с формообразующим средством, разбавляется формообразующим средством или внедряется в такой носитель в форме, например, капсулы, саше, бумажной или другой упаковки. Если формообразующим средством служит разбавитель, это может быть твердый, полутвердый или жидкий материал, который действует как наполнитель, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции настоящего изобретения могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, лепешек, саше, капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% по весу активного соединения, мягких или твердых желатиновых капсул, суппозитория, стерильных растворов для инъекций или стерильных фасованных порошков.

При приготовлении композиции активное соединение перед смешиванием с другими ингредиентами может быть измельчено для получения частиц соответствующего размера. Если активное соединение является практически нерастворимым, оно может быть измельчено до размеров частиц менее 200 меш. Если активное соединение, в основном, растворимо в воде, то размер частиц может быть подобран измельчением для получения практически однородного распределения в композиции, например, около 40 меш.

Соединения настоящего изобретения могут измельчаться известными способами измельчения, такими как влажное измельчение с целью получения частиц соответствующего размера для формования таблеток и для составления других типов фармацевтических композиций. Тонко измельченные (нано-размерные) композиции соединений настоящего изобретения могут быть получены по известным в данной области способам, смотри, например, заявку на международный патент № WO 2002/000196.

Некоторые примеры пригодных носителей включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Композиции могут дополнительно включать: смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; увлажняющие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты; консервирующие агенты, такие как метил-и пропилгидрокси-бензоаты, подсластители и ароматизаторы. Композиции настоящего изобретения могут составляться таким образом, чтобы обеспечивать быстрое, непрерывное или замедленное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту, с использованием известных в данной области способов.

Композиции могут составляться в виде единичных лекарственных форм, где каждая форма содержит от около 5 до около 1000 мг (1 г), чаще от около 100 до около 500 мг активного ингредиента. Термин "единичная лекарственная форма" относится к физически отдельной единице, пригодной в качестве однократной дозы для организма человека или других млекопитающих, каждая единица содержит предварительно определенное количество активного материала, рассчитанное для обеспечения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с пригодным фармацевтическим носителем.

В некоторых вариантах воплощения изобретения композиции настоящего изобретения содержат от около 5 до около 50 мг активного ингредиента. Специалисту в данной области понятно, что соединения или композиции этих вариантов содержат от около 5 до около 10 мг, от около 10 до около 15 мг, от около 15 до около 20 мг, от около 20 до около 25 мг, от около 25 до около 30 мг, от около 30 до около 35 мг, от около 35 до около 40 мг, от около 40 до около 45 мг или от около 45 до около 50 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах воплощения изобретения композиции настоящего изобретения содержат от около 50 до около 500 мг активного ингредиента. Специалисту в данной области понятно, что соединения или композиции этих вариантов содержат от около 50 до около 100 мг, от около 100 до около 150 мг, от около 150 до около 200 мг, от около 200 до около 250 мг, от около 250 до около 300 мг, от около 300 до около 350 мг или от около 400 до около 500 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах воплощения изобретения композиции настоящего изобретения содержат от около 500 до около 1000 мг активного ингредиента. Специалисту в данной области понятно, что соединения или композиции этих вариантов содержат от около 500 до около 550 мг, от около 550 до около 600 мг, от около 600 до около 650 мг, от около 650 до около 700, от около 700 до около 750 мг, от около 750 до около 800 мг, от около 800 до около 850 мг, от около 850 до около 900 мг, от около 900 до около 950 мг или от около 950 до около 1000 мг активного ингредиента.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз и обычно вводится в фармацевтически эффективном количестве. Однако следует понимать, что фактическое количество вводимого соединения обычно определяется врачом в соответствии с существующими обстоятельствами, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный способ введения, фактически вводимое соединение, возраст, вес и реакцию конкретного пациента, серьезность симптомов пациента и тому подобное.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивается с фармацевтическим формообразующим средством для получения предварительно составленной твердой композиции, содержащей гомогенную смесь соединения настоящего изобретения. При упоминании таких предварительно составленных гомогенных композиций активный ингредиент обычно равномерно диспергируется по всей композиции, так что эту композицию можно легко разделить на равные эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Такие твердые предварительно составленные композиции затем делятся на единичные формы доз описанных выше типов, содержащие, например, от около 0,1 до около 1000 мг активного ингредиента настоящего изобретения.

Таблетки или пилюли настоящего изобретения могут быть покрыты или компаундированы другим способом для получения лекарственной формы, дающей возможность получать пролонгированное действие. Например, таблетки или пилюли могут включать внутренний или внешний лекарственный компонент, при этом последний в форме оболочки вокруг формообразующего агента. Эти два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для предотвращения разрушения в желудке и прохождения неповрежденного внутреннего компонента в двенадцатиперстную кишку или для замедления его высвобождения. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий могут использоваться различные материалы, включая ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которых соединения и композиции настоящего изобретения могут использоваться для перорального или инъекционного введения, включают водные растворы, соответствующие ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии со съедобными маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические жидкие 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 подходящие фармацевтически приемлемые носители, как описано ранее. В некоторых вариантах воплощения изобретения композиции вводятся пероральным или назальным респираторным путем для местного или системного эффекта. Композиции могут распыляться при помощи инертных газов. Распыленные растворы могут вдыхаться непосредственно из распыляющего устройства, или распылительное устройство может подключаться к маске для лица, тенту или дыхательному аппарату избыточного давления периодического действия. Композиции в растворах, суспензиях или порошках могут вводиться перорально или назально через устройства, которые обеспечивают доставку композиции надлежащим образом.

Композиции для локального применения могут содержать один обычный носитель или несколько. В некоторых вариантах воплощения изобретения мази могут содержать воду и один или несколько гидрофобных носителей, выбранных, например, из жидкого парафина, полиоксиэтиленалкилового эфира, пропиленгликоля, белого вазелина и тому подобного. Композиции носителей в кремах могут быть основаны на воде в комбинации с глицерином и одним или несколькими другими компонентами, например, глицеринмоностеаратом, ПЭГ-глицеринмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели могут быть получены с использованием изопропилового спирта и воды, в соответствующей комбинации с другими компонентами, такими как, например, глицерин, гидроксипропилцеллюлоза и тому подобное. В некоторых вариантах воплощения изобретения композиции для локального применения содержат по меньшей мере около 0,1, по меньшей мере около 0,25, по меньшей мере около 0,5, по меньшей мере около 1, по меньшей мере около 2 или по меньшей мере около 5 вес.% соединения настоящего изобретения. Композиции для локального применения могут быть упакованы в тубы, например, по 100 г, которые необязательно сопровождаются инструкциями по лечению выбранного показания, например, псориаза или другого кожного состояния.

Количество соединения или композиции, вводимое пациенту, варьируется в зависимости от того, что именно вводится, цели введения, такой как профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и тому подобного. При терапевтическом применении соединения могут вводиться пациенту, страдающему заболеванием, в количестве, эффективном для лечения или, по меньшей мере, частичного

прекращения симптомов заболевания и его осложнений. Эффективные дозы зависят от состояния заболевания, подлежащего лечению, а также от решения лечащего врача в зависимости от таких факторов как серьезность заболевания, возраст, вес, общее состояние пациента и тому подобное.

Вводимые пациенту композиции могут быть в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть стерилизованы обычными способами стерилизации или фильтрованием. Водные растворы могут быть упакованы для использования в исходном или лиофилизованном виде, лиофилизированный препарат смешивается со стерильным водным носителем перед введением. pH препаратов соединений настоящего изобретения составляет обычно от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9, и более предпочтительно от 7 до 8. Следует понимать, что использование определенных вышеупомянутых носителей, наполнителей или стабилизаторов приводит к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая доза соединения настоящего изобретения может варьироваться, например, в соответствии с использованием для лечения определенного заболевания, способом введения соединения, здоровьем и состоянием пациента и решением лечащего врача. Пропорция или концентрация соединения настоящего изобретения в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические свойства (например, гидрофобность) и способ введения. Например, соединения настоящего изобретения могут быть получены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10 вес./об.% соединения для парентерального введения. Некоторые стандартные уровни дозирования составляют от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг веса тела в день. В некоторых вариантах уровень дозирования составляет от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг веса тела в день. Дозировка, вероятно, зависит от таких переменных, как тип и степень прогрессии заболевания или нарушения, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, композиция носителя и способ введения. Эффективные дозировки могут экстраполироваться по кривым зависимости реакции от дозировки, полученных из испытательных систем *in vitro* или моделей на животных.

Композиции настоящего изобретения могут дополнительно включать один дополнительный фармацевтический агент или несколько, такие как химиотерапевтические, стероидные, противовоспалительные соединения или иммунодепрессанты, примеры которых перечислены выше в настоящем документе.

В некоторых вариантах воплощения изобретения соединение или его фармацевтически приемлемая соль вводится в виде офтальмической композиции. Соответственно, в некоторых вариантах воплощения изобретения способы включают введение соединения или его фармацевтически приемлемой соли и офтальмически приемлемого носителя. В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическая композиция является жидкой композицией, полутвердой композицией, вставкой, пленкой, микрочастицами или наночастицами.

В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическая композиция является жидкой композицией. В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическая композиция является полутвердой композицией. В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическая композиция является композицией местного применения. Композиции местного применения включают, среди прочего, жидкие и полутвердые композиции. В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическая композиция является композицией местного применения. В некоторых вариантах воплощения изобретения композиции местного применения включают водный раствор, водную суспензию, мазь или гель. В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическая композиция наносится локально на переднюю часть глаза, под верхнее веко, на нижнее веко и в слепой мешок. В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическая композиция является стерилизованной.

Стерилизация может быть осуществлена известными способами, такими как стерилизующая фильтрация раствора или путем нагревания раствора в ампуле, готовой к применению. Офтальмические композиции настоящего изобретения могут дополнительно включать фармацевтические формообразующие средства, пригодные для составления офтальмических композиций. Примерами таких формообразующих средств являются консервирующие средства, буферные агенты, хелатирующие агенты, антиоксиданты и соли для регулирования осмотического давления.

При использовании в настоящем документе термин "офтальмически приемлемый носитель" относится к любому материалу, который может содержать и высвобождать соединение настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемую соль, и который совместим с глазами. В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмически приемлемый носитель является водой или водным раствором или суспензией, но также включает масла, в частности, масла, используемые для получения мазей, и полимерные матрицы, такие как матрицы, используемые в глазных вставках. В некоторых вариантах воплощения изобретения композиция может быть водной суспензией, включающей соединение настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемую соль. Жидкие офтальмические композиции, включая мази и суспензии, могут иметь соответствующую вязкость для выбранного способа введения. В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическая композиция имеет вязкость в диапазоне от около 1000 до около 30000 сП.

В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическая композиция может дополнитель-

но включать одно или несколько наименований поверхностно-активных веществ, адъювантов, буферов, антиоксидантов, регуляторов тоничности, консервантов (например, ЭДТА, БАХ (бензалкония хлорид), хлорит натрия, перборат натрия, поликватериум-1), загустителей или модификаторов вязкости (например, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль, гликоль 400, пропиленгликоль гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропил-гуар, гиалуроновая кислота и гидроксипропилцеллюлоза) и тому подобное. Добавки в композиции могут включать, среди прочего, хлорид натрия, бикарбонат натрия, сорбиновую кислоту, метилпарабен, пропилпарабен, хлоргексидин, касторовое масло и перборат натрия.

Водные офтальмические композиции (растворы или суспензии) обычно не содержат физиологически или офтальмически вредных компонентов. В некоторых вариантах воплощения изобретения в композиции используется очищенная или деионизированная вода. pH может быть отрегулирован добавлением любых физиологически и офтальмически приемлемых регулирующих pH кислот, оснований или буферов в диапазоне от около 5,0 до 8,5. Офтальмически приемлемые примеры кислот включают уксусную, борную, лимонную, молочную, фосфорную, хлороводородную и тому подобное, а примеры оснований включают гидроксид натрия, фосфат натрия, борат натрия, цитрат натрия, ацетат натрия, лактат натрия, триметамин, трис-гидроксиметиламино-метан и тому подобное. Соли и буферы включают цитрат/декстрозу, бикарбонат натрия, хлорид аммония и смеси вышеупомянутых кислот и оснований.

В некоторых вариантах воплощения изобретения способы включают образование или доставку депо терапевтического средства в контакте с внешней поверхностью глаза. Депо означает источник терапевтического средства, которое медленно выводится со слезами или другим механизмом очистки глаз. Это обеспечивает присутствие непрерывной, устойчивой высокой концентрации терапевтического средства в жидкости на внешней поверхности глаза при однократном применении. Не ограничиваясь рамками какой-либо теории, предполагается, что абсорбция и проникновение может зависеть как от концентрации растворенного лекарства, так и от продолжительности контакта внешней ткани с жидкостью, содержащей лекарство. По мере удаления лекарства при очистке глазной жидкости и/или абсорбции внутрь глазной ткани, из депо в пополненное количество глазной жидкости выделяется дополнительное количество лекарства, например, растворенного. Соответственно, использование депо может проще способствовать пополнению глазной ткани хуже растворимыми терапевтическими средствами. В некоторых вариантах воплощения изобретения депо может сохраняться до восьми ч или более. В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическое депо образует, включая, среди прочего, водные полимерные суспензии, мази и твердые вставки.

В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическая композиция является мазью или гелем. В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическая композиция является средством доставки на основе масла. В некоторых вариантах воплощения изобретения композиция включает нефтяную или ланолиновую основу, к которой добавлен активный компонент, обычно в количестве 0,1-2%, и формирующие средства. Обычные основы могут включать, среди прочего, минеральное масло, петролатум и их комбинации. В некоторых вариантах воплощения изобретения мазь наносится в виде ленты на нижнее веко.

В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическая композиция является офтальмической вставкой. В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическая вставка является биологически инертной, мягкой, биоразлагаемой, вязкоэластичной, устойчивой к стерилизации после воздействия терапевтических средств, устойчивой к инфекциям от находящихся в воздухе бактерий, биоразлагаемой, биосовместимой и/или вязкоэластичной. В некоторых вариантах воплощения изобретения вставка включает офтальмически приемлемую матрицу, например, полимерную матрицу. Матрица обычно является полимером, а терапевтическое средство обычно диспергировано в нем или связано с полимерной матрицей. В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтическое средство может медленно высвобождаться из матрицы путем растворения или гидролиза ковалентной связи. В некоторых вариантах воплощения изобретения полимер является биоразлагаемым (растворимым), и скорость его растворения может регулировать скорость высвобождения терапевтического средства, диспергированного в нем. В другой форме полимерная матрица является биоразлагаемым полимером, который разрушается, например, гидролизом, высвобождая таким образом терапевтическое средство, связанное с ним, или диспергированное в нем. В дополнительных вариантах воплощения изобретения матрица и терапевтическое средство могут быть заключены в дополнительную полимерную оболочку для дальнейшего регулирования высвобождения. В некоторых вариантах воплощения изобретения вставка включает биоразлагаемый полимер, такой как поликапролактон (PCL), этилен/винилацетатный сополимер (EVA), полиалкил цианоакрилат, полиуретан, нейлон или поли(DL-лактид-со-гликолид) (PLGA), или их сополимеры. В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтическое средство диспергировано в материале матрицы или диспергировано в композиции мономеров, используемых для получения материала матрицы, перед полимеризацией. В некоторых вариантах воплощения изобретения количество терапевтического средства составляет от около 0,1 до около 50%, или от около 2 до около 20%. В дополнительных вариантах воплощения изобретения используется биоразлагаемая или биоразрушаемая полимерная матрица, чтобы отработанную вставку не нужно было удалять. По мере разрушения или растворения

биоразлагаемого или биоразрушаемого полимера высвобождается терапевтическое средство.

В дополнительных вариантах воплощения изобретения офтальмическая вставка включает полимер, в том числе, среди прочего, полимеры, описанные в публикации Wagh, et al., "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems", Asian J. Pharm., страницы 12-17 (январь 2008 года), которая входит в настоящую заявку путем ссылки в полном объеме.

В некоторых вариантах воплощения изобретения вставка включает полимер, выбранный из поливинилпирролидона (ПВП), полимера или сополимера акрилата или метакрилата (например, семейство полимеров Eudragit® компании Rohm или Degussa), гидроксиметилцеллюлозы, полиакриловой кислоты, поли(амидоамин) дендримеров, поли(диметилсилоксана), полиэтиленоксида, поли(лактид-со-гликолида), поли(2-гидроксиэтилметакрилата), поливинилового спирта или поли(пропиленфумарата). В некоторых вариантах воплощения изобретения вставка включает Gelfoam® R. В некоторых вариантах воплощения изобретения вставка является полиакриловой кислотой конъюгата цистеина 450 кДа.

В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическая композиция является офтальмической пленкой. Полимеры, пригодные для таких пленок, включают, среди прочего, полимеры, описанные в публикации Wagh, et al. (ibid). В некоторых вариантах воплощения изобретения пленка является мягкой контактной линзой, такой как линзы, сделанные из сополимеров N, N-диэтилакриламида и метакриловой кислоты, сшитых с диметакрилатом этиленгликоля.

В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическая композиция включает микросферы или наночастицы. В некоторых вариантах воплощения изобретения микросферы включают желатин. В некоторых вариантах воплощения изобретения эти микросферы вводятся инъекцией в задний сегмент глаза, в хориоидальное пространство, в склеру, в стекловидное тело или под сетчатку. В некоторых вариантах воплощения изобретения микросферы или наночастицы включают полимер, в том числе, среди прочего, полимеры, описанные в публикации Wagh, et al. (ibid), которая входит в настоящую заявку путем ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах воплощения изобретения полимер является хитозаном, поликарбоновой кислотой, такой как полиакриловая кислота, частицами альбумина, сложными эфирами гиалуроновой кислоты, полиитактоновой кислотой, поли(бутил)цианоакрилатом, поликапролактоном, поли(изобутил)капролактоном, полимолочной кислотой, сополимеризованной с гликолевой кислотой, или полимолочной кислотой. В некоторых вариантах воплощения изобретения микросферы или наночастицы включают твердые липидные частицы.

В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическая композиция включает ионообменную смолу. В некоторых вариантах воплощения изобретения ионообменная смола является неорганическим цеолитом или синтетической органической смолой. В некоторых вариантах воплощения изобретения ионообменные смолы включают, среди прочего, смолы, описанные в публикации Wagh, et al. (ibid), которая входит в настоящую заявку путем ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах воплощения изобретения ионообменная смола является частично нейтрализованной полиакриловой кислотой.

В некоторых вариантах воплощения изобретения офтальмическая композиция является водной полимерной суспензией. В некоторых вариантах воплощения изобретения терапевтическое средство или полимерный суспендирующий агент является суспендированным в водной среде. В некоторых вариантах воплощения изобретения водная полимерная суспензия может быть составлена так, чтобы сохранять такую же или преимущественно такую же вязкость в глазу, которую она имела до введения в глаз. В некоторых вариантах воплощения изобретения она может быть составлена так, чтобы при контакте со слезной жидкостью увеличивалось гелеобразование.

Меченые соединения и способы анализа

Другой аспект настоящего изобретения относится к меченым соединениям настоящего изобретения (с радиоактивной меткой, с флуоресцентной меткой и тому подобным), которые могут быть полезны не только для средств визуализации, но также и в анализах, как *in vitro*, так и *in vivo*, для локализации и количественной оценки JAK в образцах тканей, включая человека, а также для определения лигандов JAK путем ингибирования связывания меченых соединений. Соответственно, настоящее изобретение включает образцы JAK, которые содержат такие меченые соединения.

Настоящее изобретение дополнительно включает меченые изотопами соединения настоящего изобретения. "Меченое изотопом" или соединение "с радиоактивной меткой" является соединением настоящего изобретения, где один или несколько атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе (то есть природного). Пригодные радионуклиды, которые могут встраиваться в соединения настоящего изобретения, включают, среди прочего, ^3H (также записывается как T для трития), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Радионуклиды, которые встраиваются в соединения с радиоактивной меткой, зависят от конкретного применения этого соединения с радиоактивной меткой. Например, для маркировки JAK и конкурирующих анализов *in vitro* обычно более пригодны соединения, содержащие ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S . Для получения радио-изображения обычно более пригодны ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br .

Следует понимать, что "меченое соединение" или "соединение с радиоактивной меткой" является соединением, содержащим по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах воплощения изобретения радионуклид выбран из группы, состоящей из ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S и ^{82}Br . В некоторых вариантах воплощения изобретения соединение включает 1, 2 или 3 атома дейтерия.

Настоящее изобретение может дополнительно включать способы синтеза для внедрения радиоизотопов в соединения настоящего изобретения. Способы синтеза для внедрения радиоизотопов в органические соединения хорошо известны в данной области, и специалист в данной области легко установит способы, применимые для соединений настоящего изобретения.

Меченые соединения настоящего изобретения могут использоваться в скрининговых исследованиях для идентификации/оценки соединений. Например, вновь синтезированное или идентифицированное меченое соединение (то есть тестовое соединение), может быть оценено на его способность связывать JAK путем мониторинга изменения его концентрации при взаимодействии с JAK за счет отслеживания метки. Например, тестовое (меченое) соединение может быть оценено на его способность снижать связывание другого соединения, связывающего JAK (то есть, обычного соединения). Соответственно, способность тестового соединения конкурировать с обычным соединением за связывание с JAK прямо коррелирует с его связывающей способностью. И наоборот, в некоторых других скрининговых исследованиях, стандартное соединение является меченым, а тестовые соединения не имеют метки. Соответственно, контролируется концентрация меченого стандартного соединения для оценки конкуренции между стандартным соединением и тестовым соединением, таким образом устанавливается относительная связывающая способность тестового соединения.

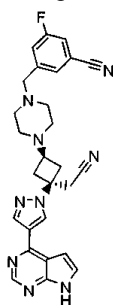
Наборы

Настоящее изобретение включает также фармацевтические наборы, пригодные, например, для лечения или предупреждения заболеваний или нарушений, связанных с JAK, таких как рак, в которые входит одна или несколько упаковок, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения настоящего изобретения. Такие наборы могут дополнительно включать, при необходимости, один или несколько различных компонентов обычных фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры для одного фармацевтически приемлемого носителя или нескольких, дополнительные емкости и тому подобное, что очевидно для специалиста в данной области. Также в состав набора могут входить инструкции, как в виде вкладышей, так и в виде этикеток, показывающие количество компонентов, подлежащих введению, инструкции относительно введения и/или смешивания компонентов.

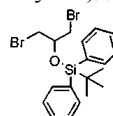
Примеры

Настоящее изобретение будет более подробно описано на конкретных примерах. Следующие примеры приведены в целях наглядности и никоим образом не ограничивают настоящее изобретение. Специалисту в данной области понятны различные некритичные параметры, которые могут быть изменены или модифицированы для получения практически таких же результатов. Установлено, что соединения из Примеров являются ингибиторами JAK в соответствии по меньшей мере с одним анализом, описанным в настоящем документе. В пунктах примеров упоминается о стереохимии циклобутилового кольца, установленной после испытаний pOe (ядерного эффекта Оверхаузера) Вос-защищенных пиперазиновых промежуточных соединений (например, продукты примера 1а, этап 8).

Пример 1а. 3-[(4-{цис-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил} пиперазин-1-ил)метил]-5-фторбензонитрил



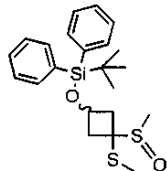
Этап 1. [2-Бром-1-(бромметил)этокси](трет-бутил)дифенилсилан



К раствору 1,3-дибром-2-пропанола (20,00 г, 91,79 ммоль) в метиленхлориде (ДХМ) (100 мл), охлажденному до 0°C , добавили 1Н-имидазол (6,56 г, 96,4 ммоль), а затем трет-бутилхлордифенилсилан (25,1 мл, 96,4 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (1,12 г, 9,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при нагревании до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь разбавили диэтиловым эфи-

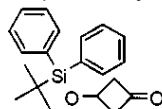
ром, промыли водой и снова один раз экстрагировали водный слой эфиром. Объединенные органические экстракты промыли водой, затем насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. В результате флэш-хроматографии (элюируя градиентом 0-15% этилацетата в гексанах) получили заданный продукт (42 г, 100%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) : δ 7,72-7,66 (м, 4Н), 7,51-7,37 (м, 6Н), 4,00-3,91 (м, 1Н), 3,49-3,45 (м, 4Н), 1,09 (с, 9Н).

Этап 2. трет-Бутил{[3-(метилсульфинил)-3-(метилтио)циклобутил]окси}дифенилсилан



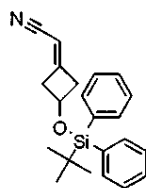
К раствору (метилсульфинил)(метилтио)метана (27,70 г, 233,0 ммоль) в тетрагидрофуране (90 мл) при -10°C по каплям добавили 2,5 М раствор н-бутиллития в гексане (89,2 мл, 223 ммоль). Смесь перемешивали при -10°C в течение 2 ч. Затем ее охладили до -78°C и медленно перенесли канюлей в раствор [2-бром-1-(бромметил)этокси] (трет-бутил)дифенилсилана (42 г, 93 ммоль, из этапа 1) в тетрагидрофуране (70 мл, 900 ммоль), поддерживая при -78°C . Смесь перемешивали, нагревая до комнатной температуры, в течение 2 ночей. Добавили воду, а затем экстрагировали продукт тремя порциями ДХМ. Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. В результате флэш-хроматографии (элюируя градиентом 0-100% этилацетата в гексанах) получили заданный продукт в виде смеси диастереомеров (34,1 г, 88%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3), диастереомеры: δ 7,74-7,58 (м, 8Н), 7,48-7,31 (м, 10Н), 4,52 (тт, 1Н), 4,42 (тт, 1Н), 3,05-1,99 (м, 8Н), 2,47 (с, 3Н), 2,42 (с, 3Н), 2,13 (с, 3Н), 2,00 (с, 3Н), 1,05 (с, 9Н), 1,02 (с, 9Н).

Этап 3. 3-{[трет-Бутил(дифенил)силил]окси}циклобутанон



Раствор трет-бутил{[3-(метилсульфинил)-3-(метилтио)циклобутил]окси}дифенилсилана (17,05 г, 40,7 ммоль, из этапа 2) в эфире (350 мл), охлажденный до 0°C , обработали 6 М раствором перхлорной кислоты в воде (10 мл), предварительно разбавленным водой (7 мл). Баню убрали и перемешивали в течение ночи. Смесь вылили в буфер с pH 7, и экстрагировали продукт диэтиловым эфиром. Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. Реакцию снова выполнили в том же масштабе и объединили две партии для очистки. В результате флэш-хроматографии, элюируя градиентом 0-5% этилацетата в гексанах, получили заданный продукт (15,7 г, 59%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) : δ 7,75-7,62 (м, 4Н), 7,49-7,33 (м, 6Н), 4,59 (тт, 1Н), 3,22-3,03 (м, 4Н), 1,07 (с, 9Н).

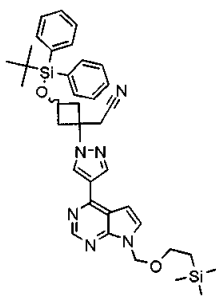
Этап 4. (3-{[трет-бутил(дифенил)силил]окси}циклобутилен)ацетонитрил



К 1,0 М раствору трет-бутоксид калия в тетрагидрофуране (46,0 мл, 46,0 ммоль) при 0°C добавили диэтил цианометилфосфонат (7,8 мл, 48 ммоль). Баню убрали, а реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь повторно охладили до 0°C и добавили раствор 3-{[трет-бутил(дифенил)силил]окси}циклобутанона (15,7 г, 48,4 ммоль, из этапа 3) в тетрагидрофуране (80 мл). Во время добавления в приемную колбу добавили дополнительное количество тетрагидрофурана (50 мл) для облегчения перемешивания. Завершив добавление кетона, баню убрали, а реакционную смесь оставили до достижения комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разделили между водой и этилацетатом, а водный слой экстрагировали этилацетатом, в общем, три раза. Объединенные экстракты промыли насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали.

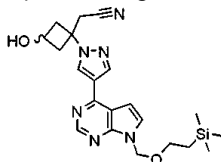
В результате флэш-хроматографии, элюируя градиентом 0-10% этилацетата в гексанах, получили продукт (16,1 г, 96%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) : δ 7,74-7,58 (м, 4Н), 7,49-7,34 (м, 6Н), 5,13 (дддд, 1Н), 4,34 (тт, 1Н), 3,16-2,90 (м, 4Н), 1,05 (с, 9Н).

Этап 5. Цис- и транс-3-{[трет-бутил(дифенил)силил]окси}-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пирозол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



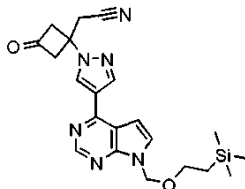
К раствору (3-{[трет-бутил(дифенил)силил]окси} циклобутилен)ацетонитрила (16,1 г, 35,2 ммоль, из этапа 4) и 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидина (11,1 г, 35,2 ммоль) (полученного так, как описано в WO2007/070514, пример 65, этап 2) в ацетонитриле (100 мл) добавили 1,8-дизабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (5,3 мл, 35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение трех ночей. Ацетонитрил удалили *in vacuo*. В результате флэш-хроматографии, элюируя 25% этилацетата в гексанах до начала элюирования продукта, затем используя от 40 до 66% этилацетата в гексанах, элюировали заданный продукт в виде смеси диастереомеров (17,4 г, 75%). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), диастереомеры (M=основной, min=неосновной): δ 8,86 (с, 1Н M), 8,81 (с, 1Н min), 8,37 (с, 1Н M), 8,30 (с, 1Н M), 8,26 (с, 1Н min), 8,25 (с, 1Н min), 7,67-7,35 (м, 11Н M и 11Н min), 6,81 (д, 1Н M), 6,73 (д, 1Н min), 5,68 (с, 2Н M), 5,66 (с, 2Н min), 4,45 (тт, 1Н min), 4,33 (тт, 1Н M), 3,59-3,50 (м, 2Н M и 2Н min), 3,23 (с, 2Н min), 3,11-3,00 (м, 2Н min), 2,90 (с, 2Н M), 2,88-2,80 (м, 4Н M), 2,64-2,54 (м, 2Н min), 1,08 (с, 9Н min), 1,03 (с, 9Н M), 0,97-0,88 (м, 2Н M и 2Н min), -0,06 (с, 9Н M), -0,07 (с, 9Н min); ЖХМС (M+H)⁺: 663,3.

Этап 6. Цис- и транс-{3-гидрокси-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



К {3-{[трет-бутил(дифенил)силил]окси}-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрилу (8,7 г, 13,1 ммоль, в виде смеси диастереомеров из этапа 5) в этаноле (355 мл) добавили 5,0 М раствор гидроксида натрия в воде (90 мл, 450 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч. Добавили дополнительное количество воды, а потом этанол удалили, используя ротационное испарение. Затем смесь разделили между этилацетатом и водой. Водную часть экстрагировали этилацетатом, в общем, три раза. Объединенные органические экстракты промыли водой, затем насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. Выполнили азеотропную перегонку остатка с бензолом. Эту реакцию снова выполнили в том же масштабе, а неочищенный продукт двух партий объединили для очистки. В результате флэш-хроматографии, элюируя градиентом 0-10% MeOH в ДХМ, получили продукт в виде грязновато-белого пенистого вещества (9,3 г, 83%). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃), диастереомеры (M=основной, min=неосновной): δ 8,84 (с, 1Н M и 1Н min), 8,41 (с, 1Н min), 8,39 (с, 1Н M), 8,31 (с, 1Н min), 8,30 (с, 1Н M), 7,40 (д, 1Н M и 1Н min), 6,80 (д, 1Н M и 1Н min), 5,67 (с, 2Н M и 2Н min), 4,60-4,44 (м, 1Н M и 1Н min), 3,59-3,46 (м, 2Н M и 2Н min), 3,25 (с, 2Н min), 3,25-3,16 (м, 2Н min), 3,08 (с, 2Н M), 3,10-3,00 (м, 2Н M), 2,84-2,73 (м, 2Н M), 2,64-2,51 (м, 2Н min), 0,97-0,87 (м, 2Н M и 2Н min), -0,06 (с, 9Н M и 9Н min); ЖХМС (M+H)⁺: 425,0.

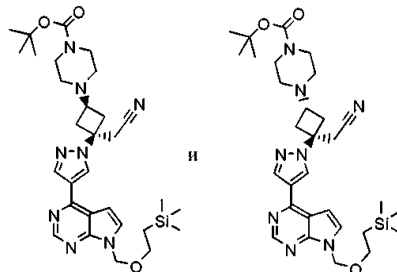
Этап 7. {3-Оксо-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



К раствору {3-гидрокси-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (9,3 г, 22 ммоль, в виде смеси диастереомеров из этапа 6) в метиленхлориде (300 мл) при 0°C добавили периодиан Десс-Мартин (10,0 г, 24 ммоль). Через 2 ч после начала реакции смесь вылили в 1н. NaOH и экстрагировали тремя порциями ДХМ. Объединенные экстракты промыли дополнительным количеством 1н. NaOH, высушили над сульфатом натрия, декантировали, а растворитель удалили *in vacuo*. В результате флэш-хроматографии, элюируя градиентом 0-10% MeOH в ДХМ, получили продукт в виде желтого пенистого вещества. Для использования на этапе 8

предположили теоретический выход. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,85 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,42 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,11-4,00 (м, 2H), 3,74-3,61 (м, 2H), 3,59-3,50 (м, 2H), 3,31 (с, 2H), 0,96-0,88 (м, 2H), -0,06 (с, 9H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 423,0.

Этап 8. трет-Бутил 4-{*цис*-3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперазин-1-карбоксилат; и трет-бутил 4-{*транс*-3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперазин-1-карбоксилат

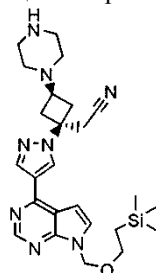


Цианоборгидрид натрия (0,693 г, 11,0 ммоль) и дихлорид цинка (0,752 г, 5,51 ммоль) предварительно смешали в метаноле и перемешивали в течение 2 ч так, как описано в J. Org. Chem. 1985, 50, сс. 1927-1932, {3-оксо-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (4,66 г, 11,0 ммоль, из этапа 7) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат (4,11 г, 22,0 ммоль) растворили в метаноле (200 мл), затем добавили предварительно смешанный раствор цианоборгидрида натрия и дихлорида цинка. Реакционную смесь оставили перемешиваться в течение 4 ночей. Метанол удалили *in vacuo*. Остаток разделили между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали двумя дополнительными порциями этилацетата. Объединенные органические экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. В результате флэш-хроматографии, элюируя градиентом 0-10% MeOH в ДХМ, получили продукт в виде смеси диастереомеров. Хиральную ВЭЖХ (Chiralcel OJ=H, 20×250 мм, упаковка 5 мкм, 30% EtOH/70% гексаны при скорости потока 12 мл/мин, с загрузкой около 31 мг/ввод) использовали для разделения *цис* и *транс* диастереомеров. Пик 1, *цис*: (время удерживания 9,80 мин): 1,48 г, 23%; и Пик 2, *транс*: (время удерживания 13,54 мин.): 1,58 г, 24%.

^1H ЯМР пик 1 (300 МГц, CD_3OD): δ 8,70 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 5,65 (с, 2H), 3,60-3,52 (м, 2H), 3,46-3,38 (м, 4H), 2,92 (тт, 1H), 2,83-2,72 (м, 2H), 2,72-2,60 (м, 2H), 2,40-2,29 (м, 4H), 1,44 (с, 9H), 0,90-0,82 (м, 2H), -0,10 (с, 9H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 593,4.

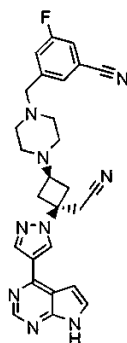
^1H ЯМР пик 2 (400 МГц, d_6 -ДМСО): δ 8,72 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,04 (д, 1H), 5,67 (с, 2H), 3,62-3,53 (м, 2H), 3,50-3,40 (м, 4H), 3,32 (дд, 2H), 3,11-3,01 (м, 2H), 2,89 (тт, 1H), 2,53-2,42 (м, 2H), 2,40-2,31 (м, 4H), 1,44 (с, 9H), 0,92-0,82 (м, 2H), -0,09 (с, 9H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 593,4.

Этап 9. {*цис*-3-Пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3'-*d*]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



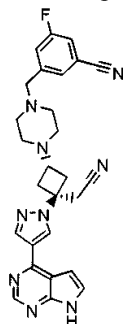
К раствору трет-бутил 4-{*цис*-3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперазин-1-карбоксилата (1,48 г, 2,50 ммоль, пик 1 из этапа 8) в 1,4-диоксане (90 мл) добавили 4,0 М HCl в воде (20 мл, 60 ммоль) и перемешивали в течение двух ночей. Реакционную смесь вылили в насыщенный раствор бикарбоната натрия в достаточном количестве для получения щелочной среды. Диоксан удалили *in vacuo*. Продукт экстрагировали тремя порциями этилацетата. Объединенные органические экстракты промыли насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. Продукт использовали без дополнительной очистки (1,18 г, 96%). ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 493,1.

Этап 10. 3-[4-{*цис*-3-(Цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперазин-1-ил)метил]-5-фторбензонитрил

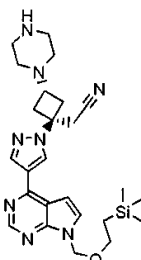


{цис-3-Пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] циклобутил}ацетонитрил (0,080 г, 0,16 ммоль, из этапа 9) и 3-бром-5-фторбензальдегид (0,046 г, 0,23 ммоль, Matrix Scientific) смешали в метиленхлориде (3 мл) и через 10 мин добавили триацетоксиборгидрид натрия (0,138 г, 0,649 ммоль). Реакцию продолжали в течение ночи. В смесь добавили 1н. NaOH, а потом продукт экстрагировали тремя порциями этилацетата. Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. Затем неочищенный продукт растворили в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) и добавили цианид цинка (0,114 г, 0,974 ммоль). Смесь дегазировали продуванием через смесь потока азота в течение 10 мин. Добавили тетра-кис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,04 г, 0,03 ммоль), реакционный сосуд закрыли и нагревали в микроволновом реакторе до 120°C в течение 30 мин. Смесь разделили между водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом, в общем, три раза. Объединенные экстракты промыли водой, затем насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. Неочищенный продукт перемешивали в смеси 1:1 ТФК:ДХМ (4 мл) в течение 2 ч. Растворители выпарили, а остаток перемешивали с 0,3 мл этилендиамина в метаноле (4 мл) в течение ночи. Смесь отфильтровали и очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C_{18} , элюируя градиентом $H_2O/MeCN$, содержащим 0,15% NH_4OH). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения заданного продукта в виде свободного основания (0,01 г, 10%). ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,66 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,57 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,50-7,43 (м, 2H), 6,98 (д, 1H), 3,62 (с, 2H), 3,35 (с, 2H), 3,13-2,99 (м, 1H), 2,88-2,77 (м, 2H), 2,77-2,66 (м, 2H), 2,65-2,40 (шир., 8H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -DMCO): δ -111,45 (дд, 1F); ЖХМС ($M+H$) $^+$: 496,3.

Пример 1b. 3-[(4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперазин-1-ил)метил]-5-фторбензонитрил



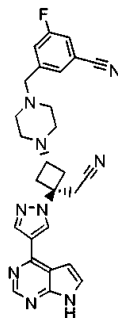
Этап 1. {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



К раствору трет-бутил 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперазин-1-карбоксилата (1,58 г, 2,66 ммоль, пик 2 из примера 1а, этап 8) в 1,4-диоксане (100 мл) добавили 4,0 М хлороводород в воде (20 мл) и перемешивали в течение двух ночей. Реакционную смесь вылили в насыщенный раствор бикарбоната натрия, в достаточном количестве для нейтрализации и получения щелочной среды. Затем диоксан удалили из смеси *in vacuo*. Продукт экстрагировали тремя порциями этилацетата. Объединенные экстракты

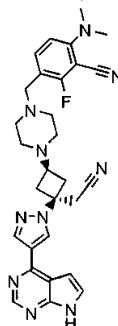
промыли насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. Продукт использовали без дополнительной очистки (1,3 г, 100%). ЖХМС (M+H)⁺: 493,1.

Этап 2. 3-[(4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил} пиперазин-1-ил)метил]-5-фторбензонитрил



{транс-3-Пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,047 г, 0,095 ммоль, из этапа 1) и 3-бром-5-фторбензальдегид (0,027 г, 0,13 ммоль, Matrix Scientific) перемешивали в метиленхлориде (1 мл) в течение 10 мин, затем добавили триацетоксиборгидрид натрия (0,0809 г, 0,382 ммоль). Реакцию продолжали в течение ночи. Добавили 1н. NaOH, а затем продукт экстрагировали тремя порциями этилацетата. Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. Неочищенный продукт растворили в N,N-диметилформамиде (2 мл), добавили цианид цинка (0,12 г, 1,0 ммоль), затем смесь дегазировали пропусканием потока азота в течение 10 мин. Добавили тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,040 г, 0,035 ммоль). Реакционный сосуд закрыли и нагревали в микроволновом реакторе в течение 30 мин при 120°C. Реакционную смесь разделили между водой и этилацетатом. Продукт экстрагировали, в общем, тремя порциями этилацетата. Объединенные экстракты промыли водой, затем насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. Остаток перемешивали в смеси 1:1 трифторуксусной кислоты (ТФК) : ДХМ (4 мл) в течение 2 ч и удалили растворители in vacuo. Затем остаток перемешивали с 0,3 мл этилендиамина в 4 мл метанола в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровали и очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом H₂O/MeCN, содержащим 0,15% NH₄OH). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (0,01 г, 10%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) : δ 8,72 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,57 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,50-7,42 (м, 2H), 6,98 (д, 1H), 3,61 (с, 2H), 3,32 (с, 2H), 3,11-3,01 (м, 2H), 2,94 (тт, 1H), 2,63-2,36 (м, 10H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, d₆-DMCO): δ -111,43 (дд, 1F); ЖХМС (M+H)⁺: 496,3.

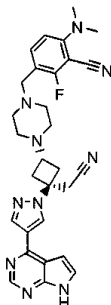
Пример 2а. 3-[(4-{цис-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил} пиперазин-1-ил)метил]-6-(диметиламино)-2-фторбензонитрил



К раствору {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,030 г, 0,061 ммоль, из примера 1а, этап 9) и 6-(диметиламино)-2-фтор-3-формилбензонитрила (0,018 г, 0,091 ммоль) в метиленхлориде (1 мл) добавили триацетоксиборгидрид натрия (0,052 г, 0,24 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Реакционную смесь разделили между 1н. NaOH, насыщенным соевым раствором и ДХМ. Слои разделили, а водный слой экстрагировали двумя дополнительными порциями ДХМ. Объединенные органические экстракты высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. С продукта сняли защиту, перемешивая со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 2 ч. Затем растворитель удалили in vacuo, а остаток перемешивали в растворе метанола (1,5 мл), содержащем 0,3 мл этилендиамина. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом H₂O/MeCN, содержащим 0,15% NH₄OH). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (0,015 г, 40%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,50 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,36 (дд, 1H), 7,32 (т, 1H), 6,77 (дд, 1H), 6,57 (д, 1H), 3,50 (с, 2H), 3,12 (с, 2H), 3,08 (с,

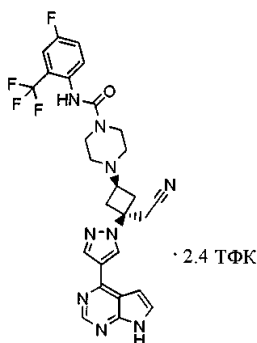
6H), 2,87 (тт, 1H), 2,82-2,74 (м, 2H), 2,72-2,64 (м, 2H), 2,60-2,20 (шир. м, 8H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО): δ -112,00 (д, 1F); ЖХМС (M+H) $^+$: 539,3.

Пример 2b. 3-[(4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперазин-1-ил)метил]-6-(диметиламино)-2-фторбензонитрил



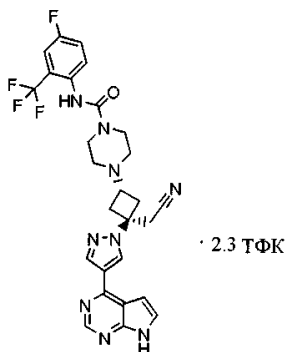
Следовали тому же способу, что для примера 2a, используя {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,030 г, 0,061 ммоль, из примера 1и, этап 1) в качестве исходного материала, для получения продукта в виде свободного основания, с таким же выходом (0,015 г, 46%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,22 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,39 (дд, 1H), 7,35 (т, 1H), 6,79 (дд, 1H), 6,58 (д, 1H), 3,54 (с, 2H), 3,21 (с, 2H), 3,10 (с, 6H), 3,04-2,96 (м, 2H), 2,95-2,86 (м, 1H), 2,80-1,60 (шир. м, 10H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО): -112,08 (д, 1F); δ ЖХМС (M+H) $^+$: 539,0.

Пример 3a. 4-{цис-3-(Цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-карбоксамид, 2,4 $\times$ (трифторацетатная) соль



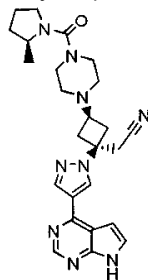
{цис-3-Пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,027 г, 0,055 ммоль, полученный так, как в примере 1a, Этап 9) растворили в тетрагидрофуране (2 мл) и добавили триэтиламин (23 мкл, 0,16 ммоль), а затем 4-фтор-1-изоцианато-2-(трифторметил)бензол (10 мг, 0,06 ммоль, Aldrich). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Растворитель удалили in vacuo. Остаток перемешивали со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1 ч, затем выпарили и перемешивали с избытком этилендиамина в MeOH до завершения снятия защиты. Для очистки продукта использовали ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, содержащим 0,1% ТФК). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде 2,4 $\times$ ТФК соли (10 мг, 22%). ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 12,33 (шир. с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,69 (дд, 1H), 7,63 (дд, 1H), 7,55 (дд, 1H), 7,47 (дд, 1H), 7,11 (дд, 1H), 5,24-2,78 (м, 15H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, d_6 -ДМСО): δ -59,88 (с, 3F), -74,61 (с, 7,2F), -114,58 (дд, 1F); ЖХМС (M+H) $^+$: 568,3.

Пример 3b. 4-{3-(Цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-карбоксамид, 2,3 $\times$ (трифторацетатная) соль



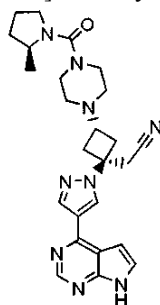
{транс-3-Пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,015 г, 0,030 ммоль, полученный так, как в примере 1b, этап 1) растворили в тетрагидрофуране (1 мл) и добавили триэтиламин (13 мкл, 0,091 ммоль), а затем 4-фтор-1-изоцианато-2-(трифторметил)бензол (7 мг, 0,03 ммоль, Aldrich). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Растворитель удалили *in vacuo*. Остаток перемешивали со смесью 1:1 ДХМ:ТФК в течение 1 ч, затем с избытком этилендиамина в метаноле. Для очистки продукта использовали ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом $H_2O/MeCN$, содержащим 0,1% ТФК). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде $2,3 \times$ трифторацетатной соли (7 мг, 28%). ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО) : δ 12,31 (шир. с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,58-7,50 (м, 1H), 7,45 (ДД, 1H), 7,14 (дд, 1H), 5,57-2,73 (м, 15H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, d_6 -ДМСО): δ -59,91 (с, 3F), -74,58 (с, 6,9F), -114,62 (дд, 1F); ЖХМС (М+Н) $^+$: 568,2.

Пример 4а. {цис-3-(4-{[(2S)-2-Метилпирролидин-1-ил]карбонил} пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



К смеси (2S)-2-метилпирролидина (0,0142 мл, 0,142 ммоль) в метиленхлориде (0,13 мл) и тетрагидрофуране (0,38 мл) добавили триэтиламин (0,099 мл, 0,710 ммоль), а затем 1,8 9М фосген в толуоле (0,113 мл, 0,213 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем выпарили и вакуумировали для удаления избытка реагентов. Снова добавили триэтиламин (0,040 мл, 0,28 ммоль), а затем ацетонитрил (0,4 мл) и тетрагидрофуран (0,38 мл). К этому раствору добавили {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,035 г, 0,071 ммоль, из примера 1а, Этап 9) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Затем растворитель удалили *in vacuo*. Остаток перемешивали со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 2 ч, затем выпарили и перемешивали с 0,2 мл этилендиамина в метаноле (1,5 мл) до завершения снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом $H_2O/MeCN$, содержащим 0,15% NH_4OH). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (0,007 г, 20%). ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО) : δ 12,12 (шир. с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 3,89-3,78 (м, 1H), 3,47 (с, 2H), 3,36-2,99 (м, 6H), 2,92 (тг, 1H), 2,71-2,53 (м, 4H), 2,42-2,19 (м, 4H), 2,06-1,95 (м, 1H), 1,86-1,71 (м, 1H), 1,69-1,48 (м, 1H), 1,43-1,26 (м, 1H), 1,06 (д, 3H); ЖХМС (М+Н) $^+$: 474,0.

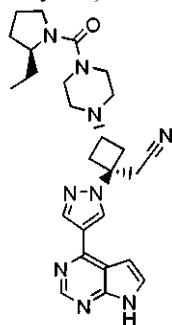
Пример 4b. {транс-3-(4-{[(2S)-2-Метилпирролидин-1-ил]карбонил} пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



К смеси (2S)-2-метилпирролидина (0,0122 мл, 0,122 ммоль) в метиленхлориде (0,11 мл) и тетрагидрофуране (0,32 мл) добавили триэтиламин (0,0849 мл, 0,609 ммоль), а затем 1,89 М фосген в толуоле (0,0966 мл, 0,183 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем выпарили и вакуумировали для удаления избытка реагентов. Снова добавили триэтиламин (0,0339 мл, 0,244 ммоль), а затем ацетонитрил (0,3 мл) и тетрагидрофуран (0,32 мл). К этому раствору добавили {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,030 г, 0,061 ммоль, из Примера 1b, Этап 1) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Затем растворитель удалили *in vacuo*. Остаток перемешивали со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 2 ч, затем выпарили и перемешивали с 0,2 мл этилендиамина в метаноле (1,5 мл) до завершения снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом $H_2O/MeCN$, содержащим 0,15% NH_4OH). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (0,007 г, 20%). ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО) : δ 12,12

(шир. с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 3,91-3,76 (м, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,30-3,18 (м, 4H), 3,15-3,05 (м, 2H), 3,04-2,94 (м, 2H), 2,78 (тт, 1H), 2,41-2,18 (м, 6H), 2,06-1,94 (м, 1H), 1,83-1,70 (м, 1H), 1,67-1,49 (м, 1H), 1,42-1,26 (м, 1H), 1,06 (д, 3H); ЖХМС (M+H)⁺: 474,2.

Пример 5. {транс-3-(4-{{(2S)-2-Этилпирролидин-1-ил}карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил

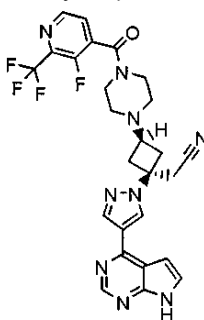


1,89 М фосген в толуоле (0,0966 мл, 0,183 ммоль) добавили к раствору триэтиламина (0,0849 мл, 0,609 ммоль) в метиленхлориде (0,11 мл) и тетрагидрофуране (0,32 мл). Добавили раствор (2S)-2-этилпирролидина гидрохлорида (0,0165 г, 0,122 ммоль, полученного так, как описано в Chemistry - A European Journal, 12(28), 7398-7410; 2006 и WO2005/103020) в метиленхлориде (0,7 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Добавили {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,030 г, 0,061 ммоль, полученный так, как в примере 1b, этап 1) в растворе ацетонитрила (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель удалили in vacuo. Остаток перемешивали со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 2 ч, затем выпарили и перемешивали с 0,2 мл этилендиамина в метаноле (1,5 мл) до завершения снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом H₂O/MeCN, содержащим 0,15% NH₄OH).

Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (0,01 г, 30%).

¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMCO): δ 12,12 (шир. с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 3,86-3,75 (м, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,32-3,18 (м, 4H), 3,15-2,94 (м, 4H), 2,78 (тт, 1H), 2,41-2,18 (м, 6H), 2,03-1,90 (м, 1H), 1,83-1,72 (м, 1H), 1,67-1,49 (м, 2H), 1,46-1,31 (м, 1H), 1,30-1,15 (м, 1H), 0,77 (т, 3H); ЖХМС (M+H)⁺: 488,3.

Пример 6а. {цис-3-{4-[3-Фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил

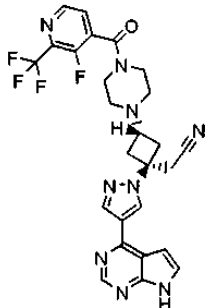


К смеси 3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты (0,270 г, 1,29 ммоль, Oakwood) и бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (0,636 г, 1,44 ммоль, Advanced ChemTech) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавили триэтиламин (0,417 мл, 2,99 ммоль) и перемешивали смесь в течение 10 мин, затем добавили {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,590 г, 1,20 ммоль, из примера 1а, этап 9) в растворе N,N-диметилформамида. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Дополнительное количество триэтиламина (1,2 мл, 8 ммоль), 3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты (0,270 г, 1,29 ммоль) и бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (0,636 г, 1,44 ммоль) отдельно смешали в N,N-диметилформамиде (5 мл, 60 ммоль), и к этой смеси добавили неполную реакционную смесь. После перемешивания в течение нескольких ч, теперь уже полную реакционную смесь разделили между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Слои разделили, а водную часть экстрагировали этилацетатом, в общем, три раза. Объединенные органические экстракты высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. С неочищенного продукта сняли защиту перемешиванием со смесью 1:1 ТФК:ДХМ (40 мл) в течение 3 ч, затем растворители удалили in vacuo. Снятие защиты закончили перемешиванием с избытком этилендиамина (в общем, 2,4 мл, добавленных частями) в метаноле (20 мл). Реакционную смесь разделили ме-

жду водой и этилацетатом. Водную часть экстрагировали три раза.

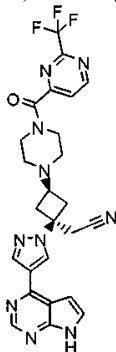
Объединенные экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. Для очистки продукта использовали флэш-хроматографию, элюируя градиентом 0-10% MeOH в ДХМ. Продукт, в виде стекловидного вещества, восстановили в MeCN/H₂O, заморозили и лиофилизировали (260 мг, 39%). ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO): δ 12,13 (шир. с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,69-8,67 (м, 2H), 8,39 (с, 1H), 7,91 (т, 1H), 7,60 (дд, 1H), 7,06 (дд, 1H), 3,76-3,58 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,31-3,23 (м, 2H), 2,97 (тт, 1H), 2,70-2,55 (м, 4H), 2,47-2,20 (м, 4H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, d₆-DMSO): δ -64,52 (д, 3F), -129,01 (кв. д, 1F); ЖХМС (M+H)⁺: 554,3.

Пример 6b. {транс-3-{4-[3-Фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Смесь 3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиновой кислоты (0,331 г, 1,58 ммоль, Oakwood), бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (0,700 г, 1,58 ммоль, Advanced Chem-Tech) и триэтиламина (0,68 мл, 4,9 ммоль) в N,N-диметилформамиде (6 мл) предварительно перемешивали в течение 10 мин, затем добавили {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,600 г, 1,22 ммоль, из примера 1b, 'тап 1) в N,N-диметилформамиде (6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разделили между насыщенным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Слои разделили, а водную часть экстрагировали двумя дополнительными порциями этилацетата. Объединенные органические экстракты высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. В результате флэш-хроматографии, элюируя градиентом 0-10% MeOH в ДХМ получили SEM-защищенное промежуточное соединение. С продукта сняли защиту, сначала перемешивая с трифторуксусной кислотой (5 мл) в метиленхлориде (5 мл) в течение 4 ч, потом выпарив, а затем перемешивая с этилендиамином (1,63 мл, 24,4 ммоль) в метаноле (10 мл) до завершения снятия защиты. Реакционную смесь разделили между водой и этилацетатом, а водную часть экстрагировали этилацетатом, в общем, три раза. Объединенные органические экстракты высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. Для очистки продукта использовали флэш-хроматографию, элюируя градиентом 0-10% MeOH в ДХМ. Продукт, полученный таким образом, повторно очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом H₂O/MeCN, содержащим 0,15% NH₄OH). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (0,2 г, 30%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,70 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,75 (т, 1H), 7,51 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 3,90-3,81 (м, 2H), 3,43-3,37 (м, 2H), 3,34 (с, 2H), 3,13-3,02 (м, 2H), 2,96 (тт, 1H), 2,58-2,46 (м, 4H), 2,46-2,38 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CD₃OD): δ -67,40 (д, 3F), -129,37 (кв. д, 1F); ЖХМС (M+H)⁺: 553,8.

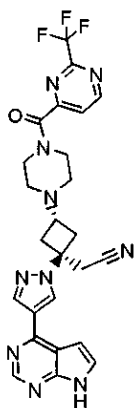
Пример 7a. [цис-1-[4-(7H-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-3-(4-{2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}карбонил}пиперазин-1-ил)циклобутил]ацетонитрил



Раствор 2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (0,015 г, 0,076 ммоль, полученной гидролизом метилового эфира, приобретенного у компании Apollo, как описано в WO2006/067445), N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфата (0,023 г, 0,061 ммоль,

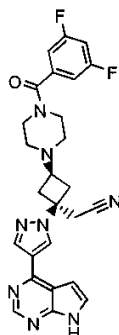
Aldrich) и триэтиламина (0,021 мл, 0,15 ммоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл) предварительно перемешали, затем к нему добавили {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,025 г, 0,051 ммоль, из примера 1а, Этап 9) в растворе тетрагидрофурана (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем разбавили этилацетатом и добавили насыщенный раствор бикарбоната натрия и насыщенный солевой раствор. Слои разделили, а органический слой промыли разбавленной HCl, высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. С неочищенного продукта сняли защиту перемешиванием со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 2 ч, затем растворители выпарили, а снятие защиты завершили перемешиванием с избытком этилендиамина в метаноле. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом H₂O/MeCN, содержащим 0,15% NH₄OH). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (0,007 г, 20%). ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) : δ 12,12 (шир. с, 1H), 9,22 (д, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 3,72-3,63 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,39-3,32 (м, 2H), 2,97 (тт, 1H), 2,74-2,56 (м, 4H), 2,47-2,39 (м, 2H), 2,36-2,27 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, d₆-ДМСО): δ -69,57 (с, 3F); ЖХМС (M+H)⁺: 537,2.

Пример 7b. [транс-1-[4-(7Н-Пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-(4-{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)циклобутил]ацетонитрил



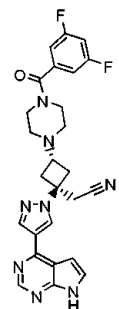
Смесь 2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (0,225 г, 1,17 ммоль, полученной гидролизом метилового эфира, приобретенного у компании Apollo, как описано в WO2006/067445), N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфата (0,29 г, 0,76 ммоль, Aldrich) и триэтиламина (0,26 мл, 1,9 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) предварительно перемешивали в течение 15 мин, затем добавили {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,188 г, 0,380 ммоль, полученный так, как в примере 1b, этап 1) в тетрагидрофуране (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. ТГФ удалили in vacuo. Остаток разделили между насыщенным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Водную часть экстрагировали, в общем, три раза. Объединенные органические экстракты высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. Для очистки SEM-защищенного промежуточного соединения использовали флэш-хроматографию, элюируя градиентом 0-10% MeOH в ДХМ. Сняли защиту, сначала перемешивая с трифторуксусной кислотой (10 мл) в метиленхлориде (10 мл) в течение 2 ч, затем выпарив растворитель in vacuo, затем перемешивая с метанолом (6 мл, 200 ммоль), содержащим этилендиамин (0,5 мл, 7 ммоль) в течение ночи. Реакционную смесь разделили между водой и этилацетатом, а водную часть экстрагировали двумя дополнительными порциями этилацетата. Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Для очистки продукта использовали флэш-хроматографию, элюируя градиентом 0-10% MeOH в ДХМ. Продукт повторно очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом H₂O/MeCN, содержащим 0,1% ТФК). Ацетонитрил удалили ротационным испарением из элюента, содержащего заданную массу, затем оставшийся водный раствор нейтрализовали добавлением бикарбоната натрия и несколько раз экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Продукт повторно очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом H₂O/MeCN, содержащим 0,15% NH₄OH). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (99 мг, 48%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) : δ 9,13 (д, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,50 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 3,89-3,81 (м, 2H), 3,59-3,52 (м, 2H), 3,34 (с, 2H), 3,13-3,03 (м, 2H), 2,97 (тт, 1H), 2,59-2,42 (м, 6H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CD₃OD) : δ -72,43 (с, 3F); ЖХМС (M+H)⁺: 537,0.

Пример 8а. {цис-3-[4-(3,5-Дифторбензоил)пиперазин-1-ил]-1-[4-(7Н)-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



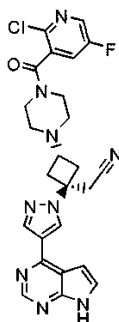
К раствору 3,5-дифторбензоилхлорида (54 мг, 0,30 ммоль, Aldrich) и {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,100 г, 0,203 ммоль, из примера 1а, этап 9) в тетрагидрофуране (4 мл) добавили триэтиламин (0,085 мл, 0,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и удалили растворитель *in vacuo*. Затем с продукта сняли защиту, перемешивая со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 2 ч, затем выпарили и перемешивали с избытком этилендиамина в метаноле до завершения удаления гидроксиметила. Затем соединение очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом $H_2O/MeCN$, содержащим 0,15% NH_4OH). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (16 мг, 16%). ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) : δ 8,70 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,36 (тт, 1H), 7,20-7,13 (м, 2H), 7,06 (д, 1H), 3,67-3,56 (шир. м, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,32-3,23 (м, 2H), 2,95 (тт, 1H), 2,70-2,55 (м, 4H), 2,43-2,24 (м, 4H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО) : δ -109,01 (дд, 2F); ЖХМС (М+Н) $^+$: 503,2.

Пример 8b. {транс-3-[4-(3,5-Дифторбензоил)пиперазин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



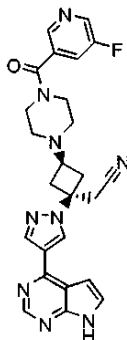
К раствору {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,030 г, 0,061 ммоль, из примера 1b, этап 1) в тетрагидрофуране (1 мл) добавили триэтиламин (0,025 мл, 0,18 ммоль), а затем 3,5-дифторбензоилхлорид (0,012 мл, 0,091 ммоль, Aldrich). Реакционную смесь перемешивали в течение нескольких часов, затем концентрировали ротационным испарением. Затем с продукта сняли защиту, сначала перемешивая со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1 ч, затем выпариванием и перемешиванием с избытком этилендиамина в метаноле до завершения снятия защиты SEM. Соединение очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом $H_2O/MeCN$, содержащим 0,15% NH_4OH). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (20 мг, 60%). ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО) : δ 12,12 (шир. с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (дд, 1H), 7,36 (тт, 1H), 7,21-7,12 (м, 2H), 7,07 (дд, 1H), 3,72-3,56 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 3,37-3,25 (м, 2H), 3,08-2,94 (м, 2H), 2,83 (тт, 1H), 2,46-2,24 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, d_6 -ДМСО) : δ -109,00 (дд, 2F); ЖХМС (М+Н) $^+$: 503,2.

Пример 9b. {транс-3-[4-[(2-Хлор-5-фторпиримидин-3-ил)карбонил]пиперазин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



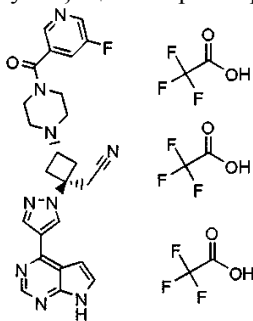
Смесь 2-хлор-5-фторникотиновой кислоты (0,027 г, 0,15 ммоль, Matrix), триэтиламина (0,041 г, 0,40 ммоль) и N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфата (0,046 г, 0,12 ммоль, Aldrich) в тетрагидрофуране (0,6 мл) перемешивали в течение 10 мин, затем добавили {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{2-(триметилсилил)этоксипирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,050 г, 0,10 ммоль, из примера 1b, этап 1) в тетрагидрофуране (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, растворитель выпарили, а смесь перемешивали со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1 ч, затем выпарили и перемешивали с 0,2 мл этилендиамина в метаноле до завершения снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом H₂O/MeCN, содержащим 0,15% NH₄OH). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (23 мг, 43%). ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMCO): δ 12,12 (шир. с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,04 (дд, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 3,77-3,57 (м, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,27-3,16 (м, 2H), 3,08-2,94 (м, 2H), 2,84 (тт, 1H), 2,45-2,23 (м, 6H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, d₆-DMCO): δ -128,62 (д, 1F); ЖХМС (M+H)⁺: 520,1/522,1.

Пример 10a. {цис-3-{4-[(5-Фторпиридин-3-ил)карбонил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Смесь 2-хлор-5-фторникотиновой кислоты (0,027 г, 0,15 ммоль, Matrix), триэтиламина (0,041 г, 0,40 ммоль) и N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфата (0,046 г, 0,12 ммоль, Aldrich) в тетрагидрофуране (0,6 мл) перемешивали в течение 10 мин, затем добавили {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{2-(триметилсилил)этоксипирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,050 г, 0,10 ммоль, пример 1a, этап 9) в тетрагидрофуране (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч и очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом H₂O/MeCN, содержащим 0,15% NH₄OH). Элюент, содержащий заданную массу, выпарили для получения чистого SEM-защищенного промежуточного соединения. Его гидрогенировали под давлением водорода 55 psi в течение ночи в дегазированной смеси этанола (5 мл), содержащей палладий на углеороде (0,011 г, 0,010 ммоль, 10%, влажный, Degussa) и бикарбонат натрия (0,0259 г, 0,304 ммоль). Реакционную смесь отфильтровали, промыли этанолом, а растворитель удалили in vacuo. Затем один раз выполнили азеотропную перегонку остатка с толуолом. Снятие защиты осуществили перемешиванием со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1 ч, выпариванием, затем перемешиванием с 0,4 мл этилендиамина в метаноле до завершения снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом H₂O/MeCN, содержащим 0,15% NH₄OH). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (0,01 г, 20%). ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO): δ 12,12 (шир. с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,67 (д, 1H), 8,49 (т, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 3,64 (шир., 2H), 3,47 (с, 2H), 3,37-3,28 (шир., 2H), 2,96 (тт, 1H), 2,69-2,56 (м, 4H), 2,41 (шир., 2H), 2,32 (шир., 2H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, d₆-DMCO): δ -126,62 (дд, 1F); ЖХМС (M+H)⁺: 486,4.

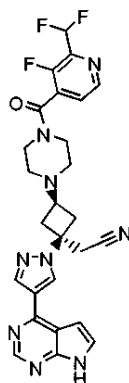
Пример 10b. {транс-3-{4-[(5-Фторпиридин-3-ил)карбонил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила трис(трифторацетатная) соль



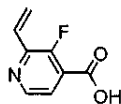
К раствору {транс-3-{4-[(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)карбонил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (18 мг, 0,035 ммоль, из примера 9b)

в этаноле (5 мл) добавили бикарбонат натрия (0,0259 г, 0,304 ммоль) и дегазировали смесь. Добавили палладий на углеводе (0,011 г, 0,010 ммоль, 10% на углеводе, влажный, Degussa), перемешивали и встряхивали смесь под давлением водорода 55 psi в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровали, промыли метанолом и выпарили, затем очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом H₂O/MeCN, содержащим 0,1% ТФК). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизируют для получения продукта в виде 3 х соли ТФК (5 мг, 10%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) : δ 10,02 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,36 (дд, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,44 (ддд, 1H), 7,40 (д, 1H), 6,81 (дд, 1H), 3,56 (с, 2H), 3,22 (с, 2H), 3,05-2,96 (м, 2H), 2,92 (тт, 1H), 2,66-2,25 (м, 10H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, d₆-DMCO) : δ -74,75 (с, 9F), -126,45 (д, 1F); ЖХМС (M+H)⁺: 486,2.

Пример 11а. {цис-3-{4-[2-(Дифторметил)-3-фторизоникотиноил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7H-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пирозол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил

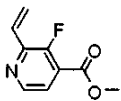


Этап 1. 3-Фтор-2-винилизоникотиновая кислота



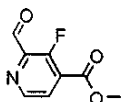
Раствор 2-хлор-3-фторизоникотиновой кислоты (1,50 г, 8,55 ммоль, Matrix), дибутил винилбороната (2,82 мл, 12,8 ммоль, Aldrich) и карбоната калия (1,42 г, 10,25 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (9 мл) и воде (3 мл) дегазировали продуванием потока азота через раствор в течение 20 мин. Добавили тетра-кис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,59 г, 0,51 ммоль) и таким же образом дегазировали смесь еще 10 мин. Реакционный сосуд зарсырили и нагревали в микроволновом реакторе в течение 25 мин при 135°C. Реакционную смесь отфильтровали и очистили с использованием препаративной ВЭЖХ (УФ-обнаружение), элюируя градиентом H₂O/MeCN, содержащим 0,1% ТФК. Эту реакцию выполнили еще раз в том же масштабе и слили продукт из двух партий. Растворитель удалили из элюента, содержащего заданный продукт, in vacuo (1,3 г, 46%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 8,45 (д, 1H), 7,69 (дд, 1H), 7,07 (ддд, 1H), 6,44 (дд, 1H), 5,65 (дд, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CD₃OD) : δ -129,64 (д, 1F); ЖХМС (M+H)⁺: 167,9.

Этап 2. Метил 3-фтор-2-винилизоникотинат



К раствору 3-фтор-2-винилизоникотиновой кислоты (1,3 г, 7,8 ммоль, из Этапа 1) в метаноле (20 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавили 2,0 М триметилсилилдиазометан в эфире (21,6 мл, 44 ммоль). После завершения реакции по каплям добавили уксусную кислоту, чтобы погасить избыток реагента, а объем растворителя уменьшили in vacuo. Смесь разделили между насыщенным раствором бикарбоната натрия и ДХМ. Водную часть экстрагировали, в общем, тремя порциями ДХМ. Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. Продукт использовали без дополнительной очистки (1,4 г, 100%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,47 (д, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,08 (ддд, 1H), 6,48 (дд, 1H), 5,65 (дд, 1H), 3,97 (с, 3H); ЖХМС (M+H)⁺: 182,0.

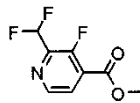
Этап 3. Метил 3-фтор-2-формилизоникотинат



Озон продували через раствор метил 3-фтор-2-винилизоникотината (1,4 г, 7,73 ммоль, из этапа 2) в метилхлориде (100 мл) при -78°C до сохранения голубого цвета избытка озона. Через раствор продували азот в течение 1 минуты, чтобы очистить его от избытка озона, а затем добавили трифенилфосфин (3,9 г, 15 ммоль); нагрели раствор до комнатной температуры, и перемешивали в течение ночи. Соедине-

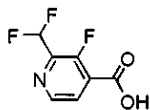
ние сухим способом загрузили на силикагель. В результате флэш-хроматографии, элюируя 40% этилацетата в гексанах, получили продукт (0,8 г, 57%) в виде грязновато-белого кристаллического вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 10,27 (с, 1H), 8,73 (д, 1H), 8,01 (дд, 1H), 4,01 (с, 3H).

Этап 4. Метил 2-(дифторметил)-3-фторизоникотинат



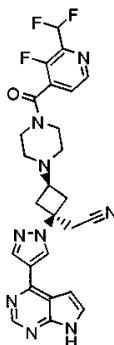
К раствору метил 3-фтор-2-формилизоникотината (0,80 г, 4,4 ммоль, из этапа 3) в метилхлориде (30 мл) и этаноле (0,06 мл) при 0°C добавили Deохо-Fluor (Aldrich, 3 мл, 20 ммоль). Реакцию продолжали при этой температуре в течение 2 ч. В холодную реакционную смесь добавили воду. Продукт экстрагировали тремя порциями ДХМ. Экстракты промыли водой, высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки (0,44 г, 49%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,59 (д, 1H), 7,92 (дд, 1H), 6,85 (т, 1H), 4,00 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3): δ -117,85 (дд, 2F), -125,97 (тд, 1F).

Этап 5. 2-(Дифторметил)-3-фторизоникотиновая кислота



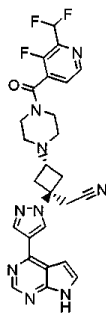
К раствору метил 2-(дифторметил)-3-фторизоникотината (0,44 г, 2,1 ммоль, из Этапа 4) в тетрагидрофуране (10 мл) добавили раствор гидроксида лития моногидрата (0,45 г, 11 ммоль) в воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь подкислили добавлением раствора лимонной кислоты. Продукт экстрагировали тремя порциями ДХМ. Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали для получения продукта, который использовали на Этапе 6 без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 8,57 (д, 1H), 7,99 (дд, 1H), 6,96 (т, 1H).

Этап 6. (цис-3-{4-[2-(Дифторметил)-3-фторизоникотиноил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



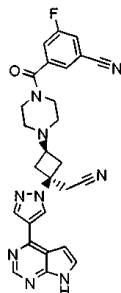
К предварительно перемешанной смеси 2-(дифторметил)-3-фторизоникотиновой кислоты (0,014 г, 0,076 ммоль, из этапа 5), $\text{N}_2\text{N}_2\text{N}'\text{N}'$ -тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфата (0,023 г, 0,061 ммоль, Aldrich) и триэтиламина (0,027 мл, 0,19 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл) добавили твердый {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,025 г, 0,051 ммоль, пример 1а, этап 9). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавили этилацетатом и промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором, затем разбавили HCl . Органическую часть высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. С неочищенного продукта сняли защиту перемешиванием со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 2 ч, затем растворитель выпарили *in vacuo*, а остаток перемешивали с избытком этилендиамина в метаноле до завершения снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C_{18} , элюируя градиентом $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, содержащим 0,15% NH_4OH). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (0,007 г, 20%). ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 - DMCO): δ 12,08 (шир. с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,74 (дд, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,19 (т, 1H), 7,05 (д, 1H), 3,67 (шир., 2H), 3,47 (с, 2H), 3,28-3,20 (м, 2H), 2,97 (тт, 1H), 2,70-2,54 (м, 4H), 2,41 (шир., 2H), 2,30 (шир., 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, d_6 - DMCO): δ -117,95 (дд, 2F), -131,83 - -131,97 (м, 1F); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 536,3.

Пример 11b. {транс-3-{4-[2-(Дифторметил)-3-фторизоникотиноил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



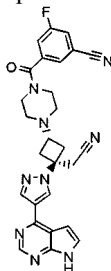
Смесь 2-(дифторметил)-3-фторизоникотиновой кислоты (0,34 г, 1,8 ммоль, из примера 11а, этап 5), N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфата (0,72 г, 1,9 ммоль, Aldrich) и триэтиламина (0,81 мл, 5,8 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) предварительно перемешивали в течение 15 мин, затем к ней добавили {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,581 г, 1,18 ммоль, полученный так, как в примере 1b, этап 1) в растворе тетрагидрофурана (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, а затем удалили ТГФ *in vacuo*. Остаток разделили между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Слои разделили, а водную часть экстрагировали двумя дополнительными порциями этилацетата. Объединенные органические экстракты промыли насыщенным солевым раствором, затем высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. В результате флэш-хроматографии, элюируя градиентом 0-10% MeOH в ДХМ, получили SEM-защищенное промежуточное соединение. Снятие защиты осуществили перемешиванием со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 2 ч, затем удалением растворителя *in vacuo* с последующим перемешиванием с избытком этилендиамина в метаноле до завершения снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом H₂O/MeCN, содержащим 0,15% NH₄OH). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (0,137 г, 22%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) : δ 8,70 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,56 (д, 1H), 8,39 (д, 1H), 7,63 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 6,97 (д, 1H), 6,94 (т, 1H), 3,85 (дд, 2H), 3,38 (дд, 2H), 3,34 (с, 2H), 3,10-3,02 (м, 2H), 2,95 (тт, 1H), 2,55-2,46 (м, 4H), 2,41 (дд, 2H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) : δ -119,68 (ддд, 2F), -132,42 (тд, 1F); ЖХМС (М+Н)⁺: 536,0.

Пример 12а. 3-[(4-{цис-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил} пиперазин-1-ил)карбонил]-5-фторбензонитрил



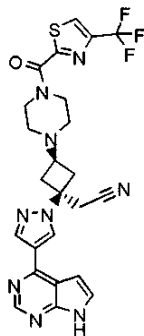
3-Циано-5-фторбензойную кислоту (12 мг, 0,076 ммоль, Oakwood) связали с {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрилом (0,025 г, 0,051 ммоль, полученным так, как в Примере 1а, Этап 9) по способу, представленному на этапе 6 примера 11а, для получения 3-[(4-{цис-3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил} пиперазин-1-ил)карбонил]-5-фторбензонитрила в виде свободного основания (11 мг, 41%). ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) : δ 12,08 (шир. с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,97 (ддд, 1H), 7,78 (т, 1H), 7,69 (ддд, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 3,69-3,56 (м, 2H), 3,50-3,22 (шир. м, 4H), 2,96 (тт, 1H), 2,69-2,56 (м, 4H), 2,44-2,24 (шир. м, 4H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, d₆-ДМСО) : δ -109,87 (т, 1F); ЖХМС (М+Н)⁺: 509,9.

Пример 12b. 3-[(4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил} пиперазин-1-ил)карбонил]-5-фторбензонитрил



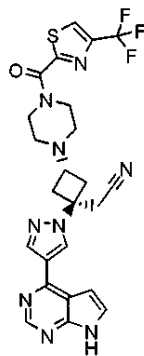
Следовали тому же способу, как для примера 11а, этап 6, используя {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил} ацетонитрил (0,030 г, 0,061 ммоль, полученный так, как в примере 1b, этап 1) и 3-циано-5-фторбензойную кислоту (0,015 г, 0,091 ммоль, Oakwood), для получения продукта (0,01 г, 30%). ¹Н ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 12,12 (шир. с, 1Н), 8,83 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 7,97 (дд, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,69 (дд, 1Н), 7,60 (д, 1Н), 7,07 (д, 1Н), 3,71-3,57 (м, 2Н), 3,42 (с, 2Н), 3,35-3,25 (м, 2Н), 3,07-2,94 (м, 2Н), 2,84 (тт, 1Н), 2,46-2,24 (м, 6Н); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, d₆-ДМСО): δ -109,86 (т, 1F); ЖХМС (М+Н)⁺: 510,2.

Пример 13а. [цис-1-[4-(7Н-Пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-(4-{[4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]карбонил} пиперазин-1-ил)циклобутил]ацетонитрил



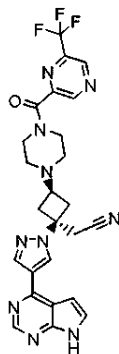
Используя 4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-карбоновую кислоту (15 мг, 0,076 ммоль, SynQuest) и {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,025 г, 0,051 ммоль, полученный так, как в примере 1а, этап 9) по способу, аналогичному примеру 11а, Этап 6, получили [цис-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-(4-{[4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]карбонил} пиперазин-1-ил) циклобутил] ацетонитрил (10 мг, 38%). ¹Н ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) : δ 12,11 (шир. с, 1Н), 8,79 (д, 1Н), 8,71 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,40 (с, 1Н), 7,60 (д, 1Н), 7,06 (д, 1Н), 4,24-4,13 (м, 2Н), 3,72-3,63 (м, 2Н), 3,48 (с, 2Н), 2,96 (тт, 1Н), 2,71-2,56 (м, 4Н), 2,48-2,39 (м, 4Н); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, d₆-ДМСО) : δ -62,71 (с, 3F); ЖХМС (М+Н)⁺: 541,8.

Пример 13b. [транс-1-[4-(7Н-Пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-(4-{[4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]карбонил} пиперазин-1-ил)циклобутил]ацетонитрил



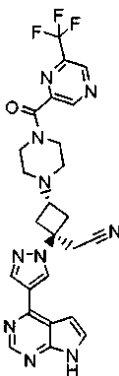
К раствору 4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-карбоновой кислоты (0,021 г, 0,11 ммоль), SynQuest), триэтиламина (0,038 мл, 0,27 ммоль) и N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфата (0,032 г, 0,085 ммоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл) добавили {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил} ацетонитрил (0,035 г, 0,071 ммоль, полученный так, как в примере 1b, этап 1) в виде раствора в аликвоте тетрагидрофурана (0,5 мл). Продукт выделили из реакционной смеси, разделив ее между 1н. NaOH и этилацетатом. Водную часть экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические экстракты высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. С продукта сняли защиту, перемешивая со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 2 ч, потом удалили растворитель in vacuo, затем перемешивали с 0,2 мл этилендиамина в метаноле до завершения снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом H₂O/MeCN, содержащим 0,15% NH₄OH). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (0,007 г, 20%). ¹Н ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) : δ 8,82 (с, 1Н), 8,77 (д, 1Н), 8,68 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 7,59 (д, 1Н), 7,07 (д, 1Н), 4,27-4,16 (м, 2Н), 3,75-3,66 (м, 2Н), 3,43 (с, 2Н), 3,07-2,97 (м, 2Н), 2,85 (тт, 1Н), 2,48-2,34 (м, 6Н); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, d₆-ДМСО) : δ -62,73 (с, 3F); ЖХМС (М+Н)⁺: 542,2.

Пример 14а. [цис-1-[4-(7Н-Пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-(4-{[6-(трифторметил)пиперазин-2-ил]карбонил} пиперазин-1-ил)циклобутил]ацетонитрил



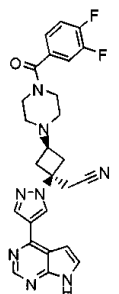
Раствор 6-(трифторметил)пирозин-2-карбоновой кислоты (15 мг, 0,076 ммоль, Anichem) и {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пирозол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,025 г, 0,051 ммоль, полученного так, как в примере 1а, этап 9) связали и очистили в соответствии со способом, описанным для Примера 11а, Этап 6, для получения продукта в виде свободного основания (7 мг, 20%). ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО) : δ 12,12 (шир. с, 1Н), 9,30 (с, 1Н), 9,20 (с, 1Н), 8,70 (с, 1Н), 8,68 (с, 1Н), 8,40 (с, 1Н), 7,60 (д, 1Н), 7,06 (д, 1Н), 3,75-3,65 (м, 2Н), 3,48 (с, 2Н), 3,46-3,40 (м, 2Н), 2,97 (тт, 1Н), 2,72-2,55 (м, 4Н), 2,48-2,39 (м, 2Н), 2,37-2,29 (м, 2Н); ^{19}F ЯМР (282 МГц, d_6 -ДМСО) : δ -66,71 (с, 3F); ЖХМС ($M+H$) $^+$: 537,2.

Пример 14b. [транс-1-[4-(7Н-Пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пирозол-1-ил]-3-(4-{[6-(трифторметил)пирозин-2-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)циклобутил]ацетонитрил



Раствор 6-(трифторметил)пирозин-2-карбоновой кислоты (12 мг, 0,061 ммоль, Anichem) и {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пирозол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,025 г, 0,051 ммоль, полученного так, как в примере 1b, этап 1) связали и очистили в соответствии со способом, описанным для примера 11а, этап 6, для получения продукта в виде свободного основания (6 мг, 30%). ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 12,12 (шир. с, 1Н), 9,30 (с, 1Н), 9,20 (с, 1Н), 8,83 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 7,60 (д, 1Н), 7,07 (д, 1Н), 3,77-3,68 (м, 2Н), 3,50-3,44 (м, 2Н), 3,43 (с, 2Н), 3,08-2,95 (м, 2Н), 2,85 (тт, 1Н); 2,48-2,29 (м, 6Н); ^{19}F ЯМР (282 МГц, d_6 -ДМСО) : δ -66,71 (с, 3F); ЖХМС ($M+H$) $^+$: 536,8.

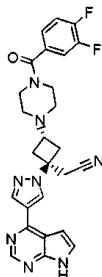
Пример 15а. {цис-3-[4-(3,4-Дифторбензоил)пиперазин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пирозол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



К раствору {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пирозол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,030 г, 0,061 ммоль, полученного так, как в примере 1а, этап 9) в тетрагидрофуране (1 мл) добавили триэтиламин (0,025 мл, 0,18 ммоль), а затем 3,4-дифторбензоилхлорид (0,011 мл, 0,091 ммоль, Aldrich). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, а затем удалили растворитель *in vacuo*. С неочищенного продукта сняли защиту, перемешивая со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 2 ч, потом удалили растворитель *in vacuo*, затем перемешивали с избытком этилендиамина (0,2 мл) в метаноле в течение 2 ч. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18,

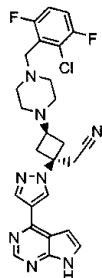
элюируя градиентом $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, содержащим 0,15% NH_4OH). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (0,01 г, 30%). ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО): δ 12,11 (шир. с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,56-7,47 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 1H), 7,06 (д, 1H), 3,61 (шир., 2H), 3,47 (с, 2H), 3,40-3,26 (шир., 2H), 2,95 (тт, 1H), 2,69-2,55 (м, 4H), 2,44-2,21 (шир. м, 4H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО): δ -137,34 (ддд, 1F), -138,23 (ддд, 1F); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 503,1.

Пример 15b. {транс-3-[4-(3,4-Дифторбензоил)пиперазин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



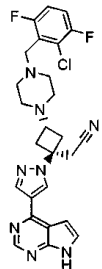
Следовали способу примера 15а, в том же масштабе, используя {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (полученный так, как в примере 1b, этап 1), для получения продукта в виде свободного основания (0,01 г, 30%). ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО): δ 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,56-7,46 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 1H), 7,07 (д, 1H), 3,63 (шир., 2H), 3,42 (с, 2H), 3,40-3,27 (шир., 2H), 3,05-2,97 (м, 2H), 2,83 (тт, 1H), 2,43-2,22 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО): δ -137,32 (ддд, 1F), -138,22 (ддд, 1F); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 503,1.

Пример 16а. {цис-3-[4-(2-Хлор-3,6-дифторбензил)пиперазин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



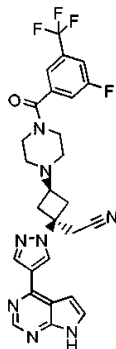
К раствору {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,030 г, 0,061 ммоль, полученного так, как в примере 1а, этап 9) и 2-хлор-3,6-дифторбензальдегида (0,016 г, 0,091 ммоль) в метиленхлориде (1 мл) добавили триацетоксиборгидрид натрия (0,052 г, 0,24 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Реакционную смесь разделили между 1н. NaOH, насыщенным соевым раствором и ДХМ. Водную часть экстрагировали тремя порциями ДХМ. Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. С неочищенного продукта сняли защиту, перемешивая со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 2 ч. Затем растворитель удалили *in vacuo*, а остаток перемешивали с 0,3 мл этилендиамина в метаноле до завершения снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, содержащим 0,15% NH_4OH). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (0,015 г, 47%). ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО): δ 12,11 (шир. с, 1H), 8,68 (с, 2H), 8,38 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,44 (ддд, 1H), 7,30 (ддд, 1H), 7,05 (д, 1H), 3,61 (с, 2H), 3,45 (с, 2H), 2,87 (тт, 1H), 2,61-2,13 (м, 12H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО): δ -117,52 - -117,64 (м, 1F), -118,99 (ддд, 1F); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 523,2/525,2.

Пример 16b. {транс-3-[4-(2-Хлор-3,6-дифторбензил)пиперазин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



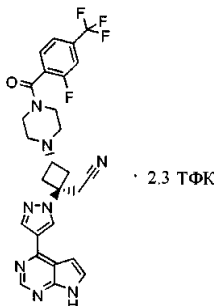
Следовали способу примера 16а, в том же масштабе, используя {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил} ацетонитрил (0,030 г, 0,061 ммоль, полученный так, как в примере 1b, этап 1), для получения продукта в виде свободного основания (0,015 г, 47%). ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) : δ 12,11 (шир. с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,45 (тд, 1H), 7,30 (тд, 1H), 7,06 (д, 1H), 3,62 (с, 2H), 3,40 (с, 2H), 3,50-2,92 (м, 2H), 2,74 (тт, 1H), 2,58-2,18 (м, 10H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО): δ -117,46 - -117,65 (м, 1F), -118,89 - -119,07 (м, 1F); ЖХМС ($M+H$) $^+$: 522,9.

Пример 17. {цис-3-{4-[3-Фтор-5-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил} ацетонитрил



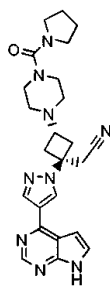
Следовали способу примера 15а, используя 3-фтор-5-(трифторметил)бензоилхлорид (17 мг, 0,076 ммоль, Aldrich) и {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил} ацетонитрил (0,025 г, 0,051 ммоль, полученный так, как в Примере 1а, Этап 9), для получения продукта в виде свободного основания (11 мг, 40%). ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) : δ 12,12 (шир. с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,83-7,79 (м, 1H), 7,68-7,64 (м, 1H), 7,63 (шир. с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 3,64 (шир., 2H), 3,47 (с, 2H), 3,29 (шир., 2H), 2,96 (тт, 1H), 2,68-2,56 (м, 4H), 2,41 (шир., 2H), 2,30 (шир., 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО) : δ -61,61 (с, 3F), -109,91 (дд, 1F); ЖХМС ($M+H$) $^+$: 553,0.

Пример 18. {транс-3-{4-[2-Фтор-4-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил} ацетонитрил 2,3 $\times$ (трифторацетатная) соль



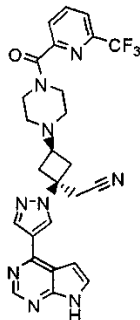
К раствору {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил} ацетонитрила (0,033 г, 0,067 ммоль, полученного так, как в Примере 1b, Этап 1) и триэтиламина (0,0373 мл, 0,268 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) добавили 2-фтор-4-(трифторметил)бензоилхлорид (0,018 г, 0,080 ммоль, Aldrich). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем выделили продукт разделением между 1 н NaOH и этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. С неочищенного продукта сняли защиту перемешиванием со смесью 1:1 ДХМ:ТФК в течение 1 ч, затем удалили растворители in vacuo и перемешивали с избытком этилендиамина в метаноле. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, содержащим 0,1% ТФК). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде 2,3 $\times$ соли ТФК (0,01 г, 20%). ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО): δ 12,41 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,74-7,72 (м, 2H), 7,71 (дд, 1H), 7,16 (дд, 1H), 3,96-2,73 (м, 15H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО) : δ -61,78 (с, 3F), -74,59 (с, 6,9 F), -113,97 (шир. с, 1F); ЖХМС ($M+H$) $^+$: 553,3.

Пример 19. {транс-3-[4-(Пирролидин-1-илкарбонил)пиперазин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил} ацетонитрил



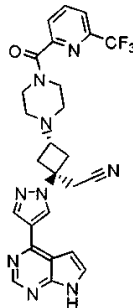
К раствору {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,035 г, 0,071 ммоль, полученного так, как в примере 1b, Этап 1) и триэтиламина (0,030 мл, 0,21 ммоль) в метиленхлориде (1 мл) добавили 1-пирролидинкарбонилхлорид (0,010 мл, 0,092 ммоль, Aldrich). После перемешивания в течение ночи растворитель удалили *in vacuo*. Остаток перемешивали со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 2 ч, затем растворители снова выпарили, а остаток перемешивали с 0,2 мл этилендиамина в метаноле до завершения снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, содержащим 0,15% NH_4OH). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (0,007 г, 20%). ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 12,11 (шир. с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,38-3,10 (м, 8H), 3,06-2,93 (м, 2H), 2,78 (тт, 1H), 2,44-2,23 (м, 6H), 1,79-1,67 (м, 4H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 460,0.

Пример 20a. {цис-1-[4-(7Н-Пирроло[2,3-*d*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-(4-{[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)циклобутил}ацетонитрил



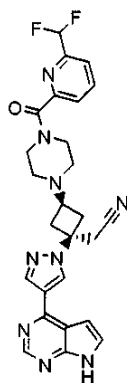
Следовали способу примера 11a, этап 6, используя 6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (0,014 г, 0,076 ммоль, Matrix) и {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,025 г, 0,051 ммоль, полученный так, как в примере 1a, этап 9), для получения продукта в виде свободного основания (0,007 г, 20%). ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО) : δ 12,11 (шир. с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,24 (т, 1H), 8,01 (дд, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 3,72-3,62 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,40-3,28 (м, 2H), 2,96 (тт, 1H), 2,70-2,55 (м, 4H), 2,47-2,39 (м, 2H), 2,36-2,25 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, d_6 -ДМСО) : δ -66,96 (с, 3F); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 536,2.

Пример 20b. {транс-1-[4-(7Н-Пирроло[2,3-*d*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-(4-{[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)циклобутил}ацетонитрил

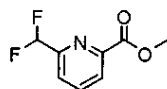


Следовали способу примера 11a, используя 6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (0,012 г, 0,061 ммоль, Matrix) и {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,020 г, 0,040 ммоль, полученный так, как в примере 1b, этап 1), для получения продукта в виде свободного основания (0,006 г, 30%). ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО) : δ 12,13 (шир. с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,24 (т, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 3,76-3,65 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 3,42-3,36 (м, 2H), 3,07-2,94 (м, 2H), 2,84 (тт, 1H), 2,47-2,24 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, d_6 -ДМСО) : δ -66,95 (с, 3F); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 535,9.

Пример 21а. {цис-3-(4-{{6-(Дифторметил)пиридин-2-ил}карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил

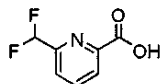


Этап 1. Метил 6-(дифторметил)пиридин-2-карбоксилат



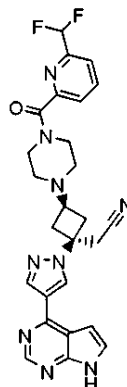
К раствору метил 6-формилпиридин-2-карбоксилата (1,00 г, 6,06 ммоль) (ChemBridge Building Blocks) в метиленхлориде (35 мл), содержащему небольшое количество этанола (0,1 мл) при 0°C добавили Deохо-Fluor (4,46 мл, 24,2 ммоль, Aldrich). Через 3 ч реакцию смесь охладили на ледяной бане и погасили добавлением воды. Продукт экстрагировали тремя порциями ДХМ.

Объединенные экстракты промыли водой, высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали для получения продукта, который использовали без дополнительной очистки (1,1 г, 100%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) : δ 8,27-8,22 (м, 1H), 8,02 (т, 1H), 7,85 (дд, 1H), 6,75 (т, 1H), 4,03 (с, 3H); ЖХМС (M+H) $^+$: 187,9. Этап 2. 6-(дифторметил) пиридин-2-карбоновая кислота



К раствору метил 6-(дифторметил)пиридин-2-карбоксилата (0,58 г, 3,1 ммоль, из Этапа 1) в воде (22 мл) и тетрагидрофуране (20 мл, 250 ммоль) добавили гидроксид лития, моногидрат (0,65 г, 15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Щелочную смесь экстрагировали эфиром, который отбросили. Затем смесь подкислили добавлением 1н. HCl и уменьшили объем растворителя in vacuo. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, содержащим 0,1% ТФК). Элюент, содержащий заданную массу, выпарили ротационным испарением для получения твердого продукта (0,35 г, 65%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,27 (дд, 1H), 8,17 (дд, 1H), 7,92 (дд, 1H), 6,78 (т, 1H); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ -117,52 (д, 2F); ЖХМС (M+H) $^+$: 173,9.

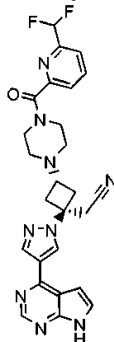
Этап 3. (цис-3-(4-{{6-(Дифторметил)пиридин-2-ил}карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Следовали способу примера 11а (этап 6), используя 6-(дифторметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (0,016 г, 0,091 ммоль, из этапа 2) и {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,030 г, 0,061 ммоль, полученный так, как в примере 1а, этап 9), за исключением того, что при выделении продукта после связывания, пропустили промывание разбавленной HCl. В результате очистки получили продукт в виде свободного основания (0,01 г, 30%). ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) : δ 8,66 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,11 (дд, 1H), 7,76 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,73 (т, 1H), 3,86-3,77 (м, 2H), 3,60-3,49 (м, 2H), 3,34 (с, 2H), 3,01 (тт, 1H), 2,89-2,76 (м, 2H), 2,76-2,65 (м, 2H), 2,61-2,52 (м, 2H), 2,51-2,42 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282

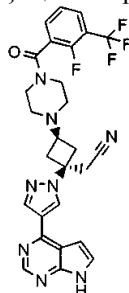
МГц, CD₃OD) : δ -118,19 (д, 2F); ЖХМС (М+Н)⁺: 517,9.

Пример 21b. {транс-3-(4-{[6-(Дифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



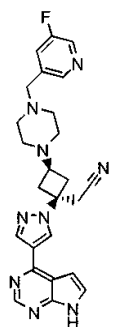
Следовали способу примера 11a (этап 6), используя 6-(дифторметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (0,016 г, 0,091 ммоль, пример 21a, этап 2) и {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,030 г, 0,061 ммоль, полученный так, как в примере 1b, этап 1), за исключением того, что при выделении продукта после связывания, пропустили промывание разбавленной HCl. В результате очистки получили продукт в виде свободного основания (0,01 г, 30%). ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) : δ 12,11 (шир. с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,13 (дд, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,98 (т, 1H), 3,73-3,66 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 3,41-3,37 (м, 2H), 3,05-2,96 (м, 2H), 2,84 (тт, 1H), 2,46-2,27 (м, 6H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, d₆-ДМСО) : δ -116,20 (д, 2F); ЖХМС (М+Н)⁺: 517,8.

Пример 22. {цис-3-{4-[2-Фтор-3-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Следовали способу примера 8b, используя {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (25 мг, 0,051 ммоль, из примера 1a, этап 9) и 2-фтор-3-(трифторметил)бензоилхлорид (23 мг, 0,101 ммоль). В результате очистки получили продукт в виде свободного основания (15 мг, 54%). ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 12,10 (шир. с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,88 (ддд, 1H), 7,77 (ддд, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,50 (дд, 1H), 7,06 (д, 1H), 3,67 (шир., 2H), 3,47 (с, 2H), 3,26-3,19 (м, 2H), 2,96 (тт, 1H), 2,69-2,54 (м, 4H), 2,40 (шир. с, 2H), 2,29 (шир. с, 2H); ЖХМС (М+Н)⁺: 553,3.

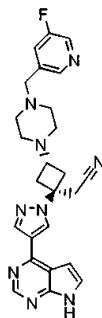
Пример 23a. {цис-3-{4-[(5-Фторпиридин-3-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



{цис-3-Пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,030 г, 0,061 ммоль, полученный так, как в Примере 1a, Этап 9) и 5-фторникотинальдегид (0,011 г, 0,085 ммоль) смешали в метиленхлориде (1 мл) и через 10 мин добавили триацетоксиборгидрид натрия (0,0516 г, 0,244 ммоль). Реакцию продолжали в течение ночи. Реакционную смесь разделили между водой и этилацетатом. Водную часть еще два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промыли водой, затем насыщенным соевым раствором,

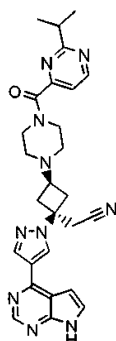
высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. С неочищенного продукта сняли защиту, сначала перемешивая остаток в смеси 1:1 ТФК:ДХМ (4 мл) в течение 2 ч, затем удалив растворители *in vacuo*, а затем перемешивая с 0,2 мл этилендиамина в 2 мл метанола в течение ночи. Раствор отфильтровали, а продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, содержащим 0,15% NH_4OH). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (0,01 г, 30%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,13 (шир. с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,35 (дд, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,43 (ддд, 1H), 7,37 (дд, 1H), 6,76 (дд, 1H), 3,54 (с, 2H), 3,13 (с, 2H), 2,89 (тт, 1H), 2,84-2,76 (м, 2H), 2,75-2,67 (м, 2H), 2,64-2,27 (шир., 8H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО): δ -128,43 (дд, 1F); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 472,5.

Пример 23b. {транс-3-[4-(5-Фторпиридин-3-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



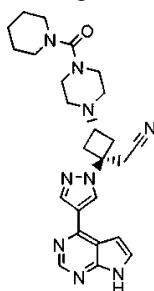
Следовали способу примера 23а, используя {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2, 3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,030 г, 0,061 ммоль, полученный так, как в примере 1b, этап 1) и 5-фторникотинальдегид (0,011 г, 0,085 ммоль). В результате очистки по такому же способу получили продукт в виде свободного основания (0,01 г, 30%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,02 (шир. с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,36 (дд, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,44 (ддд, 1H), 7,40 (дд, 1H), 6,81 (дд, 1H), 3,56 (с, 2H), 3,22 (с, 2H), 3,05-2,96 (м, 2H), 2,92 (тт, 1H), 2,68-2,22 (м, 10H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО): δ -128,41 (дд, 1F); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 472,5.

Пример 24а. {цис-3-[4-[(2-Изопропилпиримидин-4-ил)карбонил]пиперазин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



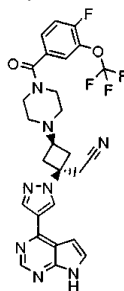
Следовали способу этапа 3 примера 21а, используя 2-изопропилпиримидин-4-карбоновую кислоту (0,013 г, 0,076 ммоль, ChemBridge) и {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,025 г, 0,051 ммоль, полученный по способу примера 1а), для получения продукта в виде свободного основания (0,010 г, 38%). ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 12,13 (шир. с, 1H), 8,88 (д, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 3,69-3,60 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,38-3,32 (м, 2H), 3,15 (септ, 1H), 2,96 (тт, 1H), 2,69-2,54 (м, 4H), 2,45-2,38 (м, 2H), 2,37-2,29 (м, 2H), 1,27 (д, 6H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 511,4.

Пример 25. {транс-3-[4-(Пиперидин-1-илкарбонил)пиперазин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



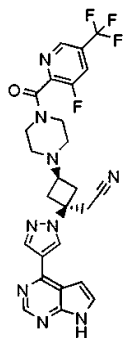
Пиперидин (0,020 мл, 0,203 ммоль, Aldrich) растворили в метиленхлориде (0,18 мл) и ацетонитриле (0,5 мл) и ввели 1,89 М фосген в толуоле (0,161 мл, 0,304 ммоль), а затем диизопропилэтиламин (0,177 мл, 1,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и удалили растворитель и избыток фосгена *in vacuo*. Снова добавили N,N-диизопропилэтиламин (0,100 мл, 0,574 ммоль), а затем ацетонитрил (0,5 мл). К этому раствору добавили {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,050 г, 0,10 ммоль, полученный так, как в примере 1b, этап 1) в ацетонитриле (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, а затем растворитель и избыток реагентов удалили выпариванием. С неочищенного продукта сняли защиту, перемешивая со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 2 ч, потом выпарили, а затем перемешивали с избытком этилендиамина в метаноле до полного снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом H₂O/MeCN, содержащим 0,15% NH₄OH). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (0,02 г, 40%). ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) : δ 12,12 (шир. с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,17-3,05 (м, 8H), 3,04-2,94 (м, 2H), 2,79 (тт, 1H), 2,41-2,24 (м, 6H), 1,57-1,39 (м, 6H); ЖХМС (M+H)⁺: 474,1.

Пример 26. {цис-3-[4-[4-Фтор-3-(трифторметокси)бензоил]пиперазин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил

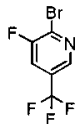


К смеси 4-фтор-3-(трифторметокси)бензойной кислоты (17,0 мг, 0,0761 ммоль, JRD Fluorochem), N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)уруния гексафторфосфата (23,2 мг, 0,0609 ммоль) и триэтиламина (42,4 мкл, 0,304 ммоль) в тетрагидрофуране (0,50 мл), которую предварительно перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, добавили {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (25 мг, 0,051 ммоль, полученный так, как в примере 1a). Смесь перемешивали в течение одного ч и разбавили этилацетатом и водой. Смесь встряхнули и разделили слои. Органический слой промыли водой, 0,1 н NaOH и насыщенным раствором NaCl, высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. Остаток растворили в смеси 1:1 ДХМ:ТФК и перемешивали в течение 1 ч. Растворители удалили *in vacuo*, а остаток растворили в 1 мл метанола и 0,2 мл этилендиамина. Этот раствор перемешивали в течение одного ч. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом H₂O/MeCN, содержащим 0,15% NH₄OH). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (0,012 г, 42%). ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) : δ 8,70 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,64 (ддд, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,59 (дд, 1H), 7,51 (ддд, 1H), 7,05 (д, 1H), 3,61 (шир., 2H), 3,47 (с, 2H), 2,95 (тт, 1H), 2,70-2,54 (м, 4H), 2,42-2,22 (м, 4H); ЖХМС (M+H)⁺: 569,3.

Пример 27. {цис-3-(4-{[3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил

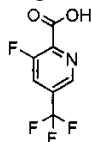


Этап 1. 2-бром-3-фтор-5-(трифторметил)пиридин



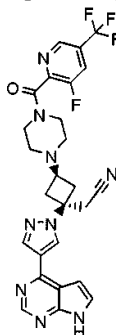
Смесь 3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ола (1,0 г, 5,5 ммоль, Matrix) и трибромида фосфора (1,6 г, 5,5 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2,9 мл, 38 ммоль) нагревали до 130°C в течение 70 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь вылили в смесь льда и раствора бикарбоната натрия (конечный pH 8). Продукт экстрагировали диэтиловым эфиром. Экстракт промыли водой (дважды), затем насыщенным соевым раствором, высушили и удалили растворитель *in vacuo*. В результате флэш-хроматографии, элюируя градиентом 0-10% этилацетата в гексанах, получили продукт в виде бесцветного маслянистого вещества (0,59 г, 44%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) : δ 8,53-8,50 (м, 1H), 7,66 (дд, 1H).

Этап 2. 3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота



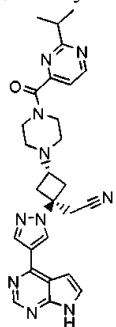
2,5 М н-Бутиллитий в гексане (1,1 мл, 2,7 ммоль) добавили к толуолу (3,0 мл, 29 ммоль) при -75°C. Добавили раствор 2-бром-3-фтор-5-(трифторметил)пиридина (0,59 г, 2,4 ммоль, из этапа 1) в толуоле (0,50 мл). Через один час при -75°C через раствор продували газообразный CO_2 (полученный испарением сухого льда в отдельной колбе и направляемый в реакционную колбу, под поверхность раздела, через канюлю) при -75°C в течение 15 мин и продолжали по мере нагревания реакционной смеси до комнатной температуры. Растворитель выпарили. Остаток смешали с 4 мл воды, и эту водную смесь промыли эфиром (2×2 мл), а эти экстракты отбросили. Водную часть затем подкислили до pH 1 добавлением концентрированной HCl. Полученный светло-желтый осадок собрали фильтрацией (0,30 г, 59%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) : δ 8,78 (с, 1H), 7,93 (д, 1H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}^+$): 210,1.

Этап 3. {цис-3-(4-{[3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (16 мг, 0,076 ммоль) и {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (25 мг, 0,051 ммоль, полученный так, как описано в примере 1а) связали, сняли защиту и очистили в соответствии со способом примера 26 для получения продукта в виде свободного основания (13 мг, 46%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{d}_6\text{-DMF}$) : δ 12,06 (шир. с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,51 (дд, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 3,74-3,63 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,28-3,19 (м, 2H), 2,97 (тт, 1H), 2,70-2,54 (м, 4H), 2,46-2,35 (м, 2H), 2,33-2,21 (м, 2H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}^+$): 554,2.

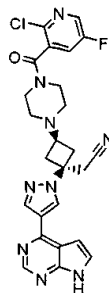
Пример 24b. {транс-3-{4-[(2-Изопропилпиримидин-4-ил)карбонил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Следовали способу этапа 3 примера 21а, используя 2-изопропилпиримидин-4-карбоновую кислоту (0,010 г, 0,061 ммоль, ChemBridge) и {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,020 г, 0,040 ммоль, полученный по способу примера 1b, этап 1), для получения продукта в виде свободного основания (0,008 г, 40%). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{d}_6\text{-DMF}$) : δ 12,13 (шир. с, 1H), 8,88 (д, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 3,72-3,64 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 3,41-3,35 (м, 2H),

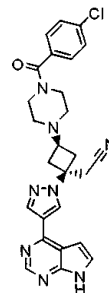
3,15 (септ, 1H), 3,07-2,96 (м, 2H), 2,84 (тт, 1H), 2,46-2,29 (м, 6H); ЖХМС (M+H)⁺: 511,4.

Пример 9а. {цис-3-{4-[(2-Хлор-5-фторпиридин-3-ил)карбонил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



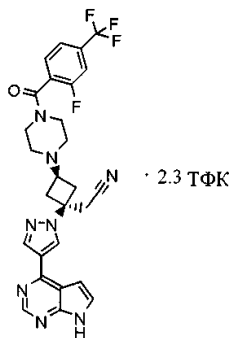
Смесь 2-хлор-5-фторникотиновой кислоты (0,027 г, 0,15 ммоль, Matrix), триэтиламина (0,041 г, 0,40 ммоль) и N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфата (0,046 г, 0,12 ммоль, Aldrich) в тетрагидрофуране (0,6 мл) перемешивали в течение 10 мин, затем добавили {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,050 г, 0,10 ммоль, полученный так, как в примере 1а) в тетрагидрофуране (0,6 мл). Растворитель удалили in vacuo, остаток перемешивали в растворе 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1 ч, выпарили, а затем перемешивали с 0,2 мл этилендиамина в метаноле до завершения снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом H₂O/MeCN, содержащим 0,15% NH₄OH). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (22 мг, 42%). ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 12,12 (шир. с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,04 (дд, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,06 (д, 1H), 3,77-3,52 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,25-3,15 (м, 2H), 2,96 (тт, 1H), 2,75-2,56 (м, 4H), 2,48-2,21 (м, 4H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, d₆-ДМСО): δ -128,61 (д, 1H); ЖХМС (M+H)⁺: 520,1/522,1.

Пример 28. {цис-3-{4-[4-Хлорбензоил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Следовали способу примера 8b, используя {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (25 мг, 0,051 ммоль, из примера 1а, этап 9) и хлорид 4-хлорбензойной кислоты (17,8 мг, 0,101 ммоль), для получения продукта в виде свободного основания (15 мг, 59%). ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 12,13 (шир. с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,53-7,47 (м, 2H), 7,45-7,39 (м, 2H), 7,06 (д, 1H), 3,61 (шир., 2H), 3,47 (с, 2H), 3,36-3,23 (шир., 2H), 2,95 (тт, 1H), 2,70-2,53 (м, 4H), 2,45-2,20 (м, 4H); ЖХМС (M+H)⁺: 501,2/503,2.

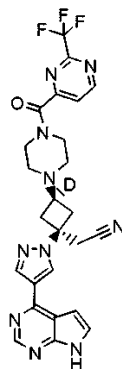
Пример 29. {цис-3-{4-[2-Фтор-4-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил 2,3 × (трифторацетатная) соль



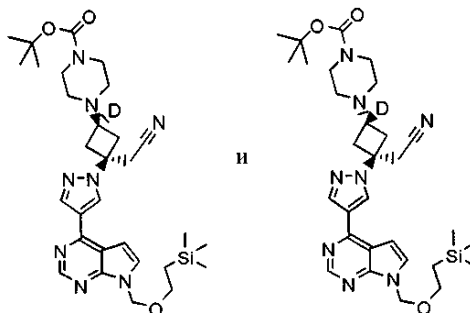
К раствору {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,033 г, 0,067 ммоль, полученного так, как в примере 1а) и триэтиламина (0,0373 мл, 0,268 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) добавили 2-фтор-4-

(трифторметил)бензоилхлорид (0,018 г, 0,080 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разделили между 1н. NaOH и этилацетатом. Органический слой высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. С неочищенного продукта сняли защиту перемешиванием с раствором 1:1 ДХМ: ТФК в течение 1 ч, затем выпарили и перемешивали с избытком этилендиамина в метаноле до полного снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, содержащим 0,1% ТФК). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде $2,3 \times$ соли ТФК. ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) : δ 12,35 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,72-7,65 (м, 2H), 7,64 (дд, 1H), 7,07 (дд, 1H), 3,91-2,73 (шир. м, 15H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d_6 -ДМСО) : δ -61,77 (с, 3F), -74,60 (с, 6,9 F), -113,98 (шир. с, 1F); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 553,2.

Пример 30. [цис-1-[4-(7Н-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-(4-{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил} пиперазин-1-ил)циклобутил]ацетонитрил-d1



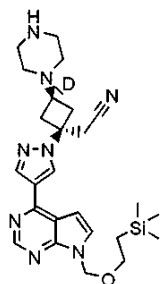
Этап 1. трет-Бутил 4-{цис-3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперазин-1-карбоксилат-d1 и трет-бутил 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперазин-1-карбоксилат-d1



Натрия циано(тригидридо)борат(1-)-d3 (0,02 г, 0,2 ммоль, Aldrich) и дихлорид цинка (0,02 г, 0,1 ммоль) предварительно смешали в небольшом количестве метанола и перемешивали в течение 2 ч. {3-оксо-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,100 г, 0,237 ммоль, пример 1а, этап 7) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат (0,0882 г, 0,473 ммоль) смешали в метаноле (4 мл, 100 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин для растворения. Затем добавили смесь натрия циано(тригидридо)бората(1-)-d3 и дихлорида цинка. Реакцию продолжали в течение 4 ч. Метанол удалили in vacuo. Остаток восстановили в этилацетате, и промыли этот раствор насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водный щелочной раствор экстрагировали дополнительными пятью порциями этилацетата, которые объединили с исходным органическим слоем. Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Цис и транс изомеры разделили хиральной ВЭЖХ (Chiralcel OJ=H, 20x250 мм, упаковка 5 мкм, 30% EtOH/70% гексанов при скорости потока 12 мл/мин). Пик 1, цис-: время удерживания 10,58 мин, 55 мг (39%). Пик 2, транс-: время удерживания 14,95 мин, 51 мг (36%).

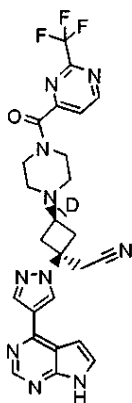
^1H ЯМР пик 1, цис, (300 МГц, CDCl_3): δ 8,83 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,39 (д, 1H), 6,79 (д, 1H), 5,66 (с, 2H), 3,53 (дд, 2H), 3,45-3,38 (м, 4H), 3,12 (с, 2H), 2,78 (д, 2H), 2,67 (д, 2H), 2,35-2,26 (м, 4H), 1,45 (с, 9H), 0,91 (дд, 2H), -0,07 (с, 9H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 594,1. ^1H ЯМР пик 2, транс, (300 МГц, CDCl_3): δ 8,84 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 6,81 (д, 1H), 5,67 (с, 2H), 3,54 (дд, 2H), 3,50-3,43 (м, 4H), 3,21 (с, 2H), 3,02 (д, 2H), 2,51 (д, 2H), 2,40-2,31 (м, 4H), 1,45 (с, 9H), 0,91 (дд, 2H), -0,07 (с, 9H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 594,0.

Этап 2. {цис-3-Пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил-d1



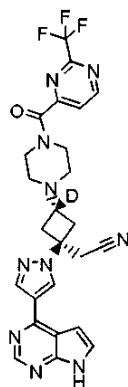
К раствору трет-бутил 4-{дис-3-(цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперазин-1-карбоксилата-*d*1 (0,083 г, 0,14 ммоль, пик 1, полученный по способу этапа 1) в 1,4-диоксане (5 мл) добавили 4,0 М хлороводород в воде (0,7 мл, 3 ммоль) и перемешивали реакционную смесь для снятия защиты в течение двух ночей. Затем реакционную смесь вылили в достаточно насыщенный раствор бикарбоната натрия, чтобы подщелочить смесь, и экстрагировали ее этилацетатом три раза. Объединенные экстракты промыли насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали для получения продукта, который использовали без дополнительной очистки (0,07 г, 100%). ЖХМС (М+Н)⁺: 494,0.

Этап 3 примера 30. [дис-1-[4-(7Н-Пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-(4-{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)циклобутил]ацетонитрил-*d*1

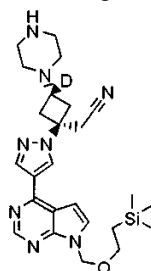


Смесь 2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (0,049 г, 0,25 ммоль, полученной гидролизом эфира, приобретенного у компании Apollo, как описано в WO2006/067445), N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфата (0,085 г, 0,22 ммоль, Aldrich) и триэтиламина (0,10 мл, 0,75 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) предварительно перемешивали в течение 5 мин, затем добавили {дис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил-*d*1 (0,07 г, 0,15 ммоль, из этапа 2) в тетрагидрофуране (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. ТГФ удалили *in vacuo*, а остаток разделили между насыщенным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Слои разделили, а водную часть экстрагировали двумя дополнительными порциями этилацетата. Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. Для очистки SEM-защищенного промежуточного соединения использовали флэш-хроматографию, элюируя градиентом 0-10% MeOH в ДХМ. Этот продукт перемешивали с трифторуксусной кислотой (2 мл) в метилхлориде (2 мл) в течение 2 ч. Растворители удалили *in vacuo*. Остаток восстановили в метаноле (4 мл) и добавили этилендиамин (0,2 мл, 3 ммоль). Второй этап снятия защиты продолжали в течение ночи. Из реакционной смеси выделили продукт, разделив ее между водой и этилацетатом, а водную часть экстрагировали этилацетатом, в общем, три раза. Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом H₂O/MeCN, содержащим 0,15% NH₄OH). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (0,010 г, 12%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 9,13 (д, 1H), 8,66 (с, 1H), 3,63 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 3,82 (дд, 2H), 3,53 (дд, 2H), 3,34 (с, 2H), 2,81 (дд, 2H), 2,69 (дд, 2H), 2,57 (дд, 2H), 2,49 (дд, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CD₃OD): δ -72,46 (с, 3F); ЖХМС (М+Н)⁺: 537,8.

Пример 31. [транс-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-(4-{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)циклобутил]ацетонитрил-*d*1

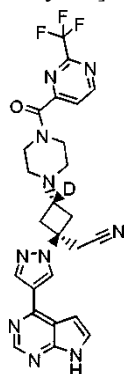


Этап 1. {транс-3-Пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил-d1



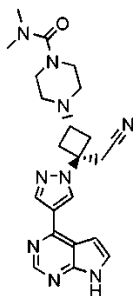
Следовали способу примера 30, этап 2, используя пик 2, полученный в примере 30, этап 1: трет-бутил 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперазин-1-карбоксилат-d1 (0,076 г, 0,13 ммоль), для получения транс-продукта, который использовали без дополнительной очистки (47 мг, 74%). ЖХМС (M+H)⁺: 494,0.

Этап 2. [транс-1-[4-(7Н-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-(4-{2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}карбонил)пиперазин-1-ил]циклобутил]ацетонитрил-d1



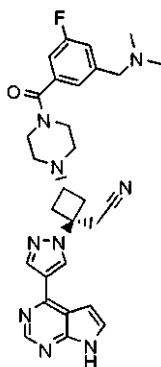
Продукт этапа 1, {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил-d1 (0,047 г, 0,095 ммоль), связали с 2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновой кислотой (0,046 г, 0,24 ммоль, полученной гидролизом эфира, приобретенного у компании Apollo, как описано в WO2006/067445) по способу Примера 30, Этап 3 (10 мг, 20%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) : δ 9,13 (д, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,51 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 3,94-3,79 (м, 2H), 3,64-3,50 (м, 2H), 3,34 (с, 2H), 3,07 (д, 2H), 2,64-2,43 (м, 6H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CD₃OD) : δ -72,45 (с, 3F); ЖХМС (M+H)⁺: 537,8.

Пример 32. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксамид

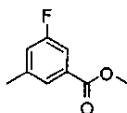


{транс-3-Пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,030 г, 0,061 ммоль, из примера 1b, этап 1) растворили в ацетонитриле (1 мл) и метиленхлориде (0,5 мл). Добавили *N,N*-диизопропилэтиламин (0,10 мл, 0,57 ммоль), а затем *N,N*-диметилкарбамоилхлорид (25 мкл, 0,27 ммоль, Aldrich). После продолжения реакции в течение 1,5 ч растворитель удалили *in vacuo*. Неочищенный продукт перемешивали со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 2 ч, затем выпарили и перемешивали с избытком этилендиамина (0,2 мл) в метаноле до завершения снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, содержащим 0,15% NH_4OH). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (0,012 г, 45%). ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 12,10 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,16-3,07 (м, 4H), 3,05-2,94 (м, 2H), 2,78 (тт, 1H), 2,71 (с, 6H), 2,40-2,24 [м, 6H]; ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 434,2.

Пример 33. {транс-3-(4-{3-[(Диметиламино)метил]-5-фторбензоил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил

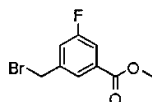


Этап 1. Метил 3-фтор-5-метилбензоат



К раствору 3-фтор-5-метилбензойной кислоты (1,50 г, 9,73 ммоль, Oakwood) в ацетоне (40 мл) добавили карбонат калия (1,34 г, 9,73 ммоль), а затем метилйодид (0,73 мл, 12 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 1 ч, нагревание прекратили и перемешивали в течение ночи, затем нагревание возобновили при той же температуре еще на 2 ч. Добавили дополнительное количество метилйодида (0,5 мл, 8 ммоль) и продолжали нагревание в течение 6 ч. Твердые вещества удалили фильтрацией, а ацетон удалили *in vacuo*. Остаток разделили между 1н. NaOH и этилацетатом. Водную часть экстрагировали дополнительными двумя порциями этилацетата. Объединенные экстракты промыли насыщенным солевым раствором, затем высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. Продукт, полученный таким образом, использовали без дополнительной очистки (1,64 г, 100%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,66-7,63 (м, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,10-7,04 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,40 (с, 3H).

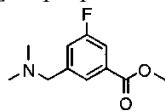
Этап 2. Метил 3-(бромметил)-5-фторбензоат



К раствору метил 3-фтор-5-метилбензоата (1,64 г, 9,75 ммоль, из этапа 1) и *N*-бромсукцинимид (2,05 г, 11,5 ммоль) в четыреххлористом углероде (20 мл) добавили перекись бензоила (0,1 г, 0,6 ммоль) и нагревали смесь с дефлегматором в течение четырех ч. Затем реакционную смесь охладил до комнатной температуры, отфильтровали и разбавили ДХМ. Раствор последовательно промыли тиосульфатом натрия, 1н. NaOH, водой и насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. В результате флэш-хроматографии, элюируя градиентом 0-20% этилацетата в

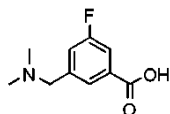
гексанах, получили частично очищенный продукт. Самые чистые фракции использовали для замещения амином на этапе 3, ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) : δ 7,87-7,85 (м, 1H), 7,68-7,62 (м, 1H), 7,31 (ддд, 1H), 4,47 (с, 2H), 3,93 (с, 3H).

Этап 3. Метил 3-[(диметиламино)метил]-5-фторбензоат



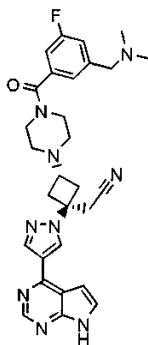
К раствору 2,0 М диметиламина в ТГФ (3,24 мл, 6,48 ммоль) добавили метиленхлорид (2 мл) и метил 3-(бромметил)-5-фторбензоат (0,200 г, 0,810 ммоль, из этапа 2). Реакционную смесь нагревали в закрытой реакционной колбе на масляной бане, поддерживая температуру 60°C в течение 2 ч. Растворитель и избыток реагента удалили *in vacuo*, а остаток подвергли флэш-хроматографии, элюируя градиентом 0-20% MeOH в ДХМ, содержащем некоторое количество NH_4OH (50 мг, 2,9%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) : δ 7,80-7,77 (м, 1H), 7,62 (ддд, 1H), 7,29 (ддд, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,53 (с, 2H), 2,29 (с, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) : δ -113,10 (т, 1F); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}^+$): 212,1.

Этап 4. 3-[(Диметиламино)метил]-5-фторбензойная кислота



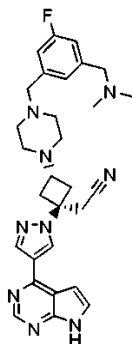
Метил 3-[(диметиламино)метил]-5-фторбензоат (0,040 г, 0,19 ммоль, из этапа 3) растворили в тетрагидрофуране (3 мл) и добавили лития гидроксид моногидрат (0,0954 г, 2,27 ммоль), растворенный в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Неочищенную реакционную смесь очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, содержащим 0,15% NH_4OH). Элюент, содержащий заданную массу, выпарили при помощи ротационного испарения для получения продукта (22 мг, 59%), который напрямую использовали на этапе 5, ЖХМС ($\text{M}+\text{H}^+$): 198,1.

Этап 5. {транс-3-(4-{3-[(Диметиламино)метил]-5-фторбензоил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил

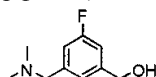


К смеси 3-[(диметиламино)метил]-5-фторбензойной кислоты (0,018 г, 0,091 ммоль, из этапа 4) в N,N-диметилформамиде (1,5 мл, 19 ммоль) и триэтилаmine (0,06 мл, 0,4 ммоль) добавили N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (0,028 г, 0,073 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин добавили {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,030 г, 0,061 ммоль, из примера 1b, этап 1) в тетрагидрофуране (1,5 мл, 18 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч. Добавили насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали продукт тремя порциями этилацетата. Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. Остаток перемешивали со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1 ч, выпарили, а затем перемешивали с 0,2 мл этилендиамина в метаноле до завершения снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, содержащим 0,15% NH_4OH). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (15 мг, 45%). ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) : δ 8,69 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,22-7,19 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,09 (ддд, 1H), 6,96 (д, 1H), 3,87-3,72 (шир. с, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,52-3,43 (шир. с, 2H), 3,33 (с, 2H), 3,10-3,03 (м, 2H), 2,95 (тт, 1H), 2,55-2,34 (м, 6H), 2,24 (с, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, d_6 -DMCO) : δ -113,45 (дд, 1F); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}^+$): 542,3.

Пример 34. {транс-3-(4-{3-[(Диметиламино)метил]-5-фторбензил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



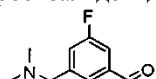
Этап 1. {3-[(диметиламино)метил]-5-фторфенил}метанол



К раствору метил 3-[(диметиламино)метил]-5-фторбензоата (0,14 г, 0,66 ммоль, пример 33, этап 3) в эфире (4 мл) при 0°C на ледяной бане по каплям добавили 1,0 М тетрагидроалюминат лития в ТГФ (1,32 мл, 1,32 ммоль). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь повторно охладили на ледяной бане и добавили метанол, а затем 1н. NaOH, чтобы погасить реакцию.

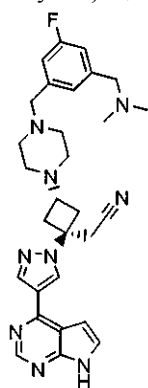
Продукт экстрагировали из реакционной смеси тремя порциями этилацетата. Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали для получения продукта, который использовали без дополнительной очистки (0,100 г, 82%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 7,13-6,94 (м, 3H), 4,59 (с, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,24 (с, 6H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CD₃OD): δ -116,41 (т, 1F); ЖХМС (M+H)⁺: 184,0.

Этап 2. 3-[(Диметиламино)метил]-5-фторбензальдегид



К раствору {3-[(диметиламино)метил]-5-фторфенил}метанола (0,100 г, 0,546 ммоль, из этапа 1) в хлороформе (3 мл) добавили оксид марганца (IV) (0,145 г, 1,42 ммоль) и нагревали смесь на масляной бане, поддерживая температуру 80°C в течение 7 ч. Реакционную смесь отфильтровали, обильно промыли CHCl₃ и удалили растворитель из фильтрата in vacuo. Продукт реакции, содержащий примерно 50% альдегида и 50% непрореагировавшего спирта, использовали без дополнительной очистки на этапе 3. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9,99 (д, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,67 (ддд, 1H), 7,52 (ддд, 1H), 4,28 (с, 2H), 2,84 (с, 6H); ЖХМС (M+H)⁺: 182,0.

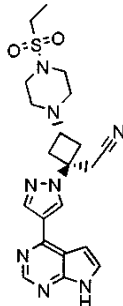
Этап 3. {транс-3-(4-{3-[(Диметиламино)метил]-5-фторбензил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Раствор {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,030 г, 0,061 ммоль, пример 1b, этап 1) и 3-[(диметиламино)метил]-5-фторбензальдегида (0,022 г, 0,12 ммоль, из этапа 2) в метиленхлориде (1 мл, 20 ммоль) обработали триацетоксиборгидридом натрия (0,0645 г, 0,304 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Растворитель удалили in vacuo. SEM-защищенное промежуточное соединение восстановили в метаноле и очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом H₂O/MeCN, содержащим 0,15% NH₄OH). Элюент, содержащий заданную массу, подвергли ротационному испарению для удаления растворителя. Чтобы снять защиту, продукт перемешивали со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1 ч, выпарили, а затем перемешивали с 0,2 мл этилендиамина в метаноле в течение 30 мин. Продукт со снятой защитой очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом H₂O/MeCN, содержащим 0,15%

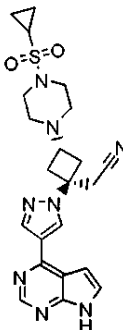
NH_4OH). Элюент, содержащий заданную массу, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (8 мг, 20%). ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) : δ 8,69 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,02 (ддд, 1H), 6,98 (ддд, 1H), 6,96 (д, 1H), 3,55 (с, 2H), 3,46 (с, 2H), 3,31 (с, 2H), 3,08-3,01 (м, 2H), 2,93 (тт, 1H), 2,61-2,40 (м, 10H), 2,23 (с, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$) : δ -115,07 (т, 1F); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 528,3.

Пример 35. {транс-3-[4-(Этилсульфонил)пиперазин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



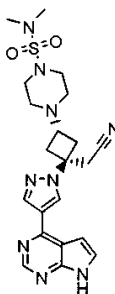
{транс-3-Пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (30,0 мг, 0,061 ммоль, полученный так, как в Примере 1b, Этап 1) растворили в метиленхлориде (0,50 мл), затем добавили триэтиламин (17 мкл, 0,12 ммоль) и этансульфонилхлорид (7,5 мкл, 0,079 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали смесь. Остаток перемешивали в смеси 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1 ч, затем концентрировали, растворили в 1 мл метанола и добавили 0,2 мл этилендиамина. В результате очистки препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, содержащим 0,15% NH_4OH) с последующей лиофилизацией получили продукт в виде свободного основания (15 мг, 54%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$) : δ 12,10 (шир. с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,23-3,16 (м, 4H), 3,06 (кв., 2H), 3,06-2,96 (м, 2H), 2,84 (тт, 1H), 2,43-2,29 (м, 6H), 1,21 (т, 3H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 455,3.

Пример 36. {транс-3-[4-(Циклопропилсульфонил)пиперазин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Соединение получили так, как в примере 35, используя циклопропансульфонилхлорид (8,1 мкл, 0,079 ммоль). (10,2 мг, 36%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$) : δ 12,12 (шир. с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,26-3,16 (м, 4H), 3,06-2,97 (м, 2H), 2,84 (тт, 1H), 2,61 (тт, 1H), 2,44-2,30 (м, 6H), 1,03-0,88 (м, 4H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 467,1.

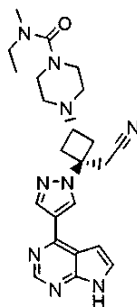
Пример 37. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}-N,N-диметилпиперазин-1-сульфонамид



Соединение получили так, как в Примере 35, используя диметилсульфамидхлорид (8,5 мкл, 0,079 ммоль). (13 мг, 45%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{d}_6\text{-DMCO}$) : δ 12,12 (шир. с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,21-3,15 (м, 4H), 3,05-2,96 (м, 2H), 2,83 (тт, 1H), 2,76 (с,

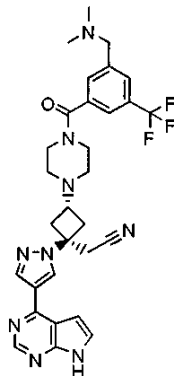
6H), 2,40-2,29 (м, 6H); ЖХМС (M+H)⁺: 470,0.

Пример 38. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-этил-N-метилпиперазин-1-карбоксамид



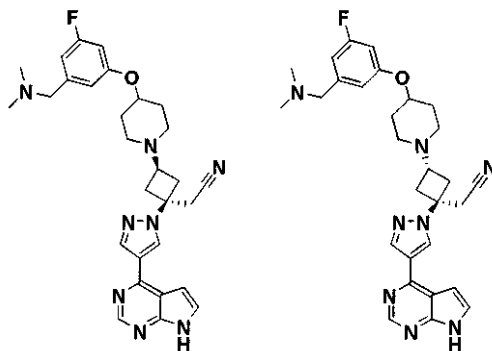
{транс-3-Пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,030 г, 0,061 ммоль, полученный так, как в примере 1b, этап 1) растворили в метиленхлориде (0,50 мл) и добавили триэтиламин (0,0339 мл, 0,244 ммоль) и хлорид этил(метил)карбаминовой кислоты (14,8 мг, 0,122 ммоль, Toronto Research Chemicals). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и удалили растворитель *in vacuo*. Остаток перемешивали со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1 ч, затем выпарили и перемешивали с 0,2 мл этилендиамина в метаноле до полного снятия защиты. В результате очистки препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH), с последующей лиофилизацией получили продукт в виде свободного основания (15,4 мг, 56%). ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO): δ 12,08 (шир. с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,14-3,05 (м, 6H), 3,04-2,95 (м, 2H), 2,78 (тт, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,40-2,25 (м, 6H), 1,03 (т, 3H); ЖХМС (M+H)⁺: 448,2.

Пример 39. {транс-3-{4-[3-[(Диметиламино)метил]-5-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Лития 3-[(диметиламино)метил]-5-(трифторметил)бензоат (23,1 мг, 0,0913 ммоль, US 2010/197924) растворили в тетрагидрофуране (0,67 мл), добавили триэтиламин (33,9 мкл, 0,244 ммоль) и N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)уриония гексафторфосфат (32,4 мг, 0,0852 ммоль) и, после перемешивания в течение 15 мин добавили {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (30,0 мг, 0,0609 ммоль, полученный так, как в Примере 1b, Этап 1). Реакция продолжалась в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавили этилацетатом и водой, встряхнули и разделили слои. Органический слой промыли водой, 0,1н. NaOH и насыщенным раствором NaCl, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток растворили в смеси 1:1 ДХМ:ТФК, перемешивали в течение 1 ч и удалили растворители *in vacuo*. Остаток растворили в 1 мл метанола, и добавили 0,2 мл этилендиамина. Реакционную смесь перемешивали до полного снятия защиты. В результате очистки препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) с последующей лиофилизацией получили продукт в виде свободного основания (20 мг, 56%). ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO): δ 12,08 (шир. с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,07 (д, 1H), 3,67 (шир. с, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,43 (с, 2H), 3,40-3,27 (м, 4H), 3,05-2,96 (м, 2H), 2,84 (тт, 1H), 2,46-2,23 (м, 6H), 2,15 (с, 6H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, d₆-DMCO): δ -61,48 (с, 3F); ЖХМС (M+H)⁺: 592,3.

Пример 40. {цис-3-(4-{3-[(диметиламино)метил]-5-фторфенокси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил; и {транс-3-(4-{3-[(диметиламино)метил]-5-фторфенокси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Этап 1. (3-{{трет-бутил(дифенил)силил}окси}циклобутилиден)ацетонитрил.

К 1,0 М раствору трет-бутоксид калия в тетрагидрофуране (5,95 мл, 5,95 ммоль) при 0°C добавили диэтил цианометилфосфонат (1,05 г, 5,95 ммоль). Баню убрали, а реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь охладили до 0°C и добавили раствор 3-{{трет-бутил(дифенил)силил}окси}циклобутатона (1,95 г, 6,01 ммоль) в ТГФ (10 мл). Завершив добавление, баню убрали, а реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор разбавили водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагелевой колонке для получения заданного продукта (2,07 г, 90%) в виде маслянистого вещества. ЖХМС (М+Н)⁺: 348,2.

Этап 2. {3-{{трет-Бутил(дифенил)силил}окси}-1-[4-(7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

К раствору (3-{{трет-бутил(дифенил)силил}окси}циклобутилиден)ацетонитрила (1,859 г, 4,065 ммоль) и 4-(1Н-пиразол-4-ил)-7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (1,28 г, 4,06 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавили 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,61 мл, 4,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель удалили *in vacuo*. Неочищенный продукт очистили на силикагелевой колонке для получения продукта (2,7 г, 79%) в виде маслянистого вещества. ЖХМС (М+Н)⁺: 663,3.

Этап 3. {3-Гидрокси-1-[4-(7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

К {3-{{трет-бутил(дифенил)силил}окси}-1-[4-(7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрилу (2,85 г, 4,30 ммоль) в этаноле (120 мл) добавили 5,0 М раствор гидроксида натрия в воде (29 мл, 150 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч и разбавили водой. Этанол удалили под пониженным давлением. Водный слой экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические растворы промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагелевой колонке, элюируя градиентом 0-10% MeOH/ДХМ для получения продукта (1,62 г, 88%) в виде грязновато-белого пенистого вещества. ЖХМС (М+Н)⁺: 425,2.

Этап 4. {3-Оксо-1-[4-(7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

К раствору {3-гидрокси-1-[4-(7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (1,62 г, 3,82 ммоль) в ДХМ (50 мл) при 0°C добавили периодинан Десс-Мартина (2,1 г, 5,0 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч, реакционный раствор разбавили эфиром и насыщенным раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующем этапе без очистки. ЖХМС (М+Н)⁺: 423,2.

Этап 5. трет-Бутил 4-(3-бром-5-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилат.

К смеси трифенилфосфина (1,75 г, 6,66 ммоль) и 3-бром-5-фторфенола (795 мг, 4,16 ммоль) и трет-бутил 4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (922 мг, 4,58 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавили ди-трет-бутил азодикарбоксилат (1,53 г, 6,66 ммоль) (DBAD) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удалили, а остаток растворили в метаноле и очистили препаративной ВЭЖХ (колонка C18, элюируя градиентом ACN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) для получения заданного продукта (1,09 г, 70%). ЖХМС (М+Na)⁺: 396,0, 398,0.

Этап 6. трет-Бутил 4-{3-[(диметиламино)метил]-5-фторфенокси}пиперидин-1-карбоксилат.

В пробирку для микроволновых реакций добавили трет-бутил 4-(3-бром-5-фторфенокси) пиперидин-1-карбоксилат (215 мг, 0,574 ммоль), карбонат цезия (562 мг, 1,72 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин (130 мг, 0,27 ммоль), калия[(диметиламино)метил](трифтор)борат (1-) (114 мг, 0,689 ммоль), ацетат палладия (30,7 мг, 0,137 ммоль) и 5,05 М раствор воды в ТГФ (3,5 мл).

Пробирку закрыли, вакуумировали и заполнили N_2 ($3\times$). Затем закрытую пробирку нагревали при $80^\circ C$ в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавили водой и этилацетатом. Водный слой один раз экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические растворы промыли насыщенным соевым раствором, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили препаративной ВЭЖХ (колонка C18, элюируя градиентом ACN/H_2O , содержащим 0,1% ТФК) для получения заданного продукта (180 мг, 89%). ЖХМС ($M+H$) $^+$: 353,2.

Этап 7. 1-[3-фтор-5-(пиперидин-4-илокси)фенил]-N,N-диметилметанамина дигидрохлорид.

К раствору трет-бутил 4-{3-[(диметиламино)метил]-5-фторфенокси} пиперидин-1-карбоксилата (180 мг, 0,51 ммоль) в ДХМ (2,4 мл) добавили 4,0 М хлороводород в диоксане (1,0 мл, 4,1 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Растворитель удалили для получения заданного продукта в виде твердого белого вещества (145 мг, 87%). ЖХМС ($M+H$) $^+$: 253,1.

Этап 8. {цис-3-(4-{3-[(диметиламино)метил]-5-фторфенокси} пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил; и {транс-3-(4-{3-[(диметиламино)метил]-5-фторфенокси} пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

К раствору дихлорида цинка (14,8 мг, 0,109 ммоль) в метаноле (2 мл) добавили цианоборгидрид натрия (13,7 мг, 0,218 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч в реакционную пробирку добавили раствор {3-оксо-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (91,9 мг, 0,217 ммоль) и 1-[3-фтор-5-(пиперидин-4-илокси)фенил]-N,N-диметилметанамина (78 мг, 0,31 ммоль) в метаноле (0,50 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавили метанолом и очистили препаративной ВЭЖХ (колонка C18, элюируя градиентом ACN/H_2O , содержащим 0,15% NH_4OH), для получения двух изомеров.

Изомер 1 (элюируется первым): ЖХМС ($M+H$) $^+$: 659,4. Изомер 2 (элюируется вторым): ЖХМС ($M+H$) $^+$: 659,4. Этап 9. (цис-3-(4-{3-[(диметиламино)метил]-5-фторфенокси} пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил; и {транс-3-(4-{3-[(диметиламино)метил]-5-фторфенокси} пиперидин-1-ил)-1-[4-(1В-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

К раствору {цис-3-(4-{3-[(диметиламино)метил]-5-фторфенокси} пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (изомер 1 из последнего этапа) (23,1 мг, 0,0350 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавили трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч. Затем растворитель удалили, а остаток растворили в метаноле (1,0 мл) и добавили этилендиамин (100 мкл, 1,50 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч, разбавили метанолом и очистили препаративной ВЭЖХ (колонка C18, элюируя градиентом ACN/H_2O , содержащим 0,15% NH_4OH) для получения заданного продукта в виде твердого белого вещества.

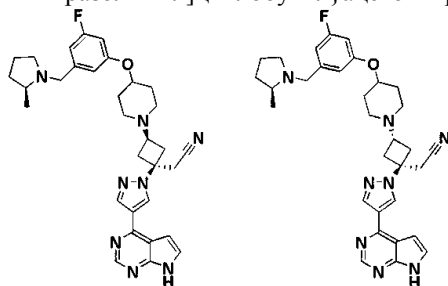
Изомер 1 (элюируется первым): ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,67 (д, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,63 (м, 2H), 4,46 (м, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,35 (с, 2H), 3,00 (м, 1H), 2,85-2,66 (м, 6H), 2,36 (м, 2H), 2,23 (с, 6H), 2,04 (м, 2H), 1,81 (м, 2H); ЖХМС ($M+H$) $^+$: 529,3.

Транс-изомер получили таким же образом, используя {транс-3-(4-{3-[(диметиламино)метил]-5-фторфенокси} пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (изомер 2 из последнего этапа) в качестве исходного материала.

Изомер 2 (элюируется вторым): ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,74 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,51 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,63 (м, 2H), 4,44 (м, 1H), 3,41 (с, 2H), 3,31 (с, 2H), 3,10 (м, 2H), 2,95 (м, 1H), 2,71 (м, 2H), 2,47 (м, 2H), 2,31 (м, 2H), 2,23 (с, 6H), 2,04 (м, 2H), 1,80 (м, 2H); ЖХМС ($M+H$) $^+$: 529,3.

Пример 41. {цис-3-[4-(3-Фтор-5-{[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метил}фенокси)пиперидин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил; и

{транс-3-[4-(3-фтор-5-{[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метил}фенокси)пиперидин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Этап 1. трет-Бутил 4-(3-фтор-5-формилфенокси)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 4-(3-бром-5-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (0,666 г, 1,78 ммоль) в ТГФ (9,0 мл) при -78°C добавили 2,5 М н-бутиллитий в гексане (0,78 мл, 2,0 ммоль). Раствор перемешивали при той же температуре в течение 30 мин, затем в реакционную колбу добавили N,N-диметилформамид (1,4 мл, 18 ммоль). Реакционный раствор оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию погасили водой, а водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические растворы промыли насыщенным соевым раствором, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток разбавили метанолом и очистили препаративной ВЭЖХ (колонка C18, элюируя градиентом $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$, содержащим 0,15% NH_4OH), для получения заданного продукта в виде маслянистого вещества (75 мг, 13%). ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 224,1.

Этап 2. трет-Бутил 4-(3-фтор-5-{[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метил}фенокси)пиперидин-1-карбоксилата трифторацетат.

К смеси (2S)-2-метилпирролидина (30 мкл, 0,30 ммоль) и трет-бутил 4-(3-фтор-5-формилфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (90,0 мг, 0,278 ммоль) в ДХМ (1,3 мл) добавили смолу триацетоксиборгидрида натрия (13 мг, 0,032 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровали, промыли дополнительным количеством ДХМ и концентрировали. Остаток очистили препаративной ВЭЖХ (колонка C18, элюируя градиентом ацетонитрила (ACN)/ H_2O , содержащим 0,1% трифторуксусной кислоты (ТФК)), для получения заданного продукта (98 мг, 70%). ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 393,2.

Этап 3. (3-Фтор-5-{[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метил}фенокси)пиперидин.

Это соединение получили по способу примера 40, этап 7, используя трет-бутил 4-(3-фтор-5-{[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метил}фенокси)пиперидин-1-карбоксилата трифторацетат в качестве исходного материала. ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 293,1.

Этап 4. {цис-3-[4-(3-Фтор-5-{[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метил}фенокси)пиперидин-1-ил]-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил; и {транс-3-[4-(3-фтор-5-{[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метил}фенокси)пиперидин-1-ил]-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

Эти соединения получили по способу примера 40, этап 8, используя (3-фтор-5-{[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метил}фенокси)пиперидин в качестве исходного материала. ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 699,5.

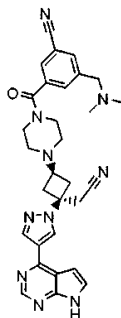
Этап 5. {цис-3-[4-(3-Фтор-5-{[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метил}фенокси)пиперидин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил; и {транс-3-[4-(3-фтор-5-{[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метил}фенокси)пиперидин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

Эти соединения получили по способу примера 40, этап 9, используя {цис-3-[4-(3-фтор-5-{[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метил}фенокси)пиперидин-1-ил]-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил и {транс-3-[4-(3-фтор-5-{[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метил}фенокси)пиперидин-1-ил]-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил в качестве исходных материалов.

Изомер 1 (элюируется первым) : ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3CN) : δ 10,41 (шир. с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,65 (м, 1H), 6,54 (м, 1H), 4,35 (м, 1H), 3,92 (д, 1H), 3,20 (с, 2H), 3,09 (д, 1H), 2,90-2,82 (м, 2H), 2,74-2,62 (м, 5H), 2,40 (м, 1H), 2,21 (м, 3H), 2,07 (м, 1H), 1,92 (м, 3H), 1,66 (м, 4H), 1,38 (м, 1H), 1,09 (д, 3H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 569,3.

Изомер 2 (элюируется вторым) : ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3CN) : δ 10,18 (шир. с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,64 (м, 1H), 6,56 (м, 1H), 4,36 (м, 1H), 3,94 (д, 1H), 3,22 (с, 2H), 3,08 (д, 1H), 2,96 (м, 2H), 2,82 (м, 2H), 2,64 (м, 2H), 2,40 (м, 3H), 2,35-2,08 (м, 4H), 2,04 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 1,64 (м, 4H), 1,38 (м, 1H), 1,07 (д, 3H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 569,3.

Пример 42. 3-[(4-{цис-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперазин-1-ил)карбонил]-5-[(диметиламино)метил]бензонитрил

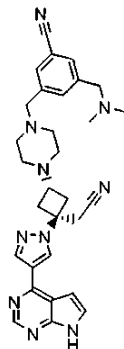


Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 136, используя {цис-3-пиперазин-

1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (40,0 мг, 0,0812 ммоль, из Этапа 9 Примера 1а), для получения продукта в виде свободного основания (12,3 мг, 28%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,12 (шир. с, 1Н), 8,70 (с, 1Н), 8,68 (с, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 7,80 (дд, 1Н), 7,77 (дд, 1Н), 7,62 (дд, 1Н), 7,60 (д, $J=3,6$ Гц, 1Н), 7,06 (д, $J=3,6$ Гц, 1Н), 3,63 (шир. м, 2Н), 3,47 (с, 4Н), 3,29 (шир. м, 2Н), 2,96 (тг, $J=7, 5, 7,6$ Гц, 1Н), 2,68-2,52 (м, 4Н), 2,40 (шир. м, 2Н), 2,30 (шир. м, $J=5,6$ Гц, 2Н), 2,15 (с, 6Н); ЖХМС ($M+H$) $^+$: 549,2.

Пример 43. 3-[(4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперазин-1-ил)метил]-5-[(диметиламино)метил]бензонитрил



Этап А. Метил 3-бром-5-[(диметиламино)метил]бензоат.

К раствору метил 3-бром-5-формилбензоата (1,8 г, 7,4 ммоль, полученному так, как описано в WO 2003/048111, исходя из диметил 5-бромизофталата (Alfa Aesar)) в метиленхлориде (20 мл) добавили раствор 2,0 М диметиламина в тетрагидрофуране (7,4 мл, 15 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 15 мин. Затем добавили триацетоксиборгидрид натрия (4,7 г, 22 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение ночи. Добавили насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали полученную смесь этилацетатом. Органический экстракт дважды промыли водой, один раз насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали для получения продукта в виде светло-желтого маслянистого вещества (1,87 г, 93%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,08-8,03 (м, 1Н), 7,90-7,87 (м, 1Н), 7,70-7,67 (м, 1Н), 3,91 (с, 3Н), 3,42 (с, 2Н), 2,24 (с, 6Н); ЖХМС ($M+H$) $^+$: 272,0, 274,0.

Этап В. {3-Бром-5-[(диметиламино)метил]фенил}метанол 1,0 Диизобутилалюминия гидрид в гексанах (6,2 мл, 6,2 ммоль) по каплям добавили к раствору метил 3-бром-5-[(диметиламино)метил]бензоата (0,50 г, 1,8 ммоль, из Этапа А) в тетрагидрофуране (10 мл) при -78°C . После перемешивания в течение 2 ч смесь погасили насыщенным раствором тартрата калия-натрия и оставили нагреваться до комнатной температуры. Добавили этилацетат, а затем перемешивали смесь до образования двухфазного раствора. Этилацетатный слой промыли водой (3 $\times$), затем насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения светло-желтого маслянистого вещества (0,41 г, 93%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,41 (дд, $J=1,7$ Гц, 1Н), 7,37 (дд, $J=1, 8$ Гц, 1Н), 7,24 (дд, $J=1,4, 0,7$ Гц, 1Н), 4,65 (с, 2Н), 3,37 (с, 2Н), 2,22 (с, 6Н). ЖХМС ($M+H$) $^+$: 244,0, 246,0.

Этап С. 3-Бром-5-[(диметиламино)метил]бензальдегид Оксид марганца (IV) (0,71 г, 8,2 ммоль) добавили к раствору {3-бром-5-[(диметиламино)метил]фенил}метанола [0,40 г, 1,6 ммоль, из этапа В) в толуоле (10 мл). Смесь нагревали до 105°C в течение 2 ч, затем охладили до комнатной температуры, отфильтровали и концентрировали для получения светло-желтого маслянистого вещества (0,31 г, 80%).

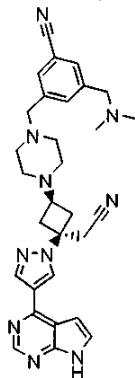
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,95 (с, 1Н), 7,90 (дд, $J=1, 7$ Гц, 1Н), 7,82-7,69 (м, 2Н), 3,46 (с, 2Н), 2,25 (с, 6Н). ЖХМС ($M+H$) $^+$: 241,9, 243,9.

Этап D. 3-[(4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперазин-1-ил)метил]-5-[(диметиламино)метил]бензонитрил.

Раствор {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (40 мг, 0,081 ммоль, из этапа 1 примера 1b) и 3-бром-5-[(диметиламино)метил]бензальдегида (39,3 мг, 0,162 ммоль, из этапа С) в метиленхлориде (1 мл) обработали триацетоксиборгидридом натрия (86,0 мг, 0,406 ммоль) и перемешивали в течение двух ч. Реакционную смесь разделили между этилацетатом и водой. Органический слой промыли водой, 0,1н. NaOH и насыщенным раствором NaCl, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток растворили в N,N-диметилформамиде (1,0 мл) и добавили цианид цинка (57 мг, 0,48 ммоль). Реакционную смесь дегазировали продуванием потока азота через смесь в течение 10 мин. Добавили тетра-кис(трифенилфосфин)палладия(0) (19 мг, 0,016 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе до 120°C в течение 30 мин. Продукт выделили из реакционной смеси, разделив ее между водой и этилацетатом. Этилацетатный слой дважды промыли водой, один раз насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Затем остаток перемешивали со смесью 1:1

ТФК:ДХМ в течение 1 ч, выпарили и перемешивали с 0,2 мл этилендиамина в метаноле в течение 30 мин. В результате очистки препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) с последующей лиофилизацией получили продукт в виде свободного основания (12 мг, 28%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,11 (шир. с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,63-7,58 (м, 3H), 7,57 (с, 1H), 7,07 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,52 (с, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,41 (с, 2H), 3,04-2,95 (м, 2H), 2,77 (тт, J=7, 1, 7,2 Гц, 1H), 2,47-2,17 (м, 10H), 2,13 (с, 6H); ЖХМС (M+H)⁺: 535,3.

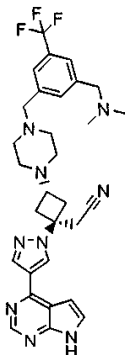
Пример 44. 3-[(4-{цис-3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил} пиперазин-1-ил)метил]-5-[(диметиламино)метил]бензонитрил



Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 43, этап D, используя {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{2-(триметилсилил)этоксид}метил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (40 мг, 0,081 ммоль, из этапа 9 примера 1a) и 3-бром-5-[(диметиламино)метил]бензальдегид (39,3 мг, 0,162 ммоль, пример 43, этап C), для получения продукта в виде свободного основания (14,5 мг, 33%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,11 (шир. с, 1H), 8,68 (с, 2H), 8,38 (с, 1H), 7,62-7,58 (м, 3H), 7,56 (с, 1H), 7,06 (д, J=3, 6 Гц, 1H), 3,50 (с, 2H), 3,46 (с, 3H), 3,42 (с, 2H), 2,90 (тт, J=7,5, 7,6 Гц, 1H), 2,67-2,53 (м, 4H), 2,47-2,16 (м, 8H), 2,13 (с, 6H); ЖХМС (M+H)⁺: 535,2.

Пример 45. {транс-3-{4-[3-[(Диметиламино)метил]-5-(трифторметил)бензил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Этап А. 1-[3-Бром-5-(трифторметил)фенил]-N,N-диметилметанамина.

К раствору 3-бром-5-(трифторметил)бензальдегида (2,0 г, 7,9 ммоль, Combi-blocks) в метиленхлориде (10 мл) добавили раствор 2,0 М диметиламина в тетрагидрофуране (7,9 мл, 16 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 15 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь затем охладили до 0°C и добавили триацетоксиборгидрид натрия (2,5 г, 12 ммоль). Полученную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 ч. Растворители удалили in vacuo. Добавили насыщенный раствор бикарбоната натрия и три раза экстрагировали полученную смесь этилацетатом. Объединенные органические экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. В результате очистки силикагелевой колоночной хроматографией, элюируя градиентом 10-40% этилацетата в гексанах, получили продукт в виде бесцветного маслянистого вещества (1,58 г, 71%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,68 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,57-7,46 (м, 1H), 3,45 (с, 2H), 2,25 (с, 6H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -63,10 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 282,0, 284,0.

Этап В. 3-[(Диметиламино)метил]-5-(трифторметил)бензальдегид.

2,5 М н-Бутиллитий в гексанах (0,47 мл, 1,2 ммоль) по каплям добавили к раствору 1-[3-бром-5-(трифторметил)фенил]-N,N-диметилметанамина (0,30 г, 1,1 ммоль, из этапа А) в ТГФ (6,0 мл) при -78°C. После перемешивания при этой температуре в течение 20 мин по каплям добавили N,N-диметилформамид (160 мкл, 2,1 ммоль). По истечении общего времени реакции - 50 мин, при -78°C, реакцию погасили 1,0 М хлороводородом в воде (2,1 мл, 2,1 ммоль). После нагревания до комнатной температуры, смесь разбавили дополнительным количеством воды, обработали насыщенным раствором би-

карбоната натрия до pH 7, затем экстрагировали этилацетатом (EtOAc). Объединенные экстракты промыли водой (3×), насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения светло-желтого маслянистого вещества, смеси 4:1 заданного продукта вместе с дебромированным побочным продуктом, которую использовали без дополнительной очистки (0,2 г, 60%).

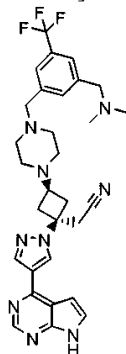
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,06 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 3,03 (с, 2H), 7,87 (с, 1H), 3,55 (с, 2H), 2,27 (с, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -63,15 (с); ЖХМС ($M+H$) $^+$: 232,1.

Этап С. {транс-3-{4-[3-[(Диметиламино)метил]-5-(трифторметил)бензил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

Раствор {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,030 г, 0,061 ммоль, из этапа 1 примера 1b) и 3-[(диметиламино)метил]-5-(трифторметил)бензальдегида (0,0352 г, 0,122 ммоль, из этапа В) в метиле хлориде (ДХМ) (1 мл) обработали триацетоксиборгидридом натрия (0,0645 г, 0,304 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Смесь погасили 0,1н. NaOH и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промыли тремя порциями воды, затем насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток перемешивали со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1 ч, выпарили, а затем перемешивали с 0,2 мл этилендиамина в метаноле в течение 30 мин. В результате очистки препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) с последующей лиофилизацией получили продукт в виде свободного основания (21,4 мг, 61%).

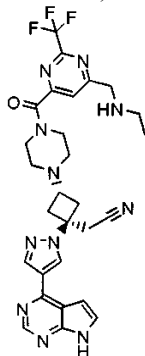
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,13 (шир. с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,60 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,55-7,47 (м, 3H), 7,08 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 3,56 (с, 2H), 3,46 (с, 2H), 3,41 (с, 2H), 3,04-2,93 (м, 2H), 2,77 (тт, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,48-2,18 (м, 10H), 2,14 (с, 6H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -61,25 (с); ЖХМС ($M+H$) $^+$: 578,3.

Пример 46. {цис-3-{4-[3-[(Диметиламино)метил]-5-(трифторметил) бензил] пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 45, используя {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,030 г, 0,061 ммоль, из Этапа 9 Примера 1a) и 3-[(диметиламино)метил]-5-(трифторметил)бензальдегид (0,0352 г, 0,122 ммоль, из Примера 45, Этап В), для получения продукта в виде свободного основания (29,4 мг, 84%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,14 (шир. с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,60 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,54-7,46 (м, 3H), 7,06 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 3,54 (с, 2H), 3,46 (с, 4H), 2,89 (тт, $J=7,8$ Гц, 1H), 2,64-2,16 (м, 12H), 2,13 (с, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -61,25 (с); ЖХМС ($M+H$) $^+$: 578,2.

Пример 47. {транс-3-(4-{[6-[(Этиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Этап А. Этил 6-(бромметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилат.

Раствор этил 6-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилата (2,00 г, 8,54 ммоль, полученного так, как описано в WO2007/090748) в уксусной кислоте (12 мл), обработали бромом (1,36 г, 8,54 ммоль) и

нагревали реакционную смесь до 80°C в закрытой пробирке 30 мин, в течение которых исчез цвет брома. Уксусную кислоту удалили *in vacuo*, а затем растворили остаток в толуоле и удалили растворитель *in vacuo*. Процентное содержание заданного компонента в смеси (содержащей непрореагировавший исходный материал и избыточно бромированный продукт) определили по ЯМР, и использовали смесь без дополнительной очистки (1,62 г, 61%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) : δ 8,32 (с, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,54 (кв., 2H), 1,46 (т, 3H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 313,0, 315,0.

Этап В. Этил 6-[(ацетилокси)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилат.

Этил 6-(бромметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилат (1,62 г, 5,17 ммоль, из этапа А) растворили в ацетонитриле (15 мл) и добавили ацетат натрия (2,8 г, 34 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение 4 ч, затем оставили стоять при комнатной температуре в течение ночи. Ацетонитрил удалили *in vacuo*. Остаток разделили между водой и этилацетатом, а водный слой экстрагировали двумя дополнительными порциями этилацетата. Объединенные экстракты промыли водой, затем насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. В результате флэш-хроматографии, элюируя градиентом 0-60% EtOAc в гексанах, получили заданный продукт (0,95 г, 63%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) : δ 8,15 (с, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,53 (кв., 2H), 2,25 (с, 3H), 1,46 (т, 3H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 293,0.

Этап С. 6-[(Ацетилокси)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновая кислота.

Раствор этил 6-[(ацетилокси)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилата (0,95 г, 3,2 ммоль, из этапа В) в тетрагидрофуране (8,7 мл) при 0°C обработали гидроксидом лития, моногидратом (140 мг, 3,2 ммоль) в воде (1,3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем обработали 1 н HCl до pH~4, все еще на ледяной бане. ТГФ удалили из смеси *in vacuo*. Продукт экстрагировали сначала этилацетатом, затем несколькими порциями 10% $i\text{PrOH}$ в CHCl_3 , вместе с периодической корректировкой pH, при необходимости. Экстракты объединили и высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали для получения желтого маслянистого вещества, которое использовали без дополнительной очистки (0,86 г, 100%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) : δ 8,25 (с, 1H), 5,35 (с, 2H), 2,23 (с, 3H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 265,0.

Этап D. {транс-3-(4-{[6-(Гидроксиметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

Триэтиламин (3,5 мл, 25 ммоль) и бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (3,11 г, 7,02 ммоль) добавили к раствору {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (3,01 г, 6,11 ммоль, из этапа 1 примера 1b) и 6-[(ацетилокси)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (1,91 г, 7,23 ммоль, из этапа С) в N,N -диметилформамиде (50 мл). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь разделили между этилацетатом и водой. Водную часть экстрагировали двумя дополнительными порциями этилацетата. Объединенные органические экстракты промыли водой, насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Продукт очистили флэш-хроматографией, элюируя градиентом 0-5% MeOH в этилацетате, для получения 4,5 г коричневого маслянистого вещества. Это маслянистое вещество растворили в тетрагидрофуране (50,0 мл) и добавили раствор гидроксида лития, моногидрата (0,31 г, 7,3 ммоль) в воде (12 мл, 670 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин, использовали 1н. HCl , чтобы довести pH до 7. Смесь разбавили водой и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические экстракты дважды промыли водой, один раз насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения продукта в виде светло-желтого твердого вещества (3,24 г, 76%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,84 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,41 (д, $J=3$, 7 Гц, 1H), 6,81 (д, $J=3$, 7 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,91 (с, 2H), 3,92-3,78 (м, 2H), 3,71-3,57 (м, 2H), 3,59-3,43 (м, 2H), 3,34 (шир. с, 1H), 3,20 (с, 2H), 3,12-2,83 (м, 3H), 2,55-2,36 (м, 6H), 0,99-0,84 (м, 2H), -0,06 (с, 9H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -70,74 (с); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 697,3.

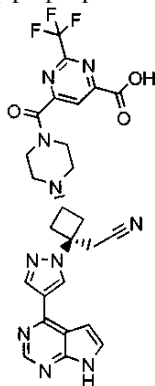
Этап E. {транс-3-(4-{[6-(Этиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

Раствор метансульфонилхлорида (22 мкл, 0,28 ммоль) в метиленхлориде (1,5 мл) добавили к смеси {транс-3-(4-{[6-(гидроксиметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,15 г, 0,22 ммоль, из этапа D) и триэтиламина (0,060 мл, 0,43 ммоль) в метиленхлориде (7,1 мл). После перемешивания в течение 15 мин, добавили этиламин (0,5 мл, 9 ммоль). Через 1 ч растворители удалили *in vacuo*, а остаток растворили в смеси 1:1 ТФК:ДХМ, перемешивали в течение одного ч, затем снова концентрировали. Остаток растворили в 10 мл MeOH и добавили 0,5 мл этилендиамина. После завершения снятия защиты, продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C_{18} , элюируя градиентом $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, содержащим 0,15% NH_4OH) и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (37 мг, 28%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,13 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,60

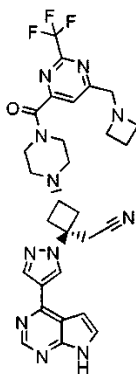
(дд, J=3,6, 2,3 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=3,6, 1,7 Гц, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,77-3,63 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 3,41-3,35 (м, 2H), 3,06-2,95 (м, 2H), 2,85 (тт, J=7,3, 7,3 Гц, 1H), 2,58 (кв., J=7, 1 Гц, 2H), 2,47-2,40 (м, 2H), 2,40-2,33 (м, 2H), 2,33-2,25 (м, 2H), 1,04 (т, J=7, 1 Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -69,43 (с); ЖХМС (M+H) $^{+}$: 594,3.

Пример 48. 6-[(4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперазин-1-ил)карбонил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновая кислота



6-[(4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперазин-1-ил)карбонил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновую кислоту получили в качестве побочного продукта реакции гидролиза, описанной в примере 47, Этап D. Этот продукт можно очистить из этой реакционной смеси препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH). С продукта сняли защиту, перемешивая со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1 ч, а затем выпарили и перемешивали с избытком этилендиамина в метаноле. После завершения снятия защиты, продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) и лиофилизировали для получения продукта. ^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,71 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,50 (д, J=3, 6 Гц, 1H), 6,98 (д, J=3,7 Гц, 1H), 3,91-3,77 (м, 2H), 3,61-3,46 (м, 2H), 3,35 (с, 2H), 3,14-3,02 (м, 2H), 3,03-2,88 (м, 1H), 2,63-2,36 (м, 6H); ЖХМС (M+H) $^{+}$: 581,2.

Пример 49. {транс-3-(4-{[6-(Азетидин-1-илметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Этап А. Этил 6-(азетидин-1-илметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилат.

Азетидин (0,62 мл, 9,2 ммоль, Aldrich) добавили к раствору этил 6-(бромметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилата (1,76 г, 4,16 ммоль, полученного так, как в примере 47, этап А) в метиле-хлориде (39 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 20 мин. Растворитель удалили in vacuo, а остаток очистили флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-5% MeOH в ДХМ для получения продукта (0,74 г, 61%); ЖХМС (M+H) $^{+}$: 290,0.

Этап В. 6-(Азетидин-1-илметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновой кислоты дигидрохлорид.

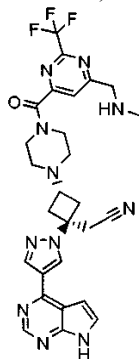
Гидроксид лития, моногидрат (108 мг, 2,57 ммоль) добавили к смеси этил 6-(азетидин-1-илметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилата (0,34 г, 1,2 ммоль, из этапа А) в тетрагидрофуране (6,0 мл) и воде (1,5 мл). Через 15 мин ТГФ удалили in vacuo, а смесь обработали раствором 1,0 М хлороводородом в воде (5,3 мл, 5,3 ммоль) и ацетонитрилом (7,0 мл). Затем смесь отфильтровали и концентрировали для получения продукта в виде твердого желтого вещества. ЖХМС (M+H) $^{+}$: 262,1.

Этап С. {транс-3-(4-{[6-(Азетидин-1-илметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (20,0 мг, 0,0406 ммоль, из этапа 1 примера 1b) добавили к смеси

6-(азетидин-1-илметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновой кислоты дигидрохлорида (27 мг, 0,061 ммоль, из этапа В), триэтиламина (33,9 мкл, 0,244 ммоль) и N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфата (21,6 мг, 0,0568 ммоль) в ДХМ (0,4 мл) и ТГФ (0,45 мл), которую предварительно перемешивали в течение 15 мин. После перемешивания в течение ночи, смесь разбавили EtOAc, последовательно промыли водой, 0,1н. NaOH и насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. С неочищенного продукта сняли защиту перемешиванием со смесью 1:1 ДХМ:ТФК в течение одного ч, удалили растворители *in vacuo* и перемешивали с этилендиамином (0,1 мл) в MeOH (1 мл). В результате очистки препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH), с последующей лиофилизацией получили продукт в виде свободного основания (6,2 мг, 25%).

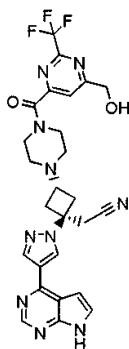
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,13 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,60 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,07 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,75-3,64 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 3,39-3,35 (м, 2H), 3,28 (т, J=7,0 Гц, 4H), 3,06-2,96 (м, 2H), 2,85 (тт, J=7,0, 7,4 Гц, 1H), 2,47-2,40 (м, 2H), 2,40-2,33 (м, 2H), 2,33-2,26 (м, 2H), 2,04 (р, J=7,1 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -69,49 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 606,2.

Пример 50. {транс-3-(4-{[6-(Метиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}карбонил} пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Метансульфонилхлорид (0,006 мл, 0,08 ммоль) добавили к раствору {транс-3-(4-{[6-(гидроксиметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,030 г, 0,043 ммоль, из примера 47, этап D) и N,N-диизопропилэтиламина (0,025 г, 0,19 ммоль) в метиленхлориде (1 мл). Когда образование мезилата завершилось, что определили по ВЭЖХ, добавили 10,6 М метиламин в этаноле (0,20 мл, 2,2 ммоль) (33 вес.% в этаноле, Aldrich). После перемешивания, в общем, в течение 2 ч растворитель и избыток реагентов удалили *in vacuo*. Чтобы снять защиту, добавили трифторуксусную кислоту (1 мл). После перемешивания в течение 2 ч, растворители удалили, а остаток растворили в метаноле (1 мл) и добавили этилендиамин (0,2 мл, 3 ммоль). Через 30 мин защита была полностью снята, и продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH), и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (5 мг, 20%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,71 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,51 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,98 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,89-3,79 (м, 2H), 3,58-3,50 (м, 2H), 3,34 (с, 2H), 3,13-3,02 (м, 2H), 2,97 (тт, J=7,0, 7,1 Гц, 1H), 2,58-2,43 (м, 6H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -72,35 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 580,2.

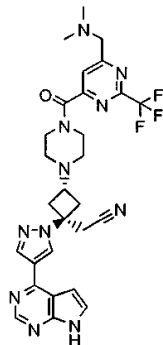
Пример 51. {транс-3-(4-{[6-(Гидроксиметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



{транс-3-(4-{[6-(Гидроксиметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (полученный, как в примере 47, Этап D) перемешивали со смесью 1:1 ТФХ:ДХМ в течение 1 ч. Растворители удалили *in vacuo*, а остаток затем перемешивали с избытком этилендиамина в метаноле в течение ночи. В результате очистки препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом

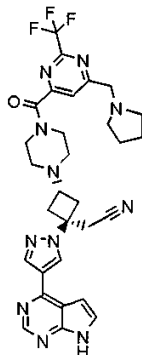
MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) с последующей лиофилизацией получили продукт в виде свободного основания. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,08 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,38 (дд, J=3, 7, 2,1 Гц, 1H), 6,82 (дд, J=3,7, 1,8 Гц, 1H), 4,93 (д, J=4, 6 Гц, 2H), 3,87 (шир. м, 2H), 3,68 (шир. м, 2H), 3,22 (с, 2H), 3,14-2,88 (м, 3H), 2,80 (т, J=5,6 Гц, 1H), 2,66-2,27 (м, 6H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -70,77 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 551,2.

Пример 52. {транс-3-(4-{[6-[(Диметиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Триэтиламин (0,16 мл, 1,1 ммоль) и метансульфонилхлорид (58 мкл, 0,75 ммоль) последовательно добавили к раствору {транс-3-(4-{[6-(гидроксиметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,4 г, 0,6 ммоль, полученного так, как в примере 47, этап D) в метиленхлориде (19 мл, 3,0E 2 ммоль). Через 15 мин добавили 2,0 М диметиламин в ТГФ (2,87 мл, 5,74 ммоль, Aldrich). Через 2 ч смесь концентрировали, остаток растворили в смеси 1:1 ТФК:ДХМ, перемешивали в течение одного ч, затем снова концентрировали. Остаток повторно растворили в 10 мл MeOH и добавили 1,0 мл этилендиамина. После полного снятия защиты продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом от 20-38% MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (134 мг, 38%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,71 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,51 (д, J=3, 6 Гц, 1H), 6,98 (д, J=3, 7 Гц, 1H), 3,92-3,77 (м, 4H), 3,64-3,45 (м, 2H), 3,35 (с, 2H), 3,16-3,02 (м, 2H), 2,97 (тт, J=7, 1, 7,3 Гц, 1H), 2,62-2,41 (м, 6H), 2,40 (с, 6H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -72,31 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 594,2.

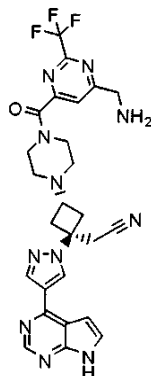
Пример 53. {транс-3-(4-{[6-(Пирролидин-1-илметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Метансульфонилхлорид (0,022 мл, 0,29 ммоль) добавили к раствору {транс-3-(4-{[6-(гидроксиметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,100 г, 0,144 ммоль, полученного так, как в примере 47, этап D) и N,N-диизопропилэтиламина (0,083 г, 0,64 ммоль) в ДХМ (3 мл). Когда образование мезилата завершилось, что определили по ВЭЖХ, добавили пирролидин (0,120 мл, 1,44 ммоль, Aldrich). Реакционную смесь перемешивали в течение 40 ч. Реакционную смесь разделили между водой и этилацетатом, а водную часть экстрагировали двумя дополнительными порциями этилацетата. Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. Неочищенный продукт перемешивали со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 2 ч. Растворители выпарили и заменили метанолом (3 мл) и этилендиамином (0,7 мл, 10 ммоль) и перемешивали смесь в течение 30 мин для снятия защиты. В результате очистки препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,1% ТФК), с еще одной последующей очисткой препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH), после лиофилизации получили продукт в виде свободного основания. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,71 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,51 (д, J=3, 6 Гц, 1H), 6,98 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,89-3,77

(M , 2H), 3,59-3,46 (M , 2H), 3,34 (C , 2H), 3,13-3,03 (M , 2H), 2,97 (TT , $J=7$, 0, 7,2 Гц, 1H), 2,72-2,61 (M , 4H), 2,62-2,40 (M , 6H), 1,91-1,71 (M , 4H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -72,31 (C); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 620,3.

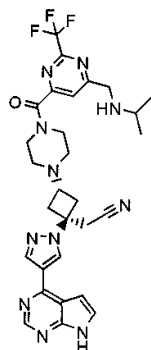
Пример 54. {транс-3-(4-[6-(Аминометил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиазол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Триэтиламин (0,012 мл, 0,089 ммоль) и метансульфонилхлорид (4,5 мкл, 0,058 ммоль) добавили к раствору {транс-3-(4-{{6-(гидроксиметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}карбонил}пиперазин-1-ил)-1-{4-(7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил}циклобутил}ацетонитрила (31 мг, 0,044 ммоль, полученного так, как в примере 47, этап D) в метиленхлориде (1,5 мл). Через 15 мин смесь концентрировали *in vacuo* и добавили 7,0 М аммиак в метаноле (0,6 мл, 4 ммоль). Через 2 ч растворители и избыток реагентов удалили *in vacuo*, а остаток растворили в смеси 1:1 ТФК:ДХМ и перемешивали в течение одного ч, затем снова концентрировали. Снятие защиты завершили перемешиванием полученного остатка в 1 мл MeOH, содержащего 0,2 мл этилендиамина. В результате очистки препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) с последующей лиофилизацией получили продукт в виде свободного основания (2,6 мг, 10%).

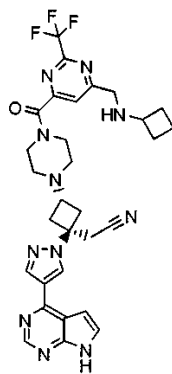
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,13 (шир. с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,60 (д, J=3, 6 Гц, 1H), 7,07 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,79-3,65 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 3,40-3,36 (м, 2H), 3,09-2,96 (м, 2H), 2,84 (тт, J=7,3, 7,4 Гц, 1H), 2,47-2,24 (м, 6H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -69,42 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 566,3.

Пример 55. {транс-3-(4-{[6-[(Изопропиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил} пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил} ацетонитрил



Триэтиламин (0,012 мл, 0,089 ммоль) и метансульфонилхлорид (4,5 мкл, 0,058 ммоль) добавили к раствору {транс-3-(4-{{6-(гидроксиметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}карбонил}пиперазин-1-ил)-1-{4-(7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил}циклобутил}ацетонитрила (31 мг, 0,044 ммоль, полученного так, как в Примере 47, Этап D) в метиленхлориде (1,5 мл). Через 15 мин добавили 2-пропанамина (37,9 мкл, 0,445 ммоль, Aldrich). После перемешивания в течение ночи растворители и избыток реагентов удалили *in vacuo*. Остаток растворили в смеси 1:1 ТФК:ДХМ, перемешивали в течение: одного ч, затем снова концентрировали. Остаток повторно растворили в 1 мл MeOH и добавили 0,2 мл этилендиамина. В результате очистки препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) с последующей лиофилизацией получили продукт в виде свободного основания (4,3 мг, 16%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,14 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,61 (д, J=3, 6 Гц, 1H), 7,08 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,78-3,63 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 3,41-3,37 (м, 2H), 3,07-2,96 (м, 2H), 2,84 (тт, J=7, 2, 7,2 Гц, 1H), 2,74 (гепт, J=6, 7, 6,3 Гц, 1H), 2,48-2,40 (м, 2H), 2,40-2,32 (м, 2H), 2,32-2,21 (м, 2H), 1,00 (д, J=6, 2 Гц, 6H); ЖХМС (M+H)⁺: 608,3.

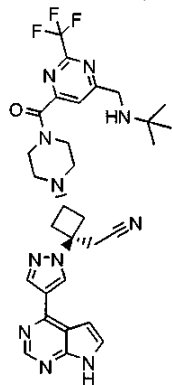
Пример 56. {транс-3-(4-{[6-[(Циклобутиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил] карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиазол-1-ил]циклобутил} ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получили по модифицированному способу примера 55, начиная с {транс-3-(4-{[6-(гидроксиметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (31 мг, 0,044 ммоль, полученного, как в примере 47, Этап D) и используя циклобутанамин (40 мкл, 0,4 ммоль, Aldrich), но перемешивая при 40°C в течение ночи после добавления амина, для получения продукта в виде свободного основания (9,0 мг, 33%).

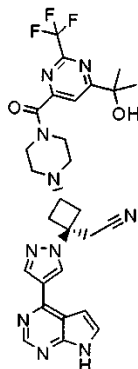
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,12 (шир. с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,60 (д, J=3, 6 Гц, 1H), 7,07 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,86 (с, 2H), 3,76-3,60 (м, 2H), 3,26-3,10 (м, 1H), 3,43 (с, 2H), 3,40-3,35 (м, 2H), 3,10-2,93 (м, 2H), 2,84 (тт, J=6,7, 6,5 Гц, 1H), 2,75 (шир. с, 1H), 2,46-2,20 (м, 6H), 2,14-1,94 (м, 2H), 1,80-1,38 (м, 4H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -69,43 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 620,2.

Пример 57. {транс-3-(4-{[6-(трет-Бутиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получили так, как в примере 56, начиная с {транс-3-(4-{[6-(гидроксиметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (81 мг, 0,12 ммоль, полученного так, как в примере 47, этап D) и используя трет-бутиламин (100 мкл, 1 ммоль, Aldrich), для получения продукта в виде свободного основания (19,5 мг, 26%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,13 (шир. с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,60 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,07 (д, J=3, 6 Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,73-3,60 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 3,40-3,35 (м, 2H), 3,07-2,94 (м, 2H), 2,84 (тт, J=7,1, 7,2 Гц, 1H), 2,46-2,40 (м, 2H), 2,40-2,33 (м, 3H), 2,33-2,25 (м, 2H), 1,07 (с, 9H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -69,41 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 622,2.

Пример 58. {транс-3-(4-{[6-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Этап А. Этил 6-изопропил-2-(трифторметил) пиримидин-4-карбоксилат.

К раствору 2,2,2-трифторэтанимида (7,08 г, 53,7 ммоль, Matrix) в этаноле (85 мл, 1400 ммоль) добавили этил (3Z)-4-гидрокси-5-метил-2-оксогекс-3-еноат (10,00 г, 53,70 ммоль, Alfa Aesar). Затем смесь охладил на ледяной бане и добавили раствор хлороводорода в этаноле (84 мл, полученный продуванием газообразного HCl через этанол в течение 10 мин). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Эту смесь по каплям добавили к насыщенному раствору бикарбоната натрия. После полной нейтрализации этанол удалили *in vacuo*. Продукт экстрагировали тремя порциями ДХМ. Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. Неочищенный продукт очистили флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-25% EtOAc в гексанах (9,14 г, 65%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,02 (с, 1H), 4,52 (кв., J=7, 1 Гц, 2H), 3,22 (гепт, J=6, 9 Гц, 1H), 1,45 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,38 (д, J=6, 9 Гц, 6H); ЖХМС (M+H)⁺: 263,1.

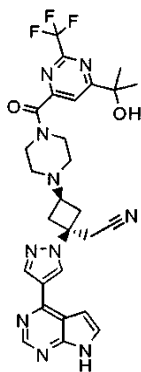
Этап В. 6-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновая кислота.

Раствор этил 6-изопропил-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилата (2,00 г, 7,63 ммоль, из этапа А) в тетрагидрофуране (40 мл) добавили к 1,0 М трет-бутоксиду калия в ТГФ (22,9 мл, 22,9 ммоль), поддерживая температуру при -40°C. После перемешивания в течение 45 мин при этой температуре, под поверхность реакционного раствора ввели кислород при помощи шприца, присоединенного к кислородному баллону. Кислород периодически вводили под реакционную поверхность (добавлением или выключением его подачи) в течение 20 мин, поддерживая температуру реакции между -40 и -30°C. Затем реакционную смесь оставили медленно нагреваться до комнатной температуры при периодическом продувании кислорода через раствор. При температуре около -30°C, цвет реакционной смеси изменился с пурпурного на оранжевый. Реакционную смесь поддерживали под атмосферой кислорода в течение ночи, пока реакцию не погасили водой и добавили сульфит натрия (2 г, 20 ммоль). Также добавили гидроксид лития, моногидрат (0,928 г, 22,1 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. В реакционную смесь по каплям добавили концентрированную HCl, чтобы довести pH до 3-4. Слои разделили, а слой ТГФ сохранили для добавления к последующим двум этилацетатным экстракциям. Объединенные экстракты промыли насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали, затем дважды выполнили азеотропную перегонку с MeOH для получения желтого сиропообразного вещества, которое использовали без дополнительной очистки (1,7 г, 62%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,51 (с, 1H), 1,57 (с, 6H); ЖХМС (M+H)⁺: 251,0.

Этап С. {транс-3-(4-{[6-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил} пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

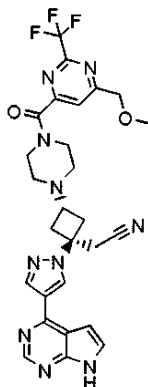
{транс-3-Пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (1,145 г, 2,324 ммоль, из этапа 1 примера 1b), бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (1214 мг, 2,76 ммоль) и триэтиламин (1,6 мл, 11 ммоль) добавили к раствору 6-(1-гидрокси-1-метилэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (0,572 г, 2,29 ммоль, из этапа В) в N,N-диметилформамиде (60 мл, 700 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разделили между этилацетатом и насыщенным соевым раствором, а водный слой три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. SEM-защищенный продукт очистили флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-10% MeOH в ДХМ. Продукт перемешивали со смесью ТФК:ДХМ (1:1) в течение 1 ч, и удалили растворители *in vacuo*. Полученный остаток перемешивали с избытком этилендиамина в метаноле до полного снятия защиты. Раствор отфильтровали и очистили последовательным пропусканием через препаративную ВЭЖХ-МС при pH 10 (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH), затем при pH 2 (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,1% ТФК). После лиофилизации продукт выделили в виде свободного основания растворением в этилацетате и промыванием насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем экстракцией щелочного водного слоя двумя дополнительными порциями этилацетата. Объединенные экстракты промыли водой, затем насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Для получения простого в обращении твердого вещества, образец повторно растворили в MeCN и H₂O, заморозили и лиофилизировали для получения заданного продукта в виде свободного основания (0,18 г, 13%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,77 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,40 (дд, J=3, 8, 1,6 Гц, 1H), 6,81 (д, J=3,4 Гц, 1H), 3,91-3,76 (м, 2H), 3,72-3,57 (м, 2H), 3,21 (с, 2H), 3,11-3,01 (м, 2H), 2,97 (тт, J=6,4, 7,2 Гц, 1H), 2,60-2,37 (м, 6H), 1,62 (с, 6H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -70,70 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 595,1.

Пример 59. {цис-3-(4-{[6-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил} пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



6-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновую кислоту (0,010 г, 0,040 ммоль, Пример 58, Этап В) растворили в N, N-диметилформамиде (1 мл, 10 ммоль), и к этому раствору добавили {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,020 г, 0,040 ммоль, из этапа 9 примера 1а), а затем бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (21,2 мг, 0,0480 ммоль) и триэтиламин (0,028 мл, 0,20 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разделили между этилацетатом и водой, а водную часть экстрагировали еще два раза. Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. С продукта сняли защиту, перемешивая с ТФК:ДХМ (1:1) в течение 1 ч, затем выпарили и перемешивали с избытком этилендиамина в метаноле до полного снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH), для получения продукта в виде свободного основания (0,01 г, 40%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,13 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,60 (дд, J=3, 6, 2,3 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=3,6, 1,8 Гц, 1H), 5,78 (с, 1H), 3,76-3,62 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,41-3,24 (м, 2H), 2,97 (шир. м, 1H), 2,62 (шир. м, 4H), 2,44 (шир. м, 2H), 2,32 (шир. м, 2H), 1,47 (с, 6H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -69,40 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 595,2.

Пример 60. {транс-3-(4-{[6-(Метоксиметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Этап А. 6-(Метоксиметил)-2-(трифторметил) пиримидин-4-карбоновая кислота.

Карбонат калия (1,2 г, 8,7 ммоль) добавили к раствору этил 6-(бромметил)-2-(трифторметил) пиримидин-4-карбоксилата (0,65 г, 1,2 ммоль, полученного так, как описано в Примере 47, этап А) в метаноле (10 мл). После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь затем обработали 1н. HCl до достижения pH 4, разбавили водой и экстрагировали шестью порциями 10% изопропанола в хлороформе. Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия и концентрировали для получения продукта в виде маслянистого вещества, который использовали без дополнительной очистки (0,25 г, 88%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,48 (с, 1H), 4,74 (с, 2H), 3,58 (с, 3H); ЖХМС (M+H)⁺: 237,1.

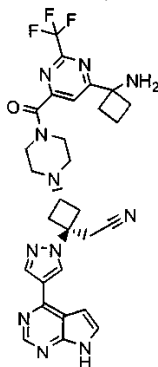
Этап В. {транс-3-(4-{[6-(Метоксиметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

Триэтиламин (36 мкл, 0,26 ммоль) и бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (34,5 мг, 0,0779 ммоль) добавили к раствору {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (32 мг, 0,065 ммоль, из этапа 1 примера 1b) и 6-(метоксиметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (18 мг, 0,078 ммоль, из этапа А) в N,N-диметилформамиде (0,64 мл, 8,3 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч смесь разбавили EtOAc, промыли водой (3×), потом насыщенным соевым раствором, затем высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь перемешивали в смеси 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1 ч, затем концентрировали. Остаток растворили в 1,0 мл MeOH и добавили 200 мкл этилендиамина. После полного снятия защиты продукт очистили

ли препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) для получения продукта в виде свободного основания (5,0 мг, 13%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,12 (шир. с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,60 (д, J=3, 5 Гц, 1H), 7,07 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,68 (с, 2H), 3,77-3,58 (м, 2H), 3,46-3,36 (м, 7H), 3,11-2,94 (м, 2H), 2,85 (тт, J=7, 1, 7,2 Гц, 1H), 2,46-2,24 (м, 6H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -69,49 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 581,3.

Пример 61. {транс-3-(4-{[6-(1-Аминоциклобутил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Этап А. Этил-4-циклобутил-4-гидрокси-2-оксобут-3-еноат.

Этанол (4,39 мл, 75,2 ммоль) по каплям добавили к суспензии гидроксида натрия (0,607 г, 15,2 ммоль, 60% в минеральном масле) в колбе, которую держали на ледяной бане. Через 10 мин после завершения добавления, по каплям добавили смесь 1-циклобутилэтанола (1,5 мл, 14 ммоль, Aldrich) и диэтилоксалата (2,01 г, 13,8 ммоль, Aldrich). После перемешивания в течение ночи добавили 4,0 М серную кислоту в воде (0,00759 л, 30,4 ммоль). Продукт экстрагировали в диэтиловый эфир. Объединенные органические экстракты промыли водой и насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Этот материал использовали без дополнительной очистки на этапе В.

Этап В. Этил 6-циклобутил-2-(трифторметил) пиримидин-4-карбоксилат

К раствору 2,2,2-трифторэтанимида (1,80 г, 13,6 ммоль, Matrix) в этаноле (22 мл, 370 ммоль) добавили раствор этил (3Z)-4-циклобутил-4-гидрокси-2-оксобут-3-еноата (2,7 г, 14 ммоль, из Этапа А) в небольшом объеме этанола. Раствор охладили на ледяной бане и добавили раствор хлороводорода в этаноле (21 мл, 360 ммоль, полученный продуванием газообразного HCl через этанол в течение 10 мин). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Эту смесь медленно добавили к насыщенному раствору бикарбоната натрия. Добавили дополнительное количество карбоната калия. После завершения нейтрализации этанол удалили in vacuo. Продукт экстрагировали тремя порциями ДХМ. Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили. Продукт очистили флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-25% EtOAc в гексанах, для получения желтого маслянистого вещества (1,8 г, 48%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,98 (с, 1H), 4,51 (кв., J=7, 1 Гц, 2H), 3,81 (р, J=8,6 Гц, 1H), 2,48-2,33 (м, 4H), 2,21-2,08 (м, 1H), 2,03-1,93 (м, 1H), 1,45 (т, J=7,1 Гц, 3H); ЖХМС (M+H)⁺: 275,1.

Этап С. 6-(1-Бромциклобутил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновая кислота.

Бром (0,13 мл, 2,6 ммоль) добавили к раствору этил 6-циклобутил-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилата (0,65 г, 2,4 ммоль, из этапа В) в уксусной кислоте (2,0 мл), и нагревали реакционную смесь до 80°C в течение одного ч. Смесь концентрировали, а полученное маслянистое вещество растворили в ТГФ (8,0 мл) и охладили до 0°C. Добавили раствор гидроксида лития, моногидрата (0,20 г, 4,7 ммоль) в воде (2,0 мл). После перемешивания в течение 20 мин добавили 1н. HCl, чтобы довести pH до 4, Ввели дополнительное количество воды и экстрагировали продукт шестью порциями 10% изопропанола в хлороформе. Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали для получения продукта, который использовали без дополнительной очистки (0,64 г, 80%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,27 (с, 1H), 3,17-2,97 (м, 2H), 2,92-2,71 (м, 2H), 2,34 (дтт, J=10,9, 9,1, 6,9 Гц, 1H), 1,84 (дтт, J=11,0, 8,6, 5,6 Гц, 1H); ЖХМС (M+H)⁺: 324,9, 326,7.

Этап D. {транс-3-(4-{[6-(1-Бромциклобутил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

Триэтиламин (0,14 мл, 0,97 ммоль) и бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (0,129 г, 0,292 ммоль) добавили к раствору {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,12 г, 0,24 ммоль, из этапа 1 примера 1b) и 6-(1-бромциклобутил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (0,095 г, 0,29 ммоль, из этапа С) в N,N-диметилформамиде (2,4 мл). Через 1 ч реакционного времени смесь разбавили EtOAc и промыли водой (3×), затем насыщенным соевым раство-

ром, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. В результате флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-5% MeOH в EtOAc, получили продукт в виде маслянистого вещества (0,068 г, 35%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,85 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,41 (д, $J=3$, 7 Гц, 1H), 6,81 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 3,91-3,80 (м, 2H), 3,75-3,63 (м, 2H), 3,59-3,48 (м, 2H), 3,21 (с, 2H), 3,20-1,85 (м, 15H), 1,05-0,74 (м, 2H), -0,06 (с, 9H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}^+$): 799,3, 801,2.

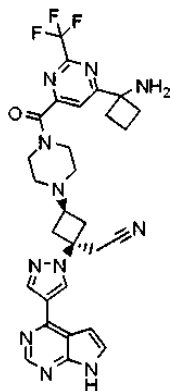
Этап Е. {транс-3-(4-{[6-(1-Аминоциклобутил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

Азид натрия (16 мг, 0,24 ммоль) добавили к раствору {транс-3-(4-{[6-(1-бромциклобутил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,065 г, 0,081 ммоль, из Этапа D) в диметилсульфоксиде (0,42 мл). После перемешивания в течение 4 ч продукт выделили разделением реакционной смеси между этилацетатом и насыщенным соевым раствором. Слой EtOAc промыли дополнительным количеством насыщенного солевого раствора, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Полученный продукт растворили в ТГФ (1,8 мл) и воде (0,4 мл) и по каплям добавили 1,0 М триметилфосфин в ТГФ (0,098 мл, 0,098 ммоль). Через 20 мин растворитель удалили *in vacuo*, а остаток очистили флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-5% MeOH в ДХМ, для получения продукта в виде маслянистого вещества (14 мг, 24%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,85 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,41 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 3,93-3,79 (м, 2H), 3,72-3,57 (м, 2H), 3,21 (с, 2H), 3,12-2,79 (м, 3H), 2,75-2,57 (м, 2H), 2,56-2,37 (м, 6H), 2,30-2,10 (м, 3H), 2,05-1,90 (м, 1H), 1,01-0,77 (м, 2H), -0,06 (с, 9H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}^+$): 736,3.

Этап F. (транс-3-(4-{[6-(1-Аминоциклобутил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

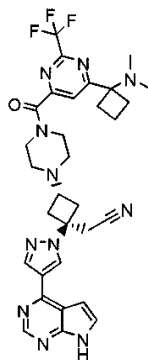
{транс-3-(4-{[6-(1-Аминоциклобутил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (14 мг, 0,019 ммоль, из этапа Е) перемешивали со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение одного ч, а затем растворители удалили *in vacuo*. Остаток растворили в 0,5 мл MeOH, и добавили 0,1 мл этилендиамина. В результате очистки препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/ H_2O , содержащим 0,15% NH_4OH), получили продукт в виде свободного основания (3,5 мг, 30%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,13 (шир. с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,60 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=3$, 6 Гц, 1H), 3,78-3,63 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 3,41-3,31 (м, 2H), 3,08-2,94 (м, 2H), 2,84 (т, $J=7,2$, 7,2 Гц, 1H), 2,59-2,51 (м, 2H), 2,46-2,24 (м, 6H), 2,14-1,97 (м, 3H), 1,92-1,77 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -69,41 (с); ЖХМС иоцикл ($\text{M}+\text{H}^+$): 606,2.

Пример 62. {цис-3-(4-{[6-(1-Аминоциклобутил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



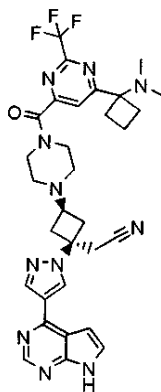
Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 61, используя {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (из этапа 9 примера 1а). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,12 (шир. с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,05 (с, 0H), 7,94 (с, 0H), 7,58 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 3,76-3,57 (м, 2H), 3,45 (с, 2H), 3,40-3,19 (м, 2H), 2,95 (т, $J=7$, 6, 7,9 Гц, 1H), 2,72-2,45 (м, 7H), 2,44-2,34 (м, 2H), 2,34-2,24 (м, 2H), 2,13-1,91 (м, 1H), 1,95-1,68 (м, 1H), 1,32-1,18 (м, 1H), 1,18-1,05 (м, 1H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}^+$): 606,2.

Пример 63. {транс-3-(4-{[6-(1-(Диметиламино)циклобутил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



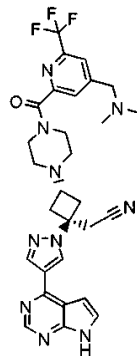
{транс-3-(4-{[6-(1-Аминоциклобутил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (15 мг, 0,020 ммоль, пример 61, этап Е) растворили в метаноле (0,86 мл, 21 ммоль) и добавили уксусную кислоту (0,013 мл, 0,22 ммоль), цианоборгидрид натрия (7,7 мг, 0,12 ммоль) и 37 вес.% формальдегид в воде (5,4 мг, 0,066 ммоль, Sigma-Aldrich). Через 20 мин смесь концентрировали. Остаток перемешивали в растворе ТФК:ДХМ (1:1) в течение одного ч и снова концентрировали. Остаток растворили в 0,5 мл МеОН, к которому добавили 100 мкл этилендиамина, и перемешивали до полного снятия защиты. В результате очистки препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом МеСН/Н₂О, содержащим 0,15% NH₄ОН) получили продукт в виде свободного основания (5,3 мг, 40%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,12 (шир. с, 1Н), 8,83 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 7,89 (с, 1Н), 7,60 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 7,07 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 3,84-3,61 (м, 2Н), 3,43 (с, 2Н), 3,41-3,36 (м, 2Н), 3,07-2,97 (м, 2Н), 2,85 (тт, J=7,2, 7,2 Гц, 1Н), 2,48-2,19 (м, 10Н), 1,96 (с, 6Н), 1,88-1,73 (м, 1Н), 1,65-1,49 (м, 1Н); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -69,52 (с); ЖХМС (М+Н)⁺: 634,2.

Пример 64. {цис-3-(4-{[6-[1-(Диметиламино)циклобутил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 63, начиная с продукта примера 62 (22 мг, 0,030 ммоль), для получения очищенного продукта (7,4 мг, 33%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,17 (шир. с, 1Н), 8,68 (с, 1Н), 8,66 (с, 1Н), 8,38 (с, 1Н), 7,88 (с, 1Н), 7,58 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 7,04 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 3,72-3,60 (м, 2Н), 3,45 (с, 2Н), 3,41-3,00 (м, 2Н), 2,95 (тт, J=7,4, 7,6 Гц, 1Н), 2,76-2,16 (м, 12Н), 1,94 (с, 6Н), 1,86-1,68 (м, 1Н), 1,64-1,46 (м, 1Н); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -69,53 (с), -73,86 (с); ЖХМС (М+Н)⁺: 597,0.

Пример 65. {транс-3-(4-{[4-[(Диметиламино)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Этап А. 6-(Трифторметил)-4-винилпиридин-2-карбоновая кислота.

Смесь 4-бром-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (0,50 г, 1,8 ммоль, Anichem), (2-этил)три-*n*-бутилолова (919 мкл, 3,14 ммоль, Aldrich) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (428 мг, 0,370 ммоль, Strem) в толуоле (4,2 мл) дегазировали продуванием потока азота через раствор в течение 15 мин. Добавили триэтиламин (774 мкл, 5,56 ммоль) и нагревали смесь до 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавили воду и 1н. NaOH и экстрагировали продукт четырьмя порциями этилацетата. Водный слой затем обработали 1н. HCl до достижения pH от 4 до 5 и экстрагировали шестью порциями 10% изопропанола в хлороформе. Объединенные органические экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали для получения неочищенного продукта, который использовали без дополнительной очистки на Этапе В. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,40 (д, J=7, 3 Гц, 1H), 7,88 (д, J=7, 5 Гц, 1H), 6,82 (дд, J=17,6, 10,9 Гц, 1H), 6,23 (д, J=17,4 Гц, 1H), 5,78 (д, J=10,9 Гц, 1H); ЖХМС (M+H)⁺: 218,1.

Этап В. 4-Формил-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота.

6-(Трифторметил)-4-винилпиридин-2-карбоновую кислоту (0,30 г, 0,69 ммоль, неочищенный продукт из Этапа А) растворили в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (5,0 мл), затем добавили периодат натрия (0,44 г, 2,1 ммоль, Aldrich), затем 4 вес.% тетраоксид осмия в воде (0,152 мл, 0,0240 ммоль, Aldrich). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавили раствор тиосульфата натрия и перемешивали смесь в течение 30 мин. Добавили 1н. HCl, чтобы довести pH до значения от 4 до 5, и экстрагировали продукт десятью порциями 10% изопропанола в CHCl₃. Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. В результате флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-10% MeOH в ДХМ, получили частично очищенный продукт (94 мг, выход 20% за этапы А и В). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,25 (с, 1H), 8,83 (д, J=0, 8 Гц, 1H), 8,38 (д, J=7,3 Гц, 1H).

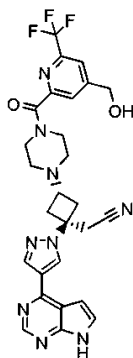
Этап С. {транс-3-(4-{[4-Формил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

Триэтиламин (0,095 мл, 0,68 ммоль) и бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (0,14 г, 0,31 ммоль) добавили к раствору {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,15 г, 0,31 ммоль, из этапа 1 примера 1b) и 4-формил-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (90 мг, 0,2 ммоль, из этапа В) в N,N-диметилформамиде (1,7 мл). После перемешивания в течение 30 мин смесь разбавили EtOAc и промыли водой (3×), затем насыщенным солевым раствором, затем высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. В результате флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-10% MeOH в ДХМ, получили продукт в виде светло-желтого твердого вещества (52 мг, 24%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,17 (с, 1H), 3,85 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,15 (д, J=7, 3 Гц, 1H), 7,41 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,81 (д, J=3, 7 Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 3,96-3,81 (м, 2H), 3,79-3,59 (м, 2H), 3,59-3,49 (м, 2H), 3,21 (с, 2H), 3,09-3,01 (м, 2H), 2,97 (тт, J=6,3, 6,7 Гц, 1H), 2,57-2,38 (м, 6H), 0,95-0,86 (м, 2H), -0,06 (с, 9H); ЖХМС (M+H)⁺: 694,2.

Этап D. {транс-3-(4-{[4-((Диметиламино)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

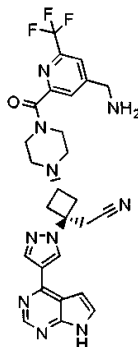
2,0 М Диметиламин в ТГФ (130 мкл, 0,26 ммоль, Aldrich) и триацетоксиборгидрид натрия (27 мг, 0,129 ммоль) добавили к раствору {транс-3-(4-{[4-формил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (15 мг, 0,022 ммоль, из этапа С) в метиленхлориде (1,0 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Смесь концентрировали, затем растворитель заменили изопропиловым спиртом (0,50 мл). После этого добавили 2,0 М диметиламин в ТГФ (22 мкл, 0,043 ммоль) и избыток триацетоксиборгидрида натрия. После перемешивания в течение 24 ч добавили 0,1 н NaOH и экстрагировали продукт EtOAc. Объединенные экстракты дважды промыли водой, один раз насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Остаток перемешивали со смесью 1:1 ДХМ:ТГФ в течение одного ч, концентрировали, затем повторно растворили в 1 мл метанола, к которому затем добавили 0,15 мл этилендиамина. В результате очистки препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) получили продукт в виде свободного основания (2,0 мг, 16%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,71 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,89 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,51 (д, J=3, 6 Гц, 1H), 6,99 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,91-3,81 (м, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,60-3,55 (м, 2H), 3,35 (с, 2H), 3,11-3,04 (м, 2H), 2,97 (тт, J=6,9, 7,1 Гц, 1H), 2,62-2,38 (м, 6H), 2,28 (с, 6H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -71,39 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 593,2.

Пример 66. {транс-3-(4-{[4-(Гидроксиметил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



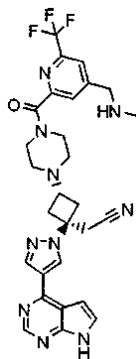
Пример 66 получили в качестве побочного продукта реакции, пример 65, этап D, и выделили во время ВЭЖХ очистки, как описано выше в этом примере (2,5 мг, 20%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,72 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,88 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,51 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 3,92-3,73 (м, 2H), 3,63-3,49 (м, 2H), 3,35 (с, 2H), 3,15-3,02 (м, 2H), 2,97 (тт, $J=6,7,6,9$ Гц, 1H), 2,64-2,36 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -69,84 (с); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 566,2.

Пример 67. {транс-3-(4-{[4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил

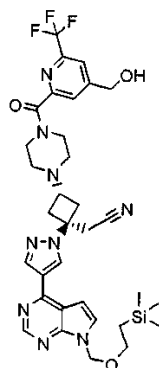


Триэтиламин (6,0 мкл, 0,043 ммоль) и метансульфонилхлорид (2,2 мкл, 0,028 ммоль) добавили к раствору {транс-3-(4-{[4-(гидроксиметил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (15 мг, 0,022 ммоль, полученного так, как описано в примере 68, этап А) в метиленхлориде (0,75 мл). Через 15 мин растворитель удалили in vacuo и ввели 7,0 М аммиак в метаноле (0,3 мл, 2 ммоль, Adrich). Через 3,5 ч смесь концентрировали, остаток растворили в смеси 1:1 ТФК:ДХМ, перемешивали в течение одного ч, затем снова концентрировали. Остаток повторно растворили в 1 мл MeOH, а затем добавили 0,2 мл этилендиамина. После полного снятия защиты продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/ H_2O , содержащим 0,15% NH_4OH), получив продукт в виде свободного основания (2,0 мг, 16%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,71 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,95-7,87 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,51 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,92-3,80 (м, 2H), 3,61-3,53 (м, 2H), 3,35 (с, 2H), 3,14-3,02 (м, 2H), 2,97 (тт, $J=6,9,7,0$ Гц, 1H), 2,61-2,40 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -69,78 (с); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 565,3.

Пример 68. {транс-3-(4-{[4-[(Метиламино)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Этап А. {транс-3-(4-{[4-(Гидроксиметил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил

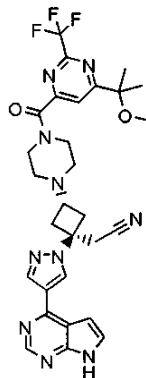


Тетрагидроборат натрия (1,7 мг, 0,046 ммоль) добавили к раствору {транс-3-(4-{[4-формил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (32 мг, 0,046 ммоль, пример 65, этап С) в этаноле (0,50 мл). Через 30 мин реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали продукт EtOAc . Объединенные экстракты промыли водой (3×), затем насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали для получения почти теоретического выхода продукта, который использовали без дополнительной очистки на этапе В. ЖХМС ($M+H$)⁺: 696,3.

Этап В. {транс-3-(4-{[4-[(Метиламино)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

Триэтиламин (4,8 мкл, 0,034 ммоль) и метансульфонилхлорид (1,7 мкл, 0,022 ммоль) добавили к раствору {транс-3-(4-{[4-(гидроксиметил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (12 мг, 0,017 ммоль, из этапа В) в метиленхлориде (0,60 мл). Через 15 мин растворитель удалили *in vacuo* и добавили метиламин, 33 вес.% в этаноле (50 мг, 0,5 ммоль, Aldrich). Реакцию продолжали в течение 1,5 ч, затем растворитель снова удалили *in vacuo*. Неочищенный продукт растворили в смеси 1:1 ТФК:ДХМ, перемешивали в течение одного ч, затем снова концентрировали. Остаток повторно растворили в 1 мл MeOH и добавили 0,2 мл этилендиамина. После полного снятия защиты, установленного по ВЭЖХ, продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH), чтобы получить продукт в виде свободного основания (3,9 мг, 39%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 12,11 (шир. с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,93 (д, J=7, 3 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,60 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,07 (д, J=3, 6 Гц, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,76-3,63 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 3,41-3,36 (м, 2H), 3,08-2,94 (м, 2H), 2,84 (тт, J=7, 0, 7,0 Гц, 1H), 2,45-2,27 (м, 6H), 2,26 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -66,83 (с); ЖХМС ($M+H$)⁺: 579,2.

Пример 69. {транс-3-(4-{[6-(1-Метокси-1-метилэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



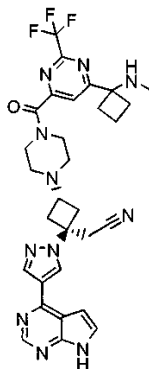
Этап А. 6-(1-Метокси-1-метилэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновая кислота.

Гидрид натрия (0,032 г, 0,80 ммоль, 60% в минеральном масле) и метилйодид (0,031 мл, 0,50 ммоль) добавили к раствору 6-(1-гидрокси-1-метилэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (0,050 г, 0,20 ммоль, пример 58, этап В) в N,N-диметилформамиде (1 мл, 10 ммоль). После перемешивания в течение ночи в реакционную смесь добавили воду и гидроксид лития моногидрат (0,050 мг, 1,2 ммоль). После перемешивания в течение 1,5 ч реакционную смесь подкислили добавлением 1н. HCl для достижения pH 3-4, продукт экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Остаток растворили и дважды выпарили на ротационном испарителе с MeOH для получения продукта, который использовали без дополнительной очистки (0,045 г, 85%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,35 (с, 1H), 3,29 (с, 3H), 1,56 (с, 6H); ЖХМС ($M+H$)⁺: 265,1.

Этап В. {транс-3-(4-{[6-(1-Метокси-1-метилэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

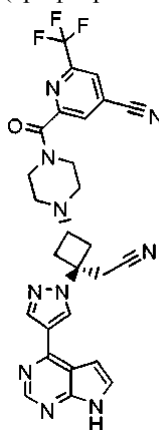
К раствору 6-(1-метокси-1-метилэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (0,045 г, 0,17 ммоль, из Этапа А) в N,N-диметилформамиде (4 мл) последовательно добавили раствор {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,0852 г, 0,173 ммоль, из этапа 1 примера 1b) в N,N-диметилформамиде (2,5 мл), бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (90,4 мг, 0,204 ммоль) и триэтиламин (0,12 мл, 0,85 ммоль). После перемешивания в течение ночи продукт выделили из реакционной смеси, разделив ее между этилацетатом и насыщенным соевым раствором, а водный слой экстрагировали еще двумя порциями этилацетата. Объединенные органические экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. С продукта сняли защиту, перемешивая с ТФК:ДХМ (1:1) в течение 1 ч, выпарили и перемешивали с избытком этилендиамина в метаноле в течение ночи. Раствор отфильтровали и очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH), заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (0,03 г, 30%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,68 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,40 (дд, J=3, 7, 2,2 Гц, 1H), 6,81 (дд, J=3,7, 1,8 Гц, 1H), 3,95-3,71 (м, 2H), 3,71-3,55 (м, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,21 (с, 2H), 3,10-2,87 (м, 3H), 2,57-2,30 (м, 6H), 1,56 (с, 6H); ЖХМС (M+H)⁺: 609,3.

Пример 70. {транс-3-(4-{[6-[1-(Метиламино)циклобутил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



К 1Н-бензотриазол-1-метанолу (3,0 мг, 0,020 ммоль, Aldrich) в этаноле (0,30 мл) добавили {транс-3-(4-{[6-(1-аминоциклобутил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (15 мг, 0,020 ммоль, пример 61, этап Е). Раствор нагревали до 78°C в закрытой пробирке в течение одного ч. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удалили in vacuo, а остаток растворили в тетрагидрофуране (0,60 мл). Добавили тетрагидроборат натрия (4,6 мг, 0,12 ммоль) и перемешивали смесь в течение 40 мин, а затем снова удалили растворитель in vacuo. Остаток повторно растворили в 2,0 мл ДХМ и по каплям добавили 0,40 мл ТФК. После перемешивания в течение 1,5 ч смесь концентрировали ротационным испарением. После этого остаток перемешивали с этилендиамин (0,10 мл) в MeOH (1,0 мл). После полного снятия защиты продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) для получения продукта в виде свободного основания (2,0 мг, 16%). ЖХМС (M+H)⁺: 620,4.

Пример 71. 2-[(4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперазин-1-ил)карбонил]-6-(трифторметил)изоникотинитрил



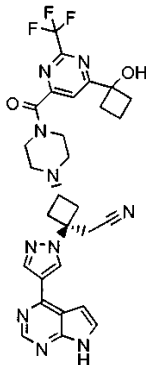
Этап А. 4-Циано-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота.

4-Бром-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (0,150 г, 0,556 ммоль, Anichem) и цианид цинка (0,39 г, 3,3 ммоль) смешали в N-метилпирролидиноне (2 мл) и дегазировали смесь продуванием через нее потока азота в течение 10 мин. Добавили тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,096 г, 0,083 ммоль), дегазирование продолжали в течение 5 мин, затем реакционную смесь закрыли и нагревали в микроволновом реакторе до температуры 160°C в течение 15 мин. Смесь отфильтровали и очистили препаративной ВЭЖХ (элюируя градиентом от 18,8 до 4 0,9% MeCN/H₂O, содержащим 0,1% ТФК, за 1-6 мин, при 60 мл/мин через C18 SunFire 30×100 мм, размер частиц 5 мкм), используя УФ-обнаружение. Продукт элюировался через 5,25 минуты.

Этап В. 2-[(4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил} пиперазин-1-ил)карбонил]-6-(трифторметил)изоникотинитрил.

4-Циано-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (0,025 г, 0,12 ммоль, из этапа А) растворили в N,N-диметилформамиде (3 мл), и к этому раствору последовательно добавили {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,0579 г, 0,117 ммоль, из этапа 1 примера 1b) в виде раствора в N,N-диметилформамиде (1,7 мл), бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (61,4 мг, 0,139 ммоль) и триэтиламин (0,081 мл, 0,58 ммоль). После перемешивания в течение ночи продукт выделили разделением реакционной смеси между этилацетатом и насыщенным соевым раствором. Слои разделили, а водную часть экстрагировали двумя дополнительными порциями этилацетата. Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. СЕМ-защищенное промежуточное соединение очистили флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом до 100% EtOAc в гексанах, затем 10-15% MeOH в ДХМ. Третью полученного материала перемешивали со смесью ТФК:ДХМ (1:1) в течение 1 ч, выпарили, затем перемешивали с 0,2 мл этилендиамина в метаноле в течение 30 мин. Затем раствор отфильтровали и очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH), заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (5 мг, 20%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,71 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,33 (д, J=7, 3 Гц, 1H), 8,26 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,51 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,98 (д, J=3, 7 Гц, 1H), 3,89-3,80 (м, 2H), 3,62-3,53 (м, 2H), 3,35 (с, 2H), 3,12-3,03 (м, 2H), 2,97 (тт, J=7,1, 7,3 Гц, 1H), 2,67-2,29 (м, 6H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -70,18 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 561,0.

Пример 72. {транс-3-(4-{[6-(1-Гидроксициклобутил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил} пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Этап А. 6-(1-Гидроксициклобутил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновая кислота.

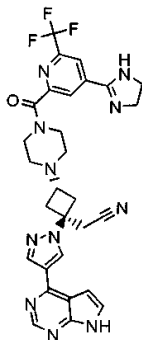
К раствору этил 6-циклобутил-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилата (0,200 г, 0,729 ммоль, пример 61, этап В) в воде (1 мл) и трет-бутиловом спирте (1 мл) добавили перманганат калия (0,23 г, 1,4 ммоль), а затем быстро добавили карбонат натрия (0,15 г, 1,4 ммоль). После перемешивания в течение ночи смесь отфильтровали. Полученную смесь выстаивали на открытом воздухе в течение 3 дней, за это время образовался коричневый осадок. Смесь снова отфильтровали и очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,1% ТФК) и выпарили для получения продукта, содержащего лишь незначительное количество ТФК (0,01 г, 5%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,41 (с, 1H), 2,75-2,46 (м, 2H), 2,44-2,15 (м, 2H), 2,18-1,77 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CD₃OD) δ -72,09 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 263,0.

Этап В. {транс-3-(4-{[6-(1-Гидроксициклобутил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил} пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

К 6-(1-гидроксициклобутил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновой кислоте (0,010 г, 0,038 ммоль, из этапа А) и {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрилу (0,019 г, 0,038 ммоль, из этапа 1 примера 1b) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавили бензотриазол-1-илокситрис (диметиламино)фосфония гексафторфосфат (20,2 мг, 0,0458 ммоль) и триэтиламин (0,026 мл, 0,19 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разделили между этилацетатом и водой. Слои раздели-

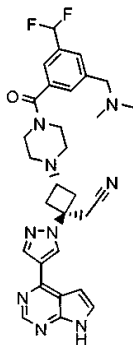
ли, а водную часть экстрагировали двумя дополнительными порциями этилацетата. Объединенные экстракты промыли насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. Защиту сняли перемешиванием со смесью ТФК:ДХМ (1:1) в течение 1 ч, выпариванием, затем перемешиванием с этилендиамином (0,2 мл) в метаноле до полного снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH), заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (15 мг, 65%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,83 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,40 (дд, J=3,7, 2,3 Гц, 1H), 6,81 (дд, J=3,7, 1,8 Гц, 1H), 3,92-3,75 (м, 2H), 3,70-3,64 (м, 2H), 3,64 (с, 1H), 3,21 (с, 2H), 3,10-3,01 (м, 2H), 2,98 (тт, J=6,7, 6,7 Гц, 1H), 2,69-2,57 (м, 2H), 2,57-2,37 (м, 8H), 2,20-1,93 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -70,72 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 607,2.

Пример 73. {транс-3-(4-{[4-(4,5-Дигидро-1H-имидазол-2-ил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Следовали способу примера 71, изменив его следующим образом: во время снятия защиты перемешивание с этилендиамином продолжали в течение ночи, а не 30 мин. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 12,11 (шир. с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,28 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,21 (д, J=7, 1 Гц, 1H), 7,60 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,07 (д, J=3, 6 Гц, 1H), 3,89 (т, J=10,1 Гц, 2H), 3,77-3,61 (м, 2H), 3,49 (т, J=10,4 Гц, 2H), 3,44-3,36 (м, 4H), 3,07-2,96 (м, 2H), 2,84 (тт, J=6, 8, 7,0 Гц, 1H), 2,47-2,14 (м, 6H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -67,02 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 604,3.

Пример 74. {транс-3-(4-{3-(Дифторметил)-5-[(диметиламино)метил]бензоил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Этап А. Метил 3-[(диметиламино)метил]-5-(гидроксиметил)бензоат.

В реакционную пробирку поместили метил 3-бромо-5-(гидроксиметил)бензоат (1,2 г, 4,9 ммоль, полученный так, как описано в WO 2003/048111, из диметил 5-бромизофталата, Alfa Aesar), карбонат цезия (4,79 г, 14,7 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин (280 мг, 0,59 ммоль, Aldrich), калия [(диметиламино)метил](трифтор)борат(1-) (0,970 г, 5,88 ммоль, Aldrich), ацетат палладия (66 мг, 0,29 ммоль) и ТГФ:H₂O (10:1, 30 мл). Реакционную смесь дегазировали продуванием потока азота в течение 10 мин. Пробирку закрыли и нагревали при 80°C в течение 17 ч. Реакционную смесь разделили между водой и этилацетатом. Органический слой дважды промыли водой. Объединенные водные части затем насытили NaCl и экстрагировали продукт восемью порциями ДХМ. Экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали для получения продукта в виде бесцветного маслянистого вещества (0,37 г, 34%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) : δ 7,94 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 4,74 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,46 (с, 2H), 2,24 (с, 6H); ЖХМС (M+H)⁺: 224,1.

Этап В. Метил 3-[(диметиламино)метил]-5-формилбензоат.

Оксид марганца (IV) (0,72 г, 8,3 ммоль) добавили к метил 3-[(диметиламино)метил]-5-(гидроксиметил)бензоату (0,37 г, 1,6 ммоль, из этапа А) в толуоле (15 мл). Смесь нагревали до 105°C в течение 2 ч, затем охладили до комнатной температуры и отфильтровали. Растворитель удалили из фильтрата in vacuo для получения продукта в виде бесцветного маслянистого вещества (0,30 г, 82%). ¹H ЯМР (400 МГц,

CDCl_3) : δ 10,07 (с, 1H), 8,43 (дд, 1H), 8,25 (дд, 1H), 8,05 (дд, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 2,26 (с, 6H); ЖХМС (М+Н)⁺: 222,1.

Этап С. Метил 3-(диформатил)-5-[(диметиламино)метил]бензоат.

Метил 3-[(диметиламино)метил]-5-формилбензоат (99 мг, 0,45 ммоль, из этапа В) перемешивали в DeoxoFluor® (495 мкл, 2,69 ммоль), содержащем этанол (5 мкл, 0,09 ммоль) в течение 24 ч. Смесь погасили капельным добавлением NaHCO_3 в ледяной насыщенный раствор. Продукт выделили экстракцией с использованием ДХМ. Органический экстракт дважды промыли водой, один раз насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали для получения продукта в виде светло-желтого маслянистого вещества, который использовали без дополнительной очистки (0,046 г, 30%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,09 (с, 2H), 7,69 (с, 1H), 6,68 (т, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,36 (с, 2H), 2,25 (с, 6H); ЖХМС (М+Н)⁺: 244,1.

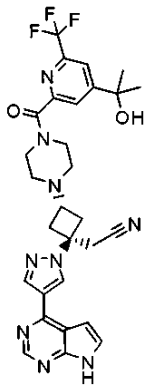
Этап D. 3-(Диформетил)-5-[(диметиламино)метил]бензойная кислота.

Гидроксид лития, моногидрат (65,2 мг, 1,55 ммоль) в воде (0,7 мл) добавили к раствору метил 3-(диформетил)-5-[(диметиламино)метил]бензоата (45 мг, 0,13 ммоль, из этапа С) в тетрагидрофуране (2 мл). После перемешивания в течение 3,5 ч смесь обработали 1н. HCl для доведения pH до 7, затем ТГФ удалили ротационным испарением. Добавили ацетонитрил для получения смеси 1:1 АСН:вода, смесь отфильтровали, а фильтрат очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, содержащим 0,15% NH_4OH), для получения продукта в виде твердого белого вещества (0,030 г, 100%). ¹H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,95 (с, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,05 (т, 1H), 3,44 (с, 2H), 2,15 (с, 6H); ЖХМС (М+Н)⁺: 230,1.

Этап E. {транс-3-(4-{3-(Диформетил)-5-[(диметиламино)метил]бензоил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

3-(Диформетил)-5-[(диметиламино)метил]бензойную кислоту (14,0 мг, 0,0609 ммоль, из этапа D) растворили в ТГФ (0,56 мл). Добавили триэтиламин (28,3 мкл, 0,203 ммоль) и N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (21,2 мг, 0,0558 ммоль) и перемешивали смесь в течение 15 мин. Добавили {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (25,0 мг, 0,0507 ммоль, из этапа 1 примера 1b) и перемешивали реакционную смесь в течение двух ч. Реакционную смесь разделили между водой и этилацетатом. Органический слой промыли водой, 0,1н. NaOH и насыщенным раствором NaCl , высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Остаток растворили в смеси 1:1 ДХМ:ТФК, перемешивали в течение 1 ч, снова концентрировали, затем перемешивали с этилендиамином (0,2 мл) в метаноле (1 мл) до полного снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, содержащим 0,15% NH_4OH), заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (11,8 мг, 40%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, $J=3$, 5 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,45 (с, 2H), 7,26-6,77 (м, 2H), 3,66 (шир. м, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,43 (с, 2H), 3,34 (шир. м, 2H), 3,07-2,89 (м, 2H), 2,83 (тт, $J=7$, 3, 7,4 Гц, 1H), 2,43-2,21 (м, 6H), 2,15 (с, 6H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -107,70 (д, $J=55,9$ Гц); ЖХМС (М+Н)⁺: 574,3.

Пример 75. {транс-3-(4-{4-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-6-(триформетил)пиридин-2-ил}карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Этап A. 2-Хлор-6-(трифторметил)изоникотиновая кислота и 2-хлор-6-(трифторметил)никотиновая кислота.

2-Хлор-6-(трифторметил)пиридин (20,0 г, 110 ммоль, Synquest) растворили в тетрагидрофуране (400 мл), а затем добавили 1,0 М хлорид лития - хлор(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил) магний (1:1) в ТГФ (132 мл, 132 ммоль, Aldrich). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем охладили до -78°C, и в колбу добавили 67 г твердого сухого льда. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, а затем оставили медленно нагреваться до комнатной температуры. После достижения комнатной температуры реакцию погасили водой, вылили в 1н. NaOH и промыли диэтиловым эфиром. Водную фазу затем подкислили концентрированной HCl до pH~1 и экстрагировали

диэтиловым эфиром. Объединенные экстракты промыли водой, затем насыщенным раствором NaCl, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали для получения региоизомерной смеси карбоновых кислот 1,2:1 (11,65 г, 47%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,43 (дд, $J=7, 9, 0,8$ Гц, 1H), 6,17 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 8,11 (дд, $J=1,1, 0,6$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=1, 9$ Гц, 1H).

Этап В. 2-[2-Хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]пропан-2-ол (выделен заданный изомер).

К раствору 2-хлор-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (0,45 г, 2,0 ммоль) и 2-хлор-6-(трифторметил)изоникотиновой кислоты (0,55 г, 2,4 ммоль) (в виде смеси из Этапа А) в тетрагидрофуране (10 мл), охлажденному на ледяной бане, добавили триэтиламин (0,64 мл, 4,6 ммоль), а затем изобутил хлорформат (0,60 мл, 4,6 ммоль, Aldrich). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем отфильтровали через слой целита в колбу, содержащую 3,0 М метилмагний бромид в диэтиловом эфире (4,0 мл, 12 ммоль, Aldrich) в тетрагидрофуране (5 мл), также охлажденный на ледяной бане. Слой целита промыли дополнительно 10 мл ТГФ. После нагревания до комнатной температуры к реакционной смеси добавили дополнительную порцию 3,0 М метилмагния бромида в диэтиловом эфире (4,0 мл, 12 ммоль). После того, как по ВЭЖХ было обнаружено, что реакция завершилась, к реакционной смеси добавили насыщенный раствор хлорида аммония. После перемешивания в течение 20 мин смесь перенесли в делительную воронку и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промыли водой и насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. В результате флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-30% EtOAc в гексанах, получили продукт (0,28 г, 58%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,70 (д, $J=7, 4$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 1,60 (с, 6H); ЖХМС ($M+H$) $^+$: 240,1, 242,1.

Этап С. 4-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-6-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил.

Раствор 2-[2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]пропан-2-ола (0,230 г, 0,960 ммоль, из этапа В) и цианида цинка (0,676 г, 5,76 ммоль) в N-метилпирролидиноне (4 мл) дегазировали продуванием потока азота через раствор в течение 10 мин. Добавили тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,22 г, 0,19 ммоль) и таким же образом дегазировали еще 5 мин. Пробирку закрыли и нагревали в микроволновом реакторе до 140°C в течение 10 мин. Продукт выделили из реакционной смеси, разделив ее между водой и этилацетатом, экстрагировали (3×) и высушили объединенные экстракты над сульфатом натрия. Затем высушенные экстракты отфильтровали и концентрировали. В результате флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-25% EtOAc в гексанах, получили продукт (110 мг, 50%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,00 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J=1, 6$ Гц, 1H), 1,62 (с, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -68,39 (с); ЖХМС ($M+H$) $^+$: 231,1.

Этап D. 4-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота.

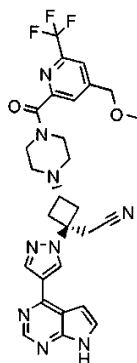
К раствору 4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-6-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила (0,088 г, 0,38 ммоль, из этапа С) в этаноле (4 мл) добавили 1,0 М гидроксид натрия в воде (1,5 мл, 1,5 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 90°C в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь подкислили добавлением 1н. HCl до pH 5 и удалили этанол in vacuo. Оставшуюся водную смесь экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали для получения продукта, который использовали без дополнительной очистки (80 мг, 84%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,43 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 1,57 (с, 6H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -69,39 (с); ЖХМС ($M+H$) $^+$: 250,1.

Этап E. {транс-3-(4-{[4-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил} пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

4-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (0,0498 г, 0,200 ммоль, из Этапа D) растворили в N,N-диметилформамиде (5 мл), и к этому раствору добавили {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,100 г, 0,203 ммоль, из этапа 1 примера 1b), а затем бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (106,1 мг, 0,2398 ммоль) и триэтиламин (0,14 мл, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем разделили между этилацетатом и насыщенным соевым раствором. Водную часть экстрагировали двумя дополнительными порциями этилацетата.

Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт перемешивали со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1 ч, затем выпарили и перемешивали с избытком этилендиамина в метаноле до полного снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/ H_2O , содержащим 0,15% NH_4OH), заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (62 мг, 52%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,79 (шир. с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,00 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=7, 6$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 3,93-3,80 (м, 2H), 3,77-3,64 (м, 2H), 3,22 (с, 2H), 3,13-2,87 (м, 3H), 2,58-2,35 (м, 6H), 1,61 (с, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -68,19 (с); ЖХМС ($M+H$) $^+$: 594,3.

Пример 76. {транс-3-(4-{[4-(Метоксиметил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил} пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Этап А. [2-Хлор-6-(трифторметил) пиридин-4-ил]метанол и [2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метанол.

К раствору 2-хлор-6-(трифторметил)никотиновой кислоты (0,90 г, 4,0 ммоль) и 2-хлор-6-(трифторметил)изоникотиновой кислоты (1,1 г, 4,9 ммоль) (смесь региоизомеров, полученная в примере 75, этап А) в тетрагидрофуране (20 мл), охлажденному на ледяной бане, добавили триэтиламин (1,3 мл, 9,2 ммоль), а затем изобутил хлорформиат (1,2 мл, 9,2 ммоль, Aldrich). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем отфильтровали через короткий слой целита в колбу, содержащую тетрагидроборат натрия (1,0 г, 26 ммоль) в воде (10 мл), которую также охладили на ледяной бане. Для промывания целита в реакционной колбе использовали дополнительное количество ТГФ (10 мл). После нагревания до комнатной температуры добавили воду и разделили слои. Слой ТГФ сохранили, а водный слой экстрагировали тремя порциями этилацетата, которые объединили с исходным органическим ТГФ слоем. Объединенные органические экстракты промыли насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Приняли теоретический выход и использовали продукт без дополнительной очистки, в виде смеси региоизомеров. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,11 (д кв., $J=7,8$, 0,9 Гц, 1H), 7,68 (д, $J=7$, 8 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,83 (с, 2H); ЖХМС ($M+H$) $^+$: 212,0.

Этап В. 2-Хлор-4-(метоксиметил)-6-(трифторметил)пиридин (выделен заданный изомер).

К раствору [2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]метанола (0,84 г, 4,0 ммоль) и [2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил] метанола (0,84 г, 4,0 ммоль) (в виде смеси региоизомеров из этапа А) в N,N -диметилформамиде (8,6 мл) добавили карбонат калия (3,3 г, 24 ммоль), а затем метилйодид (0,99 мл, 16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавили дополнительное количество ДМФ (10 мл), метилйодида (2,0 мл, 32 ммоль) и карбоната калия (3,3 г, 24 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 72 ч. В реакционную смесь добавили воду и экстрагировали продукт тремя порциями этилацетата. Объединенные органические экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Флэш-хроматография на силикагеле, с элюированием градиентом 0-25% EtOAc в гексанах, позволила выделить заданный изомер, загрязненный небольшим количеством нежелательного изомера. Заданный изомер: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,56 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 4,53 (дд, 2H), 3,48 (с, 3H).

Этап С. 4-(Метоксиметил)-6-(трифторметил) пиридин-2-карбонитрил.

Раствор 2-хлор-4-(метоксиметил)-6-(трифторметил)пиридина (0,5 г, 2 ммоль, из этапа В) и цианида цинка (1,56 г, 13,3 ммоль) в N -метилпирролидиноне (8 мл) дегазировали продуванием потока азота через раствор в течение 10 мин. Добавили тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,51 г, 0,44 ммоль) и таким же образом дегазировали смесь в течение 5 мин. Реакционную пробирку закрыли и нагревали в микроволновом реакторе до 140°C в течение 10 мин. Реакционную смесь разделили между водой и этилацетатом, а водную часть экстрагировали двумя дополнительными порциями этилацетата. Объединенные органические экстракты промыли водой, затем насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. В результате флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-30% EtOAc в гексанах, получили очищенный продукт (0,36 г, 80%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,87-7,83 (м, 2H), 4,60 (дд, $J=0$, 9 Гц, 2H), 3,51 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -68,55 (с); ЖХМС ($M+H$) $^+$: 217,1.

Этап D. 4-(Метоксиметил)-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота.

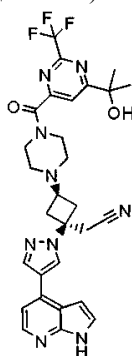
К раствору 4-(метоксиметил)-6-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила (0,36 г, 1,7 ммоль, из этапа С) в этаноле (20 мл) добавили 1,0 М гидроксид натрия в воде (6,5 мл, 6,5 ммоль) и нагревали реакционную смесь на масляной бане, поддерживая температуру при 90°C , в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавили 1н. HCl для достижения pH 2, а продукт экстрагировали этилацетатом (3 $\times$). Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали для получения кристаллического вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,29 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 4,66 (с, 2K), 3,49 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD) δ -69,56 (с); ЖХМС ($M+H$) $^+$: 236,0.

Этап Е. {транс-3-(4-{4-(Метоксиметил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил}карбонил}пиперазин-1-

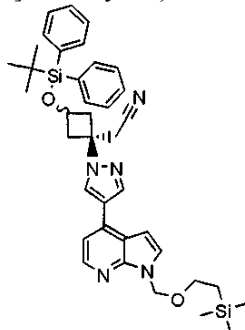
ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

4-(Метоксиметил)-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (0,0470 г, 0,200 ммоль, из этапа D) растворили в N,N-диметилформамиде (5 мл), и к этому раствору добавили {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,100 г, 0,203 ммоль, из этапа 1 примера 1b), а затем бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (106,1 мг, 0,2398 ммоль) и триэтиламин (0,14 мл, 1,0 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разделили между этилацетатом и насыщенным соевым раствором. Водную часть еще два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт перемешивали со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1 ч, выпарили, затем перемешивали с избытком этилендиамина в метаноле до полного снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH), заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (49 мг, 42%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,14 (шир. с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,74 (д, J=7, 4 Гц, 1H), 7,41 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,81 (д, J=3, 6 Гц, 1H), 4,57 (с, 2H), 3,94-3,80 (м, 2H), 3,76-3,61 (м, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,22 (с, 2H), 3,12-2,80 (м, 3H), 2,60-2,34 (м, 6H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -68,34 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 580,3.

Пример 77. {цис-3-(4-{[6-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил

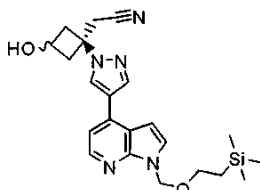


Этап А. {3-{[трет-Бутил(дифенил)силил]окси}-1-[4-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (смесь диастереомеров)



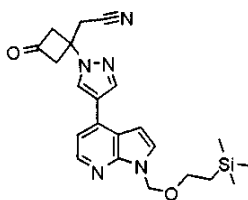
К раствору (3-{[трет-бутил(дифенил)силил]окси}циклобутилен)ацетонитрила (4,0 г, 8,7 ммоль, из этапа 4 примера 1a) и 4-(1Н-пиразол-4-ил)-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-пирроло[2,3-b]пиридина (1,50 г, 4,77 ммоль, US 20090181959) в ацетонитриле (10 мл, 200 ммоль) добавили 1, 8-дизабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (0,68 мл, 4,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавили дополнительную порцию 1, 8-дизабицикло[5,4,0]ундец-7-ена (0,7 мл, 5 ммоль) и реакция продолжалась еще 72 ч. Ацетонитрил удалили in vacuo. Флэш-хроматографию на силикагеле, элюируя 0%-30% EtOAc в гексанах, использовали для очистки продукта, который получили в виде смеси диастереомеров (2 г, 60%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,33 (д, J=5, 0 Гц, 1H основной), 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1H неосновной), 8,06 (с, 1H основной), 8,03 (с, 1H основной), 8,00 (с, 1H неосновной), 7,93 (с, 1H неосновной), 7,70-7,31 (м, 10H основной и 10H неосновной), 7,19 (д, J=5, 0 Гц, 1H основной), 7,11 (д, J=5,0 Гц, 1H неосновной), 6, 74 (д, J=3,6 Гц, 1H основной), 6,63 (д, J=3,7 Гц, 1H неосновной), 5,71 (с, 2H основной), 5,69 (с, 2H неосновной), 4,49-4,39 (м, 1H неосновной), 4,33 (тт, J=7, 0, 7,0 Гц, 1H основной), 3,67-3,45 (м, 2H основной и 2H неосновной), 3,22 (с, 2H неосновной), 3,11-2,95 (м, 2H неосновной), 2,92-2,77 (м, 6H основной), 2,65-2,50 (м, 2H неосновной), 1,08 (с, 9H неосновной), 1,03 (с, 9H основной), 0,98-0,80 (м, 2H основной и 2H неосновной), -0,06 (с, 9H основной), -0,08 (с, 9H неосновной); ЖХМС (M+H)⁺: 662,1.

Этап В. {3-{Гидрокси-1-[4-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (смесь диастереомеров)



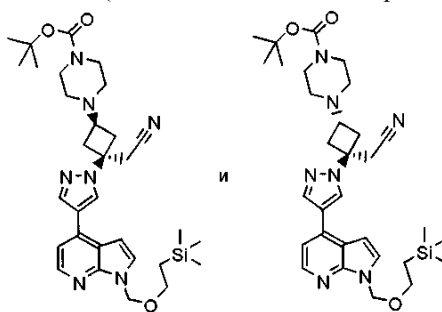
К {3-{{трет-бутил(дифенил)силил}окси}-1-[4-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрилу (2,0 г, 3,0 ммоль, в виде смеси диастереомеров из этапа А) в этаноле (82 мл) добавили 5,0 М раствор гидроксида натрия в воде (9 мл, 50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавили водой и удалили этанол *in vacuo*. Водную смесь экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические экстракты промыли водой, затем насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. Продукт, в виде смеси диастереомеров, использовали без дополнительной очистки на этапе С. ЖХМС (М+Н)⁺: 424,2.

Этап С. {3-Оксо-1-[4-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



К раствору {3-гидрокси-1-[4-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (1,3 г, 3,1 ммоль, смесь диастереомеров из этапа В) в метиленхлориде (40 мл) добавили периодиан Десс-Мартина (1,63 г, 3,84 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч и 15 мин, реакционную смесь вылили в 1 н NaOH и экстрагировали тремя порциями ДХМ. Объединенные экстракты промыли 1н. NaOH, затем насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, декантировали, а растворитель удалили *in vacuo*. В результате флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя сначала градиентом 0-3 0% EtOAc в гексанах, затем быстрым градиентом до 100% EtOAc, получили продукт (1,1 г, 85%). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,34 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 8,14 (с, 1Н), 8,11 (с, 1Н), 7,42 (д, J=3, 7 Гц, 1Н), 7,18 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 6,71 (д, J=3, 7 Гц, 1Н), 5,71 (с, 2Н), 4,10-3,97 (м, 2Н), 3,74-3,61 (м, 2Н), 3,61-3,47 (м, 2Н), 3,28 (с, 2Н), 0,98-0,86 (м, 2Н), -0,07 (с, 9Н); ЖХМС (М+Н)⁺: 422,2.

Этап D. трет-Бутил 4-{цис-3-(цианометил)-3-[4-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперазин-1-карбоксилат и трет-бутил 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперазин-1-карбоксилат (выделен каждый диастереомер)

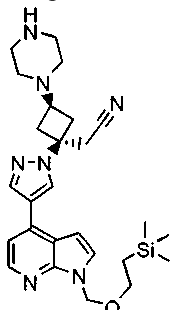


Дихлорид цинка (0,210 г, 1,54 ммоль) и цианоборгидрид натрия (0,194 г, 3,08 ммоль) смешали в метаноле (6,5 мл) (в соответствии со способом, найденным в JOC 1985, 50, 1927-1932) и перемешивали в течение 2 ч. После образования восстановительной смеси {3-оксо-1-[4-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (1,10 г, 2,61 ммоль, из Этапа С) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат (1,15 г, 6,17 ммоль, Aldrich) смешали в метаноле (30 мл) для растворения, затем добавили восстановительный раствор, полученный смешиванием дихлорида цинка и цианоборгидрида натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Метанол удалили *in vacuo*. Добавили насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали раствор тремя порциями этилацетата. Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. В результате флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-10% MeOH в ДХМ, получили продукт (1,27 г, 82%) в виде смеси диастереомеров: ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,32 (д, J=5,1 Гц, 1Н), 8,31 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 8,12 (с, 1Н), 8,08 (с, 1Н), 8,04 (с, 1Н), 8,04 (с, 1Н), 7,41 (д, J=3,7 Гц, 1Н), 7,40

(д, J=3,7 Гц, 1H), 7,19 (д, J=5, 1 Гц, 1H), 7,17 (д, J=5, 8 Гц, 1H), 6,73 (д, J=3,1 Гц, 1H), 6,71 (д, 1H), 5,71 (с, 4H), 3,59-3,50 (м, 4H), 3,45 (м, 8H), 3,19 (с, 2H), 3,11 (с, 2H), 3,07-2,95 (м, 2H), 2,94-2,60 (м, 6H), 2,53-2,39 (м, 2H), 2,33 (м, 8H), 1,61 (с, 18H), 0,99-0,73 (м, 4H), -0,07 (д, J=0, 7 Гц, 18H).

Для разделения цис- и транс-изомеров использовали хиральную ВЭЖХ: колонка CHIRALPAK IA, 30% EtOH в гексанах при 14 мл/мин, ~75 мг/ввод пробы, время удерживания Пика 1: 9,725 минуты; время удерживания Пика 2: 12,804 минуты.

Этап Е. {цис-3-Пиперазин-1-ил-1-[4-(1-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил

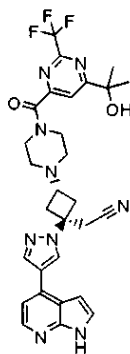


трет-Бутил 4-{цис-3-(цианометил)-3-[4-(1-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперазин-1-карбоксилат (0,7 г, 1 ммоль, пик 1 из этапа D) растворили в 1,4-диоксане (14 мл) и добавили 4,0 М хлороводород в диоксане (10 мл, 40 ммоль). После перемешивания в течение 72 ч добавили воду (10 мл), и гетерогенная смесь стала раствором, а затем продолжили реакцию. После перемешивания в течение 5 ч, реакционную смесь вылили в насыщенный раствор бикарбоната натрия для нейтрализации и удалили диоксан in vacuo. Водную смесь экстрагировали этилацетатом (4×), а объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. (0,56 г, 93%). ЖХМС (M+H)⁺: 492,1.

Этап F. {цис-3-(4-{[6-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

6-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновую кислоту (0,0125 г, 0,0501 ммоль, Пример 58, Этап B) растворили в N,N-диметилформамиде (1 мл), и к этому раствору добавили {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(1-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,025 г, 0,0501 ммоль, из этапа E, образовавшийся из пика 1 Этапа D), а затем бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (26,57 мг, 0,06008 ммоль) и триэтиламин (0,035 мл, 0,25 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разделили между этилацетатом и насыщенным соевым раствором, а водную часть экстрагировали этилацетатом еще два раза. Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт перемешивали со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1 ч, выпарили, затем перемешивали с этилендиамином (1,5 мл) в метаноле (5 мл) в течение ночи. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH), заморозили и лиофилизировали для получения свободного основания (5 мг, 20%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,05 (с, 1H), 8,30 (д, J=5, 0 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,05 (с, 2H), 7,37 (д, J=3, 5 Гц, 1H), 7,18 (д, J=5, 1 Гц, 1H), 6,72 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,90-3,78 (м, 2H), 3,69-3,58 (м, 2H), 3,12 (с, 2H), 2,94 (тт, J=7,2, 7,7 Гц, 1H), 2,88-2,78 (м, 2H), 2,78-2,63 (м, 2H), 2,57-2,50 (м, 2H), 2,50-2,41 (м, 2H), 1, 62 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -70,71 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 594,1.

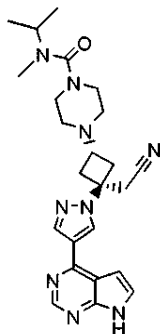
Пример 78. {транс-3-(4-{[6-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 77, начиная с пика 2 из этапа D, для получения продукта в виде свободного основания (5 мг, 20%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 10,00 (с, 1H), 8,31 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,40 (д, J=3, 5 Гц, 1H), 7,19 (д, J=5, 0 Гц,

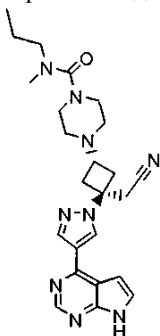
1H), 6,72 (д, J=3,5 Гц, 1H), 3,97-3,83 (м, 2H), 3,76-3,51 (м, 2H), 3,19 (с, 2H), 3,11-3,00 (м, 2H), 2,98 (тт, J=6,5, 6,8 Гц, 1H), 2,59-2,39 (м, 6H), 1,62 (с, 6H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -70,71 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 594,1.

Пример 79. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-изопропил-N-метилпиперазин-1-карбоксамид



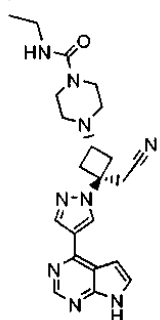
К N-метил-2-пропанамину (13,4 мкл, 0,183 ммоль, Aldrich) в ацетонитриле (0,5 мл) добавили 1,89 М фосген в толуоле (0,193 мл, 0,365 ммоль), затем N,N-диизопропилэтиламин (0,0318 мл, 0,183 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч растворители и избыток реагентов удалили in vacuo. Остаток восстановили в смеси 1:1 MeCN:ДХМ и добавили N,N-диизопропилэтиламин (0,0318 мл, 0,183 ммоль), а затем {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,030 г, 0,061 ммоль, из этапа 1 примера 1b) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Смесь разбавили водой и экстрагировали EtOAc. Экстракты промыли водой, насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток перемешивали со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1 ч, выпарили, затем перемешивали с 0,2 мл этилендиамина в метаноле. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH), заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (12,8 мг, 46%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,06 (шир. с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 3,90 (гепт, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,14-3,04 (м, 4H), 3,04-2,94 (м, 2H), 2,79 (тт, J=7,2, 7,3 Гц, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,42-2,21 (м, 6H), 1,04 (д, 6H); ЖХМС (M+H)⁺: 462,3.

Пример 80. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-метил-N-пропилпиперазин-1-карбоксамид



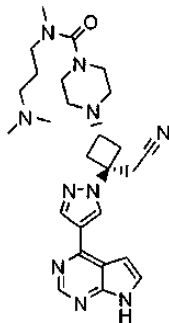
Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 79, используя N-метил-N-пропиламин (18,7 мкл, 0,183 ммоль, Acros), для получения продукта в виде свободного основания (13 мг, 46%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,10 (шир. с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,10 (м, 4H), 3,06-2,92 (м, 4H), 2,78 (тт, J=7,5, 7,8 Гц, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,40-2,18 (м, 6H), 1,54-1,38 (м, 2H), 0,79 (т, 3H); ЖХМС (M+H)⁺: 462,3.

Пример 81. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-этилпиперазин-1-карбоксамид



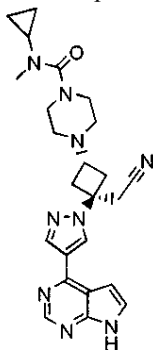
{транс-3-Пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] циклобутил}ацетонитрил (30,0 мг, 0,0609 ммоль, из этапа 1 примера 1b) растворили в ацетонитриле (0,40 мл) и добавили изоцианатоэтан (8,6 мг, 0,12 ммоль, Aldrich). После перемешивания в течение 1 ч растворитель и избыток реагентов удалили *in vacuo*. Остаток перемешивали со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1 ч, выпарили, затем перемешивали с 0,2 мл этилендиамина в метаноле до полного снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH), заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (16,7 мг, 63%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,06 (шир. с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,47 (т, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,32-3,21 (м, 4H), 3,08-2,93 (м, 4H), 2,76 (тт, J=7,3, 7,3 Гц, 1H), 2,40-2,30 (м, 2H), 2,28-2,15 (м, 4H), 0,99 (т, J=7,1 Гц, 3H); ЖХМС (M+H)⁺: 434,1.

Пример 82. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] циклобутил}-N-[3-(диметиламино)пропил]-N-метилпиперазин-1-карбоксамид



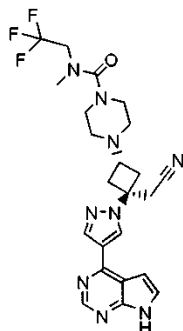
К N,N,N'-триметилпропан-1,3-диамину (0,0212 г, 0,183 ммоль, Alfa Aesar) в ацетонитриле (0,5 мл) добавили 1,89 М фосген в толуоле (0,193 мл, 0,365 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч, растворитель удалили *in vacuo*. Остаток растворили в смеси 1:1 MeCN:ДХМ и добавили {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,030 г, 0,061 ммоль, из этапа 1 примера 1b) и N,N-диизопропилэтиламин (64 мкл, 0,36 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи. Смесь разбавили водой и экстрагировали EtOAc. Экстракт промыли водой, насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток перемешивали со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1 ч, выпарили, затем перемешивали с 0,2 мл этилендиамина в метаноле до полного снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH), заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (10,3 мг, 34%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,10 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, J=3, 5 Гц, 1H), 7,07 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,14-2,93 (м, 8H), 2,77 (тт, J=7,4, 7,5 Гц, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,40-2,23 (м, 6H), 2,13 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,09 (с, 6H), 1,58 (р, J=7, 0 Гц, 2H); ЖХМС (M+H)⁺: 505,2.

Пример 83. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] циклобутил}-N-циклопропил-N-метилпиперазин-1-карбоксамид



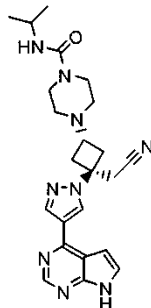
Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 79, используя N-метилциклопропанамина гидрохлорид (0,0196 г, 0,183 ммоль, Accela ChemBio, Inc.), для получения продукта в виде свободного основания (21,8 мг, 78%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,98 (шир. с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,07 (д, J=3, 6 Гц, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,26-3,17 (м, 4H), 3,04-2,94 (м, 2H), 2,78 (тт, J=7,3, 7,4 Гц, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,57 (тт, J=6,9, 3,7 Гц, 1H), 2,39-2,31 (м, 2H), 2,31-2,22 (м, 4H), 0,63 (тд, J=6, 9, 4,9 Гц, 2H), 0,50-0,44 (м, 2H); ЖХМС (M+H)⁺: 460,3.

Пример 84. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] циклобутил}-N-метил-N-(2,2,2-трифторэтил) пиперазин-1-карбоксамид



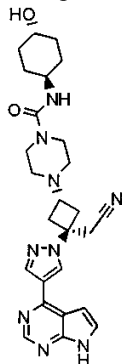
Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 79, используя 2,2,2-трифтор-N-метилэтанамин гидрохлорид (0,0273 г, 0,183 ммоль, Matrix Scientific), для получения продукта в виде свободного основания (11,5 мг, 38%). ^1H ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ 12,11 (шир. с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, $J=3$, 6 Гц, 1H), 7,07 (д, $J=3$, 6 Гц, 1H), 4,04 (кв., $J=9,8$ Гц, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,24-3,11 (м, 4H), 3,04-2,96 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,79 (тт, $J=7$, 3, 7,3 Гц, 1H), 2,40-2,26 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -70,04 (т, $J=9,7$ Гц); ЖХМС ($M+H$) $^+$: 502,2.

Пример 85. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-изопропилпиперазин-1-карбоксамид



К раствору {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,030 г, 0,061 ммоль, из этапа 1 примера 1b) в метиленхлориде (1 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (26 мкл, 0,15 ммоль), а затем 2-изоцианатопропан (7 мкл, 0,07 ммоль, Aldrich) и перемешивали реакционную смесь в течение двух ч. Добавили ТФК (1 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч, затем выпарили. Остаток повторно растворили в метаноле (1,8 мл) и добавили этилендиамин (0,2 мл). После перемешивания в течение 30 мин продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH), элюент заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (9 мг, 30%). ^1H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,71 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,50 (д, $J=3$, 7 Гц, 1H), 6,98 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 3,94-3,78 (м, 1H), 3,49-3,37 (м, 4H), 3,33 (с, 2H), 3,14-3,00 (м, 2H), 2,97-2,85 (м, 1H), 2,57-2,43 (м, 2H), 2,43-2,31 (м, 4H), 1,12 (д, $J=6,7$ Гц, 6H); ЖХМС ($M+H$) $^+$: 448,1.

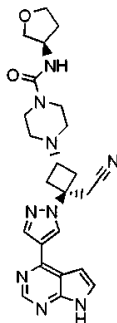
Пример 86. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-(транс-4-гидроксициклогексил)пиперазин-1-карбоксамид



В пробирку, содержащую смолу Phoxime® (0,19 г, Aldrich), добавили транс-4-аминоциклогексанол (56 мг, 0,49 ммоль, Aldrich) в метиленхлориде (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смолу собрали фильтрацией и промыли ДХМ, затем MeOH. Собранную смолу вернули в реакционную пробирку и поглотили 1,2-дихлорэтаном (2 мл). Добавили {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,040 г, 0,081 ммоль, из этапа 1 примера 1b), в виде раствора в метиленхлориде (1 мл), а затем толуол (5 мл). Пробирку закрыли и нагревали до 80°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной

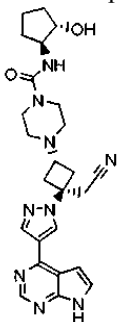
температуры, смолу удалили фильтрацией и промыли ДХМ и MeOH, а фильтрат выпарили. Остаток перемешивали со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1 ч, выпарили, затем перемешивали с этилендиамином (0,2 мл) в метаноле (1,5 мл) до полного снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH), элюент заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (5 мг, 10%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,71 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,51 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,98 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,56-3,44 (м, 2H), 3,44-3,37 (м, 4H), 3,33 (с, 2H), 3,13-3,02 (м, 2H), 2,95-2,83 (м, 1H), 2,55-2,44 (м, 2H), 2,41-2,33 (м, 4H), 1,98-1,80 (м, 4H), 1,40-1,20 (м, 4H); ЖХМС (M+H)⁺: 504,4.

Пример 87. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]пиперазин-1-карбоксамид



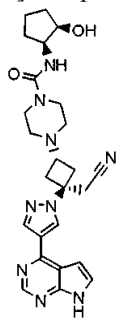
Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 86, начиная с (3R)-тетрагидрофуран-3-амин 4-метилбензолсульфоната (0,13 г, 0,49 ммоль, Fluka), который перемешивали с триэтиламино (0,068 мл, 0,49 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) перед добавлением полученной смеси к смоле Phoxime®. Очистили для получения продукта в виде свободного основания (5 мг, 10%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,71 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,51 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,98 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,34-4,17 (м, 1H), 3,98-3,81 (м, 2H), 3,76 (тд, J=8,3, 6,1 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=9,1, 4,3 Гц, 1H), 3,50-3,38 (м, 4H), 3,33 (с, 2H), 3,14-2,95 (м, 2H), 2,98-2,83 (м, 1H), 2,56-2,43 (м, 2H), 2,44-2,32 (м, 4H), 2,18 (д кв., J=14,8, 7,4 Гц, 1H), 1,92-1,72 (м, 1H); ЖХМС (M+H)⁺: 476,2.

Пример 88. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-(2-гидроксициклопентил)пиперазин-1-карбоксамид (рацемический)



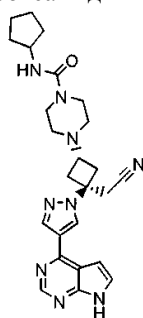
Указанное в заголовке соединение получили по способу Примера 87, используя смесь транс-2-аминоциклопентанола гидрохлорида (67 мг, 0,49 ммоль, рацемического) и триэтиламина (0,068 мл, 0,49 ммоль) в метиленхлориде (2,5 мл). Рацемический продукт получили в виде свободного основания (5 мг, 10%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,62 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,42 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,89 (д, J=3,7 Гц, 1H), 3,83 (кв., J=6,2 Гц, 1H), 3,74-3,63 (м, 1H), 3,39-3,30 (м, 4H), 3,23 (с, 2H), 3,04-2,90 (м, 2H), 2,86-2,71 (м, 1H), 2,45-2,36 (м, 2H), 2,36-2,25 (м, 4H), 2,05-1,89 (м, 1H), 1,89-1,77 (м, 1H), 1,67-1,51 (м, 2H), 1,51-1,25 (м, 2H); ЖХМС (M+H)⁺: 490,4.

Пример 89. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-[(1S,2R)-2-гидроксициклопентил]пиперазин-1-карбоксамид (получен один энантиомер)



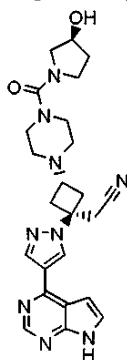
К раствору {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,030 г, 0,061 ммоль, из этапа 1 примера 1b) в ацетонитриле (1 мл) добавили 1,89 М фосген в толуоле (0,042 мл, 0,079 ммоль), затем *N,N*-диизопропилэтиламин (0,021 мл, 0,12 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч растворитель и избыток реагентов удалили *in vacuo*. Остаток повторно растворили в метиленхлориде (0,2 мл) и добавили (1*R*,2*S*)-2-аминоциклопентанола гидрохлорид (0,025 г, 0,18 ммоль, Fluka), а затем *N,N*-диизопропилэтиламин (0,04 мл, 0,2 ммоль). Через 45 мин добавили дополнительное количество (1*R*,2*S*)-2-аминоциклопентанола гидрохлорида (0,025 г, 0,18 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,04 мл, 0,2 ммоль). Добавили ТФК (0,2 мл), реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, а затем удалили растворитель. Снятие защиты завершили перемешиванием с избытком этилендиамина в метаноле, и продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH), для получения свободного основания (13 мг, 44%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,71 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,51 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,98 (д, J=3, 7 Гц, 1H), 4,07 (тд, J=4,5, 2,0 Гц, 1H), 3,86 (ддд, J=9, 9, 7,6, 4,4 Гц, 1H), 3,49-3,42 (м, 4H), 3,34 (с, 2H), 3,11-3,03 (м, 2H), 2,91 (тт, J=6,7, 6,8 Гц, 1H), 2,55-2,45 (м, 2H), 2,44-2,36 (м, 4H), 1,96-1,71 (м, 3H), 1,71-1,48 (м, 3H); ЖХМС (M+H)⁺: 490,1.

Пример 90. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}-*N*-циклопентилпиперазин-1-карбоксамид



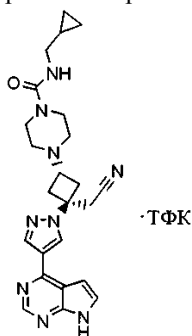
Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 85, используя изоцианатопирролопентан (8,2 мкл, 0,073 ммоль, Aldrich) и опуская ДИПЭА, для получения продукта в виде свободного основания (13 мг, 45%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,71 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,51 (д, J=3, 6 Гц, 1H), 6,98 (д, J=3,7 Гц, 1H), 4,07-3,86 (м, 2H), 3,48-3,37 (м, 4H), 3,32 (с, 2H), 3,13-2,99 (м, 2H), 2,91 (тт, J=7, 3, 7,6 Гц, 1H), 2,56-2,43 (м, 2H), 2,44-2,29 (м, 4H), 1,99-1,76 (м, 2H), 1,80-1,62 (м, 2H), 1,62-1,47 (м, 2H), 1,48-1,27 (м, 2H); ЖХМС (M+H)⁺: 474,1.

Пример 91. {транс-3-(4-{[(3*S*)-3-Гидрокси-пирролидин-1-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



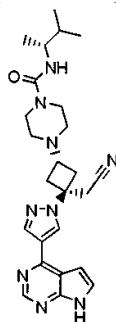
(3*S*)-Пирролидин-3-ол (0,011 г, 0,12 ммоль, Aldrich) растворили в метиленхлориде (0,2 мл) и ацетонитриле (1 мл) и добавили 1,89 М фосген в толуоле (0,097 мл, 0,18 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,021 мл, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем выпарили растворитель и избыток реагента. Снова добавили *N,N*-диизопропилэтиламин (0,062 мл, 0,35 ммоль), а затем ацетонитрил (0,5 мл), и добавили раствор {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,030 г, 0,061 ммоль, из этапа 1 примера 1b) в метиленхлориде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавили ТФК (1 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Растворители выпарили и заменили метанолом (1,8 мл) и этилендиамином (0,2 мл). После перемешивания в течение 30 мин, продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) для получения свободного основания (3 мг, 10%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,72 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,51 (д, J=3, 6 Гц, 1H), 6,99 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,41-4,29 (м, 1H), 3,70-3,50 (м, 2H), 3,45-3,15 (м, 8H), 3,14-3,00 (м, 2H), 2,93 (тт, J=7, 0, 7,0 Гц, 1H), 2,56-2,32 (м, 6H), 2,04-1,68 (м, 2H); ЖХМС (M+H)⁺: 476,1.

Пример 92. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-(циклопропилметил)пиперазин-1-карбоксамида трифторацетатная соль



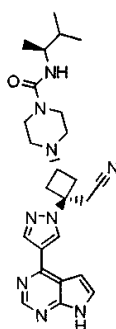
К раствору {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,021 г, 0,043 ммоль, из этапа 1 примера 1b) в ацетонитриле (1 мл) добавили 1,89 М фосген в толуоле (0,042 мл, 0,079 ммоль), затем N,N-диизопропилэтиламин (0,021 мл, 0,12 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч, избыток реагентов и растворитель удалили in vacuo. Продукт повторно восстановили в метиленхлориде (0,2 мл) и добавили 1-циклопропилметанамина гидрохлорид (80 мг, 0,74 ммоль, Aldrich), а затем N,N-диизопропилэтиламин (0,080 мл, 0,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, а затем выпарили под потоком азота. Остаток восстановили в ДХМ и добавили ТФК (1:1). Через 1 ч эти растворители выпарили и заменили этилендиамином (0,2 мл) в метаноле. После полного снятия защиты продукт очистили, проводя последовательно два раза препаративную хроматографию ВЭЖХ-МС (первый раз: C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH; затем C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,1% ТФК), для получения продукта в виде трифторацетатной соли (6 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,02 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,80 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,27 (д, J=3, 7 Гц, 1H), 3,93 (тт, J=8,8, 9,1 Гц, 1H), 3,73 (шир. м, 4H), 3,51-3,36 (м, 4H), 3,21 (шир. м, 4H), 3,07-2,90 (м, 4H), 0,98 (ддд, J=14,9, 8,1, 7,2, 3,7 Гц, 1H), 0,45 (ддд, 2H), 0,18 (дт, J=6, 0, 4,5 Гц, 2H); ЖХМС (M+H)⁺: 460,2.

Пример 93. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-[(1R)-1,2-диметилпропил]пиперазин-1-карбоксамид



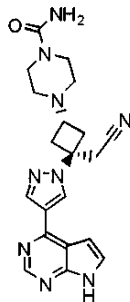
Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 92, используя (2R)-3-метилбутан-2-амин (0,05 г, 0,6 ммоль, Aldrich), и очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) для получения продукта в виде свободного основания (7 мг, 30%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,71 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,50 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,98 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,64-3,52 (м, 1H), 3,51-3,38 (м, 4H), 3,33 (с, 2H), 3,13-2,98 (м, 2H), 2,91 (тт, J=7,3, 7,5 Гц, 1H), 2,54-2,46 (м, 2H), 2,45-2,34 (м, 4H), 1,66 (h, J=6,8 Гц, 1H), 1,07 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,89 (д, J=6, 8 Гц, 3H), 0,88 (д, J=6,8 Гц, 3H); ЖХМС (M+H)⁺: 476,3.

Пример 94. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-[(1S)-1,2-диметилпропил]пиперазин-1-карбоксамид



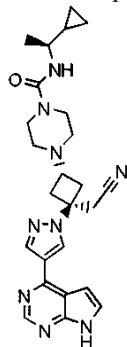
Указанное в заголовке соединение получили по способу Примера 92, используя (2S)-3-метилбутан-2-амин (0,05 г, 0,6 ммоль, Alfa Aesar), и очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH), для получения продукта в виде свободного основания (7 мг, 30%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,71 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,51 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,98 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,58 (тг, 1H), 3,51-3,38 (м, 4H), 3,33 (с, 2H), 3,12-3,00 (м, 2H), 2,91 (тг, J=7,2, 7,2 Гц, 1H), 2,54-2,45 (м, 2H), 2,44-2,31 (м, 4H), 1,67 (д кв., J=13,4, 6,6 Гц, 1H), 1,07 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,89 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,88 (д, J=6,8 Гц, 3H); ЖХМС (M+H)⁺: 476,4.

Пример 95. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил} пиперазин-1-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получили в качестве побочного продукта, следуя способу Примера 92, используя (1R)-1-циклопропилэтанамин (0,05 мл, 0,5 ммоль, Alfa Aesar). Циклопропилэтиловый заместитель был неустойчивым на этапе снятия защиты ТФК. Побочный продукт выделили в чистой форме препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) (7 мг, 40%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,71 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,50 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,98 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,52-3,42 (м, 4H), 3,33 (с, 2H), 3,11-2,96 (м, 2H), 2,91 (тг, J=7,0, 7,1 Гц, 1H), 2,56-2,44 (м, 2H), 2,44-2,33 (м, 4H); ЖХМС (M+H)⁺: 406,1.

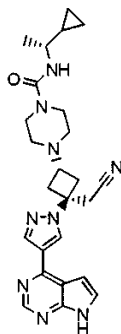
Пример 96. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-[(1S)-1-циклопропилэтил]пиперазин-1-карбоксамид



К раствору {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,100 г, 0,203 ммоль, из этапа 1 примера 1b) в ДХМ (1 мл) добавили ТФК (1 мл). После перемешивания в течение 1 ч растворители удалили in vacuo. Остаток растворили в MeOH (1,5 мл) и добавили этилендиамин (0,5 мл) и продолжали перемешивание до полного снятия защиты, установленного по ВЭЖХ. В результате очистки препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) получили продукт в виде свободного основания (С,030 г, 41%; M+H=363,2). К раствору {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,015 г, 0,041 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) и метиленхлориде (2 мл) добавили 1,89 М фосген в толуоле (0,022 мл, 0,041 ммоль), затем N,N-диизопропилэтиламин (0,0072 мл, 0,041 ммоль). После перемешивания в течение 15 мин добавили (1S)-1-циклопропилэтанамин (0,023 мл, 0,24 ммоль, Alfa Aesar). Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH), для получения свободного основания (8 мг, 40%).

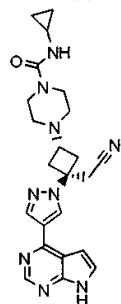
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,71 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,51 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,98 (д, J=3,7 Гц, 1H), 3,48-3,39 (м, 4H), 3,33 (с, 2H), 3,21-3,10 (м, 1H), 3,11-3,02 (м, 2H), 2,92 (тг, J=7,1, 7,4 Гц, 1H), 2,54-2,45 (м, 2H), 2,44-2,34 (м, 4H), 1,19 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,88 (тдд, J=8,3, 4,9, 3,4 Гц, 1H), 0,51-0,43 (м, 1H), 0,43-0,35 (м, 1H), 0,28 (ддд, J=9,8, 4,9 Гц, 1H), 0,15 (ддд, J=9,3, 4,8 Гц, 1H); ЖХМС (M+H)⁺: 474,2.

Пример 97. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-[(1R)-1-циклопропилэтил]пиперазин-1-карбоксамид



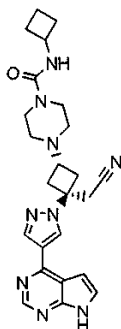
Следовали способу примера 96, используя {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,010 г, 0,027 ммоль, полученный так, как описано в этом примере) и (1R)-1-циклопропилэтанамин (0,010 мл, 0,11 ммоль, Alfa Aesar). Продукт получили в виде свободного основания (5 мг, 40%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,71 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,51 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,98 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,48-3,39 (м, 4H), 3,33 (с, 2H), 3,21-3,01 (м, 3H), 2,99-2,81 (м, 1H), 2,59-2,45 (м, 2H), 2,45-2,32 (м, 4H), 1,19 (д, J=6, 7 Гц, 3H), 1,03-0,65 (м, 1H), 0,59-0,33 (м, 2H), 0,34-0,22 (м, 1H), 0,22-0,09 (м, 1H); ЖХМС (M+H)⁺: 474,2.

Пример 98. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-циклопропилпиперазин-1-карбоксамид



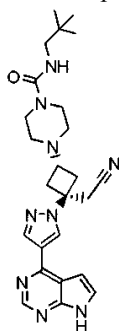
К раствору {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,030 г, 0,061 ммоль, из этапа 1 примера 1b) в ацетонитриле (1 мл) добавили 1,89 М фосген в толуоле (0,032 мл, 0,061 ммоль), затем N,N-диизопропилэтиламин (0,011 мл, 0,061 ммоль). Когда образование карбамоилхлорида было завершено, добавили циклопропиламин (0,010 г, 0,18 ммоль, TCI) и перемешивали реакционную смесь до предполагаемого завершения по анализу ВЭЖХ. Затем растворитель выпарили. С продукта сняли защиту перемешиванием со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1 ч, затем перемешиванием с этилендиамином (0,2 мл) в метаноле до полного снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) для получения свободного основания (5 мг, 20%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,70 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,50 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,98 (д, J=3,7 Гц, 1H), 3,46-3,38 (м, 4H), 3,33 (с, 2H), 3,13-3,00 (м, 2H), 2,90 (тт, J=7,0, 7,3 Гц, 1H), 2,59-2,43 (м, 3H), 2,43-2,31 (м, 4H), 0,69-0,60 (м, 2H), 0,48-0,39 (м, 2H); ЖХМС (M+H)⁺: 446,1.

Пример 99. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-циклобутилпиперазин-1-карбоксамид



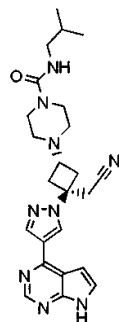
Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 98, используя циклобутанамин (0,013 г, 0,18 ммоль, Aldrich), для получения продукта в виде свободного основания (5 мг, 20%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,66 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,50 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,98 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,22-4,12 (м, 1H), 3,45-3,37 (м, 4H), 3,34 (с, 2H), 2,94 (тт, J=7,0, 7,2 Гц, 1H), 2,85-2,73 (м, 2H), 2,73-2,58 (м, 2H), 2,47-2,30 (м, 4H), 2,23 (дтт, J=8,7, 7,3, 2,8 Гц, 2H), 2,00-1,86 (м, 2H), 1,72-1,57 (м, 2H); ЖХМС (M+H)⁺: 460,1.

Пример 100. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-(2, 2-диметилпропил)пиперазин-1-карбоксамид



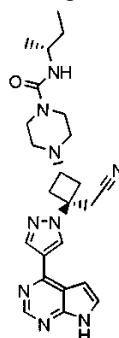
К раствору {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,030 г, 0,061 ммоль, из этапа 1 примера 1b) в ацетонитриле (1 мл) добавили 1,89 М фосген в толуоле (0,035 мл, 0,067 ммоль), затем N,N-диизопропилэтиламин (0,011 мл, 0,061 ммоль). Когда образование карбамоилхлорида было завершено, добавили неопентиламин (0,016 г, 0,18 ммоль, TCI). Когда образование карбамида было завершено, растворители удалили. Затем неочищенный продукт перемешивали со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1 ч, выпарили и перемешивали с этилендиамином (0,2 мл) в метаноле до полного снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) для получения свободного основания (6 мг, 20%). ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,71 (с, 1Н), 8,66 (с, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 7,50 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 6,98 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 6,40 (т, J=6, 2 Гц, 1Н), 3,49-3,41 (м, 4Н), 3,33 (с, 2Н), 3,11-3,02 (м, 2Н), 2,99 (д, 2Н), 2,91 (тт, J=7,2, 7,3 Гц, 1Н), 2,55-2,44 (м, 2Н), 2,44-2,30 (м, 4Н), 0,86 (с, 9Н); ЖХМС (M+H)⁺: 476,3.

Пример 101. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-изобутилпиперазин-1-карбоксамид



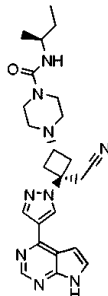
Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 100, используя {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,020 г, 0,040 ммоль, из этапа 1 примера 1b), 1,89 М фосген в толуоле (0,030 мл, 0,057 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,0078 мл, 0,045 ммоль) и 2-метил-1-пропанамин (9 мг, 0,12 ммоль, Aldrich). В результате очистки препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) получили продукт в виде свободного основания (5 мг, 30%). ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,72 (с, 1Н), 8,66 (с, 1Н), 8,40 (с, 1Н), 7,51 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 6,98 (д, J=3, 6 Гц, 1Н), 3,49-3,41 (м, 4Н), 3,33 (с, 2Н), 3,11-3,02 (м, 2Н), 2,95 (д, J=7, 1 Гц, 2Н), 2,91 (тт, J=7,1, 7,4 Гц, 1Н), 2,55-2,45 (м, 2Н), 2,44-2,36 (м, 4Н), 1,75 (гепт, J=6, 5 Гц, 1Н), 0,88 (д, J=6,7 Гц, 6Н); ЖХМС (M+H)⁺: 462,1.

Пример 102. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-[(1R)-1-метилпропил]пиперазин-1-карбоксамид



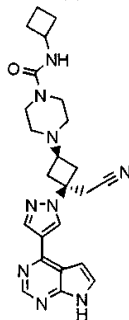
Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 101, используя (2R)-бутан-2-амин (9 мг, 0,12 ммоль, Aldrich), для получения продукта в виде свободного основания (7 мг, 40%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,71 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,51 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 3,67 (h, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,47-3,39 (м, 4H), 3,33 (с, 2H), 3,12-3,01 (м, 2H), 2,90 (тт, $J=7,2, 7,2$ Гц, 1H), 2,55-2,43 (м, 2H), 2,43-2,34 (м, 4H), 1,53-1,38 (м, 2H), 1,10 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,88 (т, $J=7,4$ Гц, 3H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 462,2.

Пример 103. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-[(1S)-1-метилпропил]пиперазин-1-карбоксамида



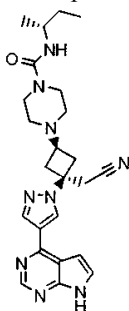
Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 101, используя (2S)-бутан-2-амин (9 мг, 0,12 ммоль, Aldrich), для получения продукта в виде свободного основания (7 мг, 40%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,71 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,51 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 3,68 (гепт, $J=6,6, 6,2$ Гц, 1H), 3,50-3,40 (м, 4H), 3,33 (с, 2H), 3,13-3,00 (м, 2H), 2,90 (тт, $J=7,1, 7,2$ Гц, 1H), 2,55-2,44 (м, 2H), 2,42-2,35 (м, 4H), 1,54-1,36 (м, 2H), 1,10 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,88 (т, $J=7,4$ Гц, 3H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 462,2.

Пример 104. 4-{цис-3-(Цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-циклобутилпиперазин-1-карбоксамида



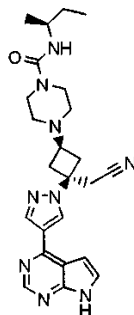
К раствору {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,040 г, 0,081 ммоль, из этапа 9 примера 1a) в метиленхлориде (2,0 мл) добавили 1,89 М фосген в толуоле (0,0472 мл, 0,0893 ммоль). Через 15 мин добавили циклобутанамин (0,029 г, 0,40 ммоль, Aldrich). Когда по данным ЖХМС решили, что реакция завершена, добавили ТФК (1 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Затем растворители выпарили, растворили остаток в MeOH и добавили этилендиамин (0,2 мл). После полного снятия защиты реакционную смесь очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, содержащим 0,15% NH_4OH). Элюент, содержащий продукт, заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (0,01 г, 30%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,65 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,50 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,23-4,08 (м, 1H), 3,45-3,36 (м, 4H), 3,33 (с, 2H), 2,94 (тт, $J=1,7, 7,8$ Гц, 1H), 2,83-2,74 (м, 2H), 2,73-2,56 (м, 2H), 2,44-2,30 (м, 4H), 2,28-2,13 (м, 2H), 2,00-1,85 (м, 2H), 1,72-1,55 (м, 2H). ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 460,3.

Пример 105. 4-{цис-3-(Цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-[(1R)-1-метилпропил]пиперазин-1-карбоксамида



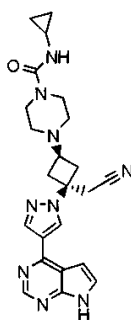
Следовали способу примера 104, используя (2R)-бутан-2-амин (30 мг, 0,40 ммоль, Aldrich), для получения продукта в виде свободного основания (0,01 г, 30%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,66 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,50 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 3,67 (h, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,46-3,37 (м, 4H), 3,34 (с, 2H), 2,95 (тт, $J=7,6, 7,7$ Гц, 1H), 2,80 (ддд, $J=9, 9, 6,9, 2,9$ Гц, 2H), 2,69 (ддд, $J=10,7, 8,0, 2,3$ Гц, 2H), 2,48-2,33 (м, 4H), 1,56-1,34 (м, 2H), 1,10 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,89 (т, $J=7, 4$ Гц, 3H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 462,3.

Пример 106. 4-{цис-3-(Цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-[(1S)-1-метилпропил]пиперазин-1-карбоксамид



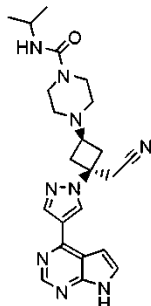
Следовали способу примера 104, используя (2S)-бутан-2-амин (30 мг, 0,40 ммоль, Aldrich), для получения продукта в виде свободного основания (0,01 г, 30%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,66 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,50 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 3,67 (h, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,47-3,37 (м, 4H), 3,34 (с, 2H), 2,95 (тт, $J=7,5, 7,6$ Гц, 1H), 2,80 (ддд, $J=9, 8, 7,1, 2,6$ Гц, 2H), 2,74-2,62 (м, 2H), 2,45-2,30 (м, 4H), 1,54-1,36 (м, 2H), 1,10 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,89 (т, $J=7,4$ Гц, 3H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 462,2.

Пример 107. 4-{цис-3-(Цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-циклопропилпиперазин-1-карбоксамид



Следовали способу примера 104, используя циклопропиламин (23 мг, 0,40 ммоль, TCI), для получения продукта в виде свободного основания (0,005 г, 14%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,65 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,49 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 3,43-3,35 (м, 4H), 3,33 (с, 2H), 2,93 (тт, $J=7,6, 7,7$ Гц, 1H), 2,79 (ддд, $J=9, 7, 7,0, 2,5$ Гц, 2H), 2,72-2,62 (м, 2H), 2,52 (тт, $J=7,1, 3,7$ Гц, 1H), 2,42-2,34 (м, 4H), 0,64 (тд, $J=6,9, 4,9$ Гц, 2H), 0,46-0,40 (м, 2H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 446,1.

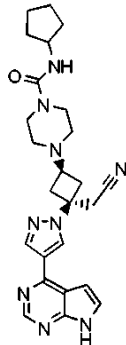
Пример 108. 4-{цис-3-(Цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-изопропилпиперазин-1-карбоксамид



К раствору {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,040 г, 0,081 ммоль, из этапа 9 примера 1a) в метиленхлориде (1 мл) добавили 2-изоцианатопропан (16 мкл, 0,16 ммоль, Aldrich) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч. Добавили метанол, а затем удалили растворители *in vacuo*. С неочищенного продукта сняли защиту перемешиванием со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1 ч, затем выпариванием и перемешиванием с этилендиамином (0,2 мл) в метаноле до полного снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, содержащим 0,15% NH_4OH).

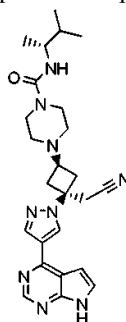
Элюент, содержащий продукт, заморозили и лиофилизировали для получения свободного основания (0,009 г, 20%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,65 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,50 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 3,87 (гепт, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,45-3,36 (м, 4H), 3,33 (с, 2H), 2,94 (тт, $J=7,6, 7,7$ Гц, 1H), 2,80 (ддд, $J=9, 6, 7,0, 2,4$ Гц, 2H), 2,73-2,59 (м, 2H), 2,44-2,36 (м, 4H), 1,12 (д, $J=6, 6$ Гц, 6H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 448,2.

Пример 109. 4-{цис-3-(Цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-циклопентилпиперазин-1-карбоксамид



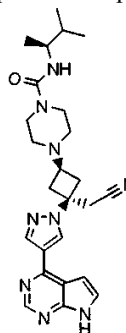
Следовали способу примера 108, используя изоцианатоциклопентан (18 мкл, 0,16 ммоль, Aldrich), для получения продукта в виде свободного основания (7 мг, 18%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,66 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,50 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 3,99 (р, $J=7,3$ Гц, 1H), 3,45-3,38 (м, 4H), 3,33 (с, 2H), 2,94 (тт, $J=7,6, 7,7$ Гц, 1H), 2,80 (ддд, $J=9,6, 7,0, 2,6$ Гц, 2H), 2,72-2,62 (м, 2H), 2,54-2,20 (м, 4H), 1,97-1,84 (м, 2H), 1,76-1,62 (м, 2H), 1,62-1,48 (м, 2H), 1,48-1,36 (м, 2H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 474,2.

Пример 110. 4-{цис-3-(Цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-[(1R)-1,2-диметилпропил]пиперазин-1-карбоксамид



Следовали способу примера 104, используя (2R)-3-метилбутан-2-амин (0,045 мл, 0,40 ммоль, Aldrich), для получения продукта в виде свободного основания (5 мг, 10%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,66 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,51 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,11 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,64-3,53 (м, 1H), 3,47-3,38 (м, 4H), 3,34 (с, 2H), 2,96 (тт, $J=7,5, 7,5$ Гц, 1H), 2,81 (ддд, $J=3, 9, 7,0, 2,8$ Гц, 2H), 2,75-2,63 (м, 2H), 2,46-2,36 (м, 4H), 1,67 (б, $J=6, 8$ Гц, 1H), 1,08 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,89 (д, $J=6, 8$ Гц, 3H), 0,89 (д, $J=6,8$ Гц, 3H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 476,2.

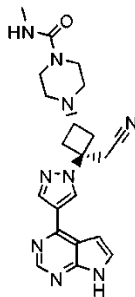
Пример 111. 4-{цис-3-(Цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-[(1S)-1,2-диметилпропил]пиперазин-1-карбоксамид



Следовали способу примера 104, используя (2S)-3-метилбутан-2-амин (0,035 мл, 0,40 ммоль, Alfa Aesar), для получения продукта в виде свободного основания (5 мг, 10%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,66 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,51 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,11 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,64-3,52 (м, 1H), 3,46-3,39 (м, 4H), 3,34 (с, 2H), 2,96 (тт, $J=7,2, 7,2$ Гц, 1H), 2,86-2,73 (м, 2H), 2,74-2,63 (м, 2H), 2,46-2,35 (м, 4H), 1,66 (д кв., $J=13,6, 6,8$ Гц, 1H), 1,08 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,89 (д, $J=6, 7$ Гц, 3H), 0,89 (д,

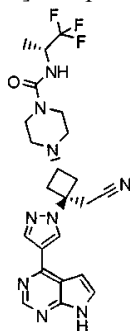
$J=6,8$ Гц, 3H); ЖХМС (M+H)⁺: 476,2.

Пример 112. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-метилпиперазин-1-карбоксамид



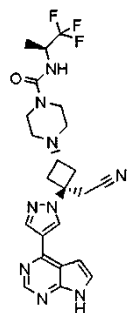
Следовали способу примера 108, используя {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,030 г, 0,061 ммоль, из этапа 1 примера 1b) и метилизоцианат (3,98 мкл, 0,0670 ммоль, Supelco), для получения продукта в виде свободного основания (0,02 г, 80%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,71 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,51 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 3,48-3,38 (м, 4H), 3,33 (с, 2H), 3,14-3,00 (м, 2H), 2,90 (тг, $J=6,3,6,7$ Гц, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,58-2,43 (м, 2H), 2,43-2,33 (м, 4H); ЖХМС (M+H)⁺: 420,1.

Пример 113. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]пиперазин-1-карбоксамид



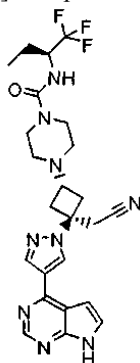
К раствору {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,040 г, 0,081 ммоль, из этапа 1 примера 1b) в метиленхлориде (1,0 мл) добавили 1,89 М фосген в толуоле (0,0472 мл, 0,0893 ммоль) и перемешивали этот раствор в течение 15 мин. В это время приготовили смесь (2R)-1,1,1-трифторпропан-2-амина гидрохлорида (0,024 г, 0,16 ммоль, Synquest) и N,N-диизопропилэтиламина (0,028 мл, 0,16 ммоль) в метиленхлориде (1,0 мл), которую затем добавили к смеси исходных материалов и фосгена. Реакционную пробирку закрыли и нагревали при температуре 50°C в течение ч, затем оставили при комнатной температуре на ночь. Добавили метанол, а затем растворители выпарили до сухости потоком азота. Остаток восстановили в MeCN и 1н. NaOH, отфильтровали и очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH). Элюент, содержащий продукт, выпарили. С продукта сняли защиту, перемешивая с 4 мл ТФК:ДХМ (1:1) в течение 2 ч. Растворители выпарили, а остаток растворили в метаноле. Добавили этилендиамин (0,2 мл). Через 1 ч продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) для получения продукта в виде свободного основания (1,2 мг, 3%). ЖХМС (M+H)⁺: 502,1.

Пример 114. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]пиперазин-1-карбоксамид



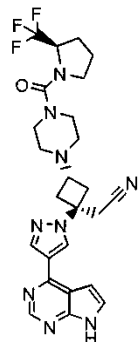
Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 113, используя (2S)-1,1,1-трифторпропан-2-амина гидрохлорид (0,024 г, 0,16 ммоль, Synquest), для получения продукта в виде свободного основания (1,9 мг, 5%). ЖХМС (M+H)⁺: 502,0.

Пример 115. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-[(1S)-1-(трифторметил)пропил]пиперазин-1-карбоксамид



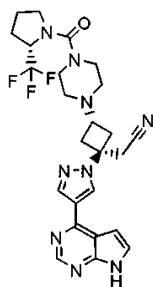
К раствору (2S)-1,1,1-трифторбутан-2-амин (0,050 г, 0,39 ммоль, Oakwood) в метиленхлориде (1 мл) добавили пиридин (32 мкл, 0,39 ммоль) и п-нитрофенил хлорформат (0,087 г, 0,43 ммоль). После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь разделили между водой и этилацетатом, а водную часть экстрагировали двумя дополнительными порциями этилацетата. Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. Неочищенный продукт растворили в 1,4-диоксане (1 мл), а затем добавили {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,060 г, 0,12 ммоль, из этапа 1 примера 1b) и N,N-диизопропилэтиламин (42 мкл, 0,24 ммоль). Смесь нагревали до 60°C в течение 1 ч, затем охладили до комнатной температуры. Диоксан удалили *in vacuo*. Остаток перемешивали со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1 ч, затем с 0,2 мл этилендиамина в метаноле до полного снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH). Элюент заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (0,01 г, 16%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,11 (шир. с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,07 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,75 (д, J=8, 7 Гц, 1H), 4,42-4,09 (м, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,41-3,35 (м, 4H), 3,06-2,93 (м, 2H), 2,78 (тт, J=7,2, 7,3 Гц, 1H), 2,42-2,31 (м, 2H), 2,31-2,20 (м, 4H), 1,76-1,48 (м, 2H), 0,87 (т, J=7, 3 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -75,22 (д, J=8, 3 Гц); ЖХМС (M+H)⁺: 516,3.

Пример 116. [транс-1-[4-(7Н-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-(4-{[(2R)-2-(трифторметил)пирролидин-1-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)циклобутил]ацетонитрил



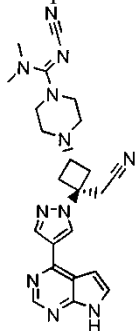
Раствор (2R)-2-(трифторметил)пирролидина (0,013 г, 0,091 ммоль, Aldrich) и N,N-карбонил-диимидазола (0,015 г, 0,091 ммоль) в метиленхлориде (0,4 мл) и тетрагидрофуране (0,1 мл) перемешивали в течение ночи. Затем добавили раствор {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,030 г, 0,061 ммоль, из этапа 1 примера 1b) в тетрагидрофуране (0,2 мл). Перемешивание продолжали в течение 96 ч при комнатной температуре. Потом реакционную смесь нагревали до 70°C в закрытой пробирке в течение ночи, затем до 90°C в течение 3 ч. После охлаждения растворитель удалили *in vacuo*, а с остатка сняли защиту перемешиванием со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1 ч, затем выпариванием и перемешиванием с 0,2 мл этилендиамина в метаноле до полного снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH). Элюент заморозили и лиофилизировали для получения продукта в виде свободного основания (2 мг, 6%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,12 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,39-7,33 (м, 1H), 6,85-6,74 (м, 1H), 5,07-4,67 (м, 1H), 3,65-1,74 (м, 21H); ЖХМС (M+H)⁺: 528,4.

Пример 117. [транс-1-[4-(7Н-Пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-(4-{[(2S)-2-(трифторметил)пирролидин-1-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)циклобутил]ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получили так, как описано для примера 116, используя (2S)-2-(трифторметил)пирролидин (0,013 г, 0,091 ммоль, Aldrich), для получения продукта в виде свободного основания (3 мг, 9%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,38 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,38 (дд, $J=3,7$, 2,2 Гц, 1H), 6,81 (дд, $J=3$, 6, 1,8 Гц, 1H), 4,99-4,90 (м, 1H), 3,64-3,45 (м, 2H), 3,43-3,30 (м, 4H), 3,23 (с, 2H), 3,12-2,83 (м, 3H), 2,61-2,23 (м, 6H), 2,24-2,07 (м, 1H), 2,06-1,88 (м, 2H), 1,88-1,74 (м, 1H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 528,4.

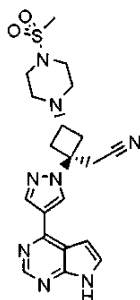
Пример 118. N'-Циано-4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}-N,N-диметилпиперазин-1-карбоксимид



К {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрилу (0,025 г, 0,051 ммоль, из этапа 1 примера 1b) в тетрагидрофуране (0,5 мл) добавили дифенил цианокарбонимидат (0,0121 г, 0,0507 ммоль, Aldrich).

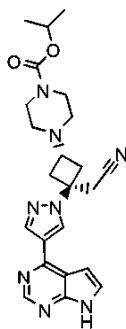
После перемешивания в течение ночи добавили 2,0 М диметиламин в ТГФ (0,5 мл, 1 ммоль, Aldrich) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч. Растворитель удалили *in vacuo*. Неочищенный продукт перемешивали со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1 ч, растворитель снова выпарили, а остаток перемешивали с NH_4OH в метаноле в течение ночи. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, содержащим 0,15% NH_4OH) для получения продукта в виде свободного основания (2 мг, 9%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,71 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,51 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=3$, 6 Гц, 1H), 3,53-3,42 (м, 4H), 3,35 (с, 2H), 3,11-3,02 (м, 2H), 2,99 (с, 6H), 2,99-2,91 (м, 1H), 2,57-2,44 (м, 6H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 458,1.

Пример 119. {транс-3-[4-(Метилсульфонил)пиперазин-1-ил]-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил} ацетонитрил



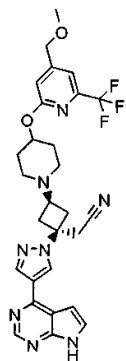
Указанное в заголовке соединение получили как побочный продукт на этапе Е примера 47 из-за примесей, получившихся при неполном образовании амида на предыдущем этапе (этап С). Этот побочный продукт выделили во время препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, содержащим 0,15% NH_4OH) в количестве 3 мг. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,71 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,51 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=3$, 6 Гц, 1H), 3,33 (с, 2H), 3,28-3,23 (м, 4H), 3,11-3,02 (м, 2H), 2,96 (т, $J=7$, 1, 7,1 Гц, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,58-2,44 (м, 6H); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 441,0.

Пример 120. Изопропил 4-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил} пиперазин-1-карбоксилат



К раствору {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,040 г, 0,081 ммоль, из этапа 1 примера 1b) в метиленхлориде (1 мл) добавили триэтиламин (0,023 мл, 0,16 ммоль), а затем 1,0 М изопропилхлорформиат в толуоле (0,097 мл, 0,097 ммоль, Aldrich). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. К реакционной смеси добавили метанол, затем растворитель удалили *in vacuo*. Неочищенный продукт перемешивали со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1 ч, затем с избытком этилендиамина в метаноле до полного снятия защиты. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) для получения 0,01 г (30%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,13 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,60 (дд, J=3,6, 2,3 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=3,6, 1,6 Гц, 1H), 4,76 (гепт, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,38-3,32 (м, 4H), 3,06-2,94 (м, 2H), 2,83-2,71 (м, 1H), 2,40-2,30 (м, 2H), 2,30-2,17 (м, 4H), 1,17 (д, J=6,2 Гц, 6H); ЖХМС (M+H)⁺: 449,2.

Пример 121. {цис-3-(4-{[4-(Метоксиметил)-6-(трифторметил) пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (выделен один изомер)



Этап А. [2-Хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]метанол.

Тетрагидроборат натрия (74 мг, 2,0 ммоль) добавили к раствору этил 2-хлор-6-(трифторметил) изоникотината (0,5С г, 2,0 ммоль, Apichem) в этаноле (17 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение одного ч, затем оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Смесь повторно охладили на ледяной бане и погасили капельным добавлением 4,0 мл 1н. HCl. Затем pH довели до 7 добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия. Реакционную смесь дополнительно разбавили водой, затем экстрагировали EtOAc. Экстракт промыли насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. В результате флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-40% EtOAc в гексанах, получили продукт в виде маслянистого вещества (0,33 г, 79%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,61 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 4,84 (д, J=5,2 Гц, 2H), 2,20 (т, J=5,6 Гц, 1H); ЖХМС (M+H)⁺: 212,1.

Этап В. 2-Хлор-4-(метоксиметил)-6-(трифторметил)пиридин.

К раствору [2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]метанола (130 мг, 0,614 ммоль, из этапа А) и метилиодида (42 мкл, 0,68 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,65 мл, 8,4 ммоль) добавили карбонат калия (250 мг, 1,8 ммоль). Смесь закрыли и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавили дополнительное количество метилиодида (42 мкл, 0,68 ммоль). Смесь снова перемешивали в течение 24 ч, затем разбавили водой и экстрагировали EtOAc. Экстракт промыли водой (3×), затем насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. В результате флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-20% EtOAc в гексанах, получили продукт в виде бесцветного маслянистого вещества (56 мг, 40%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,56 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 4,53 (с, 2H), 3,48 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -68,45 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 226,1.

Этап С. трет-Бутил 4-{[4-(метоксиметил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору гидрида натрия (18 мг, 0,45 ммоль, 60% в минеральном масле) в тетрагидрофуране (0,50

мл) добавили трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (91 мг, 0,45 ммоль, Aldrich). Смесь перемешивали в течение 45 мин, затем добавили 2-хлор-4-(метоксиметил)-6-(трифторметил) пиридин (51 мг, 0,23 ммоль, из этапа В) в тетрагидрофуране (0,30 мл). Пробирку закрыли и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь погасили, разбавили водой и экстрагировали EtOAc. Экстракт промыли водой, насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. В результате флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-10% EtOAc в гексанах, получили продукт в виде маслянистого вещества (42 мг, 48%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,19 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,26 (тт, $J=7,1, 4,0$ Гц, 1H), 4,46 (с, 2H), 3,73 (д кв., $J=11,1, 3,9$ Гц, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,32 (дд, $J=13,6, 8,3, 3,7$ Гц, 2H), 1,98 (дд кв., $J=10,3, 6,9, 3,5$ Гц, 2H), 1,73 (ддт, $J=16,0, 7,5, 3,6$ Гц, 2H), 1,47 (с, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -68,88 (с); ЖХМС ($\text{M}+\text{tBu}+\text{H}$) $^+$: 335,1.

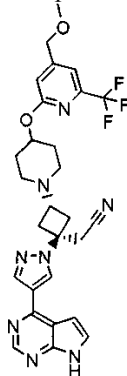
Этап D. 4-(Метоксиметил)-2-(пиперидин-4-илокси)-6-(трифторметил)пиридин.

К раствору трет-бутил 4-{[4-(метоксиметил)-6-(трифторметил) пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-карбоксилата. (40 мг, 0,10 ммоль, из этапа С) в метиленхлориде (1,0 мл) добавили 4,0 М хлороводород в диоксане (0,50 мл, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение одного ч. Растворитель удалили *in vacuo*. Остаток растворили в ДХМ, и этот раствор промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой (2×), насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали для получения продукта, который использовали без дополнительной очистки (30 мг, 100%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,18 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,19 (тт, $J=8,4, 3,6$ Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,19-3,03 (м, 2H), 2,88-2,70 (м, 2H), 2,13-1,97 (м, 2H), 1,73-1,53 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -68,89 (с); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 291,1.

Этап E. {цис-3-(4-{[4-(Метоксиметил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (один изомер).

Цианоборгидрид натрия (7,8 мг, 0,12 ммоль) и дихлорид цинка (8,4 мг, 0,062 ммоль) предварительно смешали в метаноле (0,5 мл) и перемешивали в течение 2 ч, в соответствии со способом, найденным в JOC 1985, 50, 1927-1932. После этого, {3-оксо-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (58 мг, 0,12 ммоль, из этапа 7 примера 1а) и 4-(метоксиметил)-2-(пиперидин-4-илокси)-6-(трифторметил)пиридин (30 мг, 0,10 ммоль, из этапа D) в метаноле (0,9 мл, 20 ммоль) перемешивали для растворения, а затем добавили восстановительный раствор, полученный из дихлорида цинка и цианоборгидрида натрия. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. В результате очистки препаративной ВЭЖХ-МС (Waters XBridge C18, 30×100 мм, элюируя градиентом от 53,8 до 71,8% MeCN/ H_2O , содержащим 0,15% NH_4OH за 12 мин при 60 мл/мин) получили два SEM-защищенных изомера: Пик 1, 1-ый элюированный пик (ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 697,4), 13,6 мг; Пик 2, 2-ой элюированный пик (ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 697,4), 13,9 мг. С пика 1 сняли защиту, перемешивая со смесью 1:1 ТФК/ДХМ в течение одного ч, удалили растворители, затем перемешивали с 1,0 мл MeOH, содержащим 0,10 мл этилендиамина до завершения снятия защиты. В результате очистки препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/ H_2O , содержащим 0,15% NH_4OH) получили цис-продукт в виде свободного основания (6,7 мг, 11%). Пик 1: цис, ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 10,67 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,35 (дд, $J=3, 7, 2,1$ Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,75-6,68 (м, 1H), 5,17-5,10 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,42 (с, 3H), 3,12 (с, 2H), 2,90 (тт, $J=7,4, 7,5$ Гц, 1H), 2,83-2,71 (м, 4H), 2,66 (шир. м, 2H), 2,28 (шир. м, $J=11,1$ Гц, 2H), 2,11-1,99 (м, 2H), 1,90-1,75 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -69,01 (с); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 567,2.

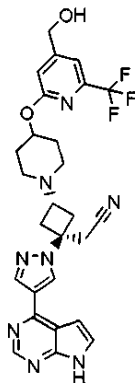
Пример 122. {транс-3-(4-{[4-(Метоксиметил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (один изомер)



Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 121, этап E, используя пик 2 разделения SEM-защищенных промежуточных соединений на этом этапе, для получения продукта в виде свободного основания (7,2 мг, 12%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 10,98 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,43 (дд, $J=3,7, 2,0$ Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,81 (дд, $J=3,6, 1,6$ Гц, 1H), 5,17-5,10 (м, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,43 (с, 3H), 3,23 (с, 2H), 3,07-2,99 (м, 2H), 2,94 (тт, $J=6, 8, 6,9$ Гц, 1H), 2,66 (шир. м, 2H), 2,53-2,41 (м, 2H), 2,27 (шир. м, $J=10,5$ Гц, 2H), 2,13-2,03 (м, 2H), 1,88-1,75 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц,

CDCl_3) δ -68,93 (с); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 567,2.

Пример 123. {транс-3-(4-{[4-(Гидроксиметил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (выделен один изомер)



Этап А. 4-({трет-Бутил(дифенил)силил}окси)метил-2-хлор-6-(трифторметил)пиридин.

К раствору [2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]метанола (142 мг, 0,671 ммоль, пример 121, этап А) в метиленхлориде (1,0 мл) при 0°C добавили 1Н-имидазол (55 мг, 0,80 ммоль), затем трет-бутилхлордифенилсилан (190 мкл, 0,74 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (4 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при нагревании до комнатной температуры в течение 64 ч. Реакционную смесь разбавили диэтиловым эфиром и промыли водой, затем насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. В результате флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-4% EtOAc в гексанах, получили продукт в виде твердого белого вещества (0,20 г, 66%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,70-7,58 (м, 4Н), 7,55-7,34 (м, 8Н), 4,77 (с, 2Н), 1,12 (с, 9Н); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -68,49 (с); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 450,1.

Этап В. трет-Бутил 4-{[4-({трет-бутил(дифенил)силил}окси)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-карбоксилат.

К гидриду натрия (36 мг, 0,89 ммоль, 60% в минеральном масле) в тетрагидрофуране (1,0 мл) добавили трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (0,18 г, 0,89 ммоль, Aldrich). После перемешивания в течение 45 мин добавили 4-({трет-бутил(дифенил)силил}окси)метил-2-хлор-6-(трифторметил) пиридин (0,20 г, 0,44 ммоль, из этапа А) в тетрагидрофуране (0,60 мл) и перемешивали смесь в течение ночи. Реакцию погасили, разбавили водой и экстрагировали эфиром. Экстракт промыли водой, насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. В результате флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-5% EtOAc в гексанах, получили продукт в виде маслянистого вещества (0,19 г, 52%). ЖХМС ($\text{M}+\text{tBu}+\text{H}$) $^+$: 559,2.

Этап С. 4-({трет-Бутил(дифенил)силил}окси)метил-2-(пиперидин-4-илокси)-6-(трифторметил)пиридин.

К раствору трет-бутил 4-{[4-({трет-бутил(дифенил)силил}окси)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-карбоксилата (0,19 г, 0,23 ммоль, из этапа В) в 1,4-диоксане (2,0 мл) добавили 4,0 М хлороводород в диоксане (0,50 мл, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение одного ч. Добавили дополнительное количество 4,0 М хлороводорода в диоксане (0,50 мл, 2,0 ммоль) и продолжали перемешивание в течение двух ч. Смесь разбавили водой, использовали насыщенный раствор бикарбоната натрия, чтобы довести pH до 7-8, а затем экстрагировали продукт двумя порциями ДХМ. Объединенные экстракты промыли насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. В результате флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-15% MeOH в ДХМ, получили продукт в виде маслянистого вещества (62 мг, 52%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,69-7,62 (м, 4Н), 7,48-7,34 (м, 6Н), 7,14-7,11 (м, 1Н), 6,91 (с, 1Н), 5,17 (тт, $J=8,7$, 4,0 Гц, 1Н), 4,71 (с, 2Н), 3,13 (дт, $J=12,7$, 4,5 Гц, 2Н), 2,78 (ддд, $J=12,7$, 9,7, 3,0 Гц, 2Н), 2,07 (д кв., $J=12,2$, 4,1 Гц, 2Н), 1,67 (дтд, $J=13,0$, 9,4, 3,9 Гц, 2Н), 1,11 (с, 9Н); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 515,2.

Этап D. {3-(4-{[4-({трет-Бутил(дифенил)силил}окси)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (смесь цис- и трансизомеров).

Цианоборгидрид натрия (8,8 мг, 0,14 ммоль) и дихлорид цинка (9,5 мг, 0,070 ммоль) смешали в метаноле (0,56 мл, 14 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч, чтобы получить восстановительный раствор, упомянутый в ЮС 1985, 50, 1927-1932. Затем {3-оксо-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (66 мг, 0,14 ммоль, из этапа 7 примера 1а) и 4-({трет-бутил(дифенил)силил}окси)метил-2-(пиперидин-4-илокси)-6-(трифторметил)пиридин (60 мг, 0,12 ммоль, из этапа С) смешали в метаноле (2,0 мл) для растворения, а затем добавили полученную выше восстановительную смесь. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавили дополнительно 0,3 экв. предварительно перемешанной смеси $\text{NaCNBH}_3/\text{ZnCl}_2$. После перемешива-

ния в течение 3 ч смесь разбавили EtOAc и промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. В результате флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-80% EtOAc в гексанах, получили продукт в виде смеси цис- и транс-изомеров (43 мг, 40%). ЖХМС (M+2H)²⁺: 461,4.

Этап Е. {цис-3-(4-{[4-(Гидроксиметил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил и (транс-3-(4-{[4-(Гидроксиметил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (выделен каждый диастереомер).

К {3-(4-{[4-(трет-бутил(дифенил)силил)окси]метил}-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрилу (0,35 г, 0,38 ммоль, смесь цис- и транс-изомеров из этапа D) в этаноле (10 мл, 180 ммоль) добавили 5,0 М гидроксид натрия в воде (1,5 мл, 7,6 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч реакционную смесь разделили между ДХМ и насыщенным соевым раствором. Водный слой экстрагировали дополнительной порцией ДХМ. Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. В результате флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-10% MeOH в ДХМ, получили смесь изомеров (0,22 г, 76%). Изомеры разделили хиральной ВЭЖХ (колонка Phenomenex Lux-Cellulose 2, элюируя 45% EtOH в гексанах при 18 мл/мин, ~44 мг/ввод). Время удерживания пика 1: 6,0 мин; время удерживания пика 2: 10,2 мин.

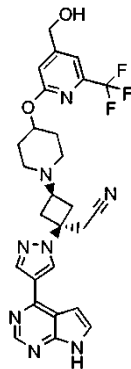
Пик 1, транс-изомер, 83 мг: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,84 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,40 (д, J=3, 7 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,81 (д, J=3,7 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 5,15 (шир. м, 1H), 4,73 (с, 2H), 3,61-3,45 (м, 2H), 3,22 (с, 2H), 3,08-2,97 (м, 2H), 2,97-2,84 (м, 1H), 2,67 (шир. м, 2H), 2,48 (шир. м, 2H), 2,25 (шир. м, 2H), 2,07 (шир. м, 2H), 1,84 (шир. м, 2H), 0,98-0,84 (м, 2H), -0,05 (с, 9H); ЖХМС (M+H)⁺: 683,4.

Пик 2, цис-изомер, 78 мг: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,83 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,39 (д, J=3, 7 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,80 (д, J=3, 7 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,20-5,06 (м, 1H), 4,73 (с, 2H), 3,64-3,46 (м, 2H), 3,14 (с, 2H), 2,90 (тт, J=7,4, 7,8 Гц, 1H), 2,84-2,76 (м, 2H), 2,75-2,52 (м, 4H), 2,28 (шир. м, 2H), 2,04 (шир. м, 2H), 1,81 (шир. м, 2H), 1,69 (с, 2H), 1,01-0,81 (м, 2H), -0,06 (с, 9H); ЖХМС (M+H)⁺: 683,3.

Этап F. {транс-3-(4-{[4-(Гидроксиметил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

{транс-3-(4-{[4-(Гидроксиметил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (30 мг, 0,044 ммоль, Пик 1 из Этапа Е) растворили в метиленхлориде (3,0 мл) и добавили трифторуксусную кислоту (3,0 мл, 39 ммоль). После перемешивания в течение 1,5 ч, растворитель удалили in vacuo. Остаток растворили в 1,0 мл метанола и добавили 0,10 мл этилендиамина. После полного снятия защиты, определенного по ВЭЖХ, продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH), получив его в виде свободного основания (18 мг, 75%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,13 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (дд, J=3, 6, 2,3 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,08 (дд, J=3, 6, 1,7 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,57 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,00 (тт, J=8, 5, 4,2 Гц, 1H), 4,56 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,09-2,93 (м, 2H), 2,81 (тт, J=7,3, 7,3 Гц, 1H), 2,65 (шир. м, J=11,5 Гц, 2H), 2,41-2,28 (м, 2H), 2,17 (шир. м, 2H), 2,01 (шир. м, 2H), 1,69 (шир. м, J=11,1 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -67,39 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 553,2.

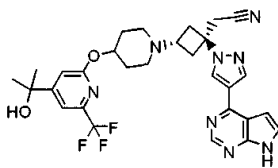
Пример 124. {цис-3-(4-{[4-(Гидроксиметил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (выделен один изомер)



Следовали способу примера 123, этап F, используя пик 2 из примера 123, этап Е, для получения продукта в виде свободного основания. ЖХМС (M+H)⁺: 553,2.

Пример 125. {транс-3-(4-{[4-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пи-

перидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (выделен один изомер)



Этап А. 2-[2-Хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]пропан-2-ол.

К раствору этил 2-хлор-6-(трифторметил)изоникотината (0,200 г, 0,789 ммоль, Anichem) в тетрагидрофуране (5 мл) при 0°C добавили 3,0 М метилмагния бромид в диэтиловом эфире (0,66 мл, 2,0 ммоль). Через 30 мин реакцию погасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагировали тремя порциями этилацетата. Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. Использовали без дополнительной очистки на этапе В. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,70 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,66-7,59 (м, 1H), 1,59 (с, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -68,30 (с); ЖХМС (M+H) $^+$: 240,1.

Этап В. 2-[2-(Пиперидин-4-илокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]пропан-2-ол.

Трет-бутил 4-гидроксипиридин-1-карбоксилат (0,95 г, 4,7 ммоль, Aldrich) добавили к гидриду натрия (0,19 г, 4,7 ммоль, 60% в минеральном масле) в тетрагидрофуране (7 мл, 80 ммоль). После перемешивания в течение 4 ч добавили дополнительное количество тетрагидрофурана (5 мл), затем 2-[2-хлор-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]пропан-2-ол (0,189 г, 0,789 ммоль, из этапа А) в виде раствора в тетрагидрофуране (7 мл). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 4 ч, затем повысили температуру до 65°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры добавили воду и экстрагировали продукт тремя порциями этилацетата. Объединенные экстракты высушили сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. Продукт очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,1% ТФК).

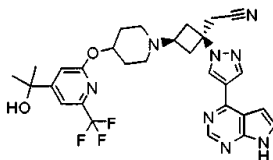
Промежуточный Вос-защищенный продукт: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,33 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,29-5,21 (м, 1H), 3,71 (ддд, $J=13,7, 6,9, 3,8$ Гц, 2H), 3,30 (ддд, $J=13,1, 8,3, 3,6$ Гц, 2H), 2,64 (с, 1H), 1,99-1,91 (м, 2H), 1,77-1,65 (м, 2H), 1,55 (с, 6H), 1,45 (с, 9H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -68,72 (с).

Для части этого продукта (87 мг) выполнили снятие Вос-защиты перемешиванием в 1,4-диоксане (5 мл), содержащем 4,0 М хлороводород в диоксане (2 мл, 8 ммоль) в течение ночи. Реакционную смесь вылили в достаточно насыщенный раствор бикарбоната натрия, чтобы смесь стала щелочной. Затем продукт экстрагировали четырьмя порциями этилацетата. Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. ЖХМС (M+N)⁺: 305,1.

Этап С. {транс-3-(4-[[4-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси} пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил} ацетонитрил (выделен один изомер).

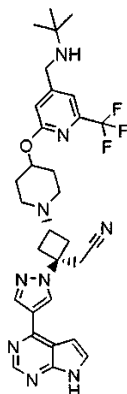
К дихлориду цинка (0,017 г, 0,13 ммоль) в метаноле (1 мл, 20 ммоль) добавили цианоборгидрид натрия (0,0161 г, 0,256 ммоль). Этот раствор перемешивали в течение 2 ч и обозначили как раствор А. Затем 2-[2-(пиперидин-4-илокси)-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]пропан-2-ол (0,078 г, 0,26 ммоль, из этапа В) и {3-оксо-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,108 г, 0,256 ммоль, из этапа 7 примера 1а) смешали в метаноле (2 мл) для получения раствора В. Через несколько мин раствор А добавили к раствору В и перемешивали реакционную смесь в течение 40 ч. Добавили воду и экстрагировали продукт тремя порциями этилацетата. Объединенные экстракты промыли насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали. В результате флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-10% MeOH/ДХМ, получили SEM-защищенные продукты в виде смеси цис- и транс-изомеров. Для разделения изомеров использовали хиральную ВЭЖХ (Phenomenex Lux-Cellulose 2; 30% EtOH в гексанах, 22 мл/мин, ~22 мг/ввод). Время удерживания первого элюированного изомера (пик 1): 6,65 мин; время удерживания второго элюированного изомера (Пик 2): 11,45 мин. Пик 1 перемешивали со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение 1,5 ч, растворители выпарили, затем остаток перемешивали с 0,7 мл этилендиамина в метаноле в течение 2 ч. В результате очистки препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH), с последующей лиофилизацией получили продукт в виде свободного основания. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,56 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,38 (дд, J=3,7, 1,6 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,81 (д, J=4,0 Гц, 1H), 5,16 (ддд, J=11,2, 7,4, 3,6 Гц, 1H), 3,23 (с, 2H), 3,07-3,00 (м, 2H), 2,94 (тт, J=6, 8, 7,0 Гц, 1H), 2,67 (шир. м, 2H), 2,52-2,40 (м, 2H), 2,26 (шир. м, 2H), 2,08 (шир. м, 2H), 1,85 (шир. м, J=4, 3 Гц, 3H), 1,56 (с, 6H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -68,72 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 581,3.

Пример 126. {цис-3-(4-{[4-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси} пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил} ацетонитрил (выделен один изомер)



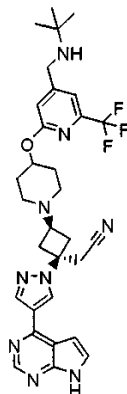
Указанное в заголовке соединение получили так, как описано в примере 125, этап С, используя на этом этапе пик 2 из хиральной ВЭЖХ колонки. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,81 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,36 (д, $J=3$, 6 Гц, 1H), 7,33 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,77 (д, $J=3$, 6 Гц, 1H), 5,15 (ддд, $J=11,4$, 7,6, 3,3 Гц, 1H), 3,14 (с, 2H), 2,92 (тт, $J=7,5$, 7,5 Гц, 1H), 2,84-2,58 (м, 6H), 2,30 (шир. м, 2H), 2,13-1,99 (м, 2H), 1,94-1,74 (м, 2H), 1,56 (с, 6H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -68,72 (с); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 581,3.

Пример 127. {транс-3-(4-{[4-[(трет-Бутиламино)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



N,N-Диизопропилэтиламин (7,6 мкл, 0,044 ммоль) и метансульфоновый ангидрид (5,4 мг, 0,031 ммоль, Aldrich) добавили к раствору {транс-3-(4-{[4-(гидроксиметил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (15 мг, 0,022 ммоль, пик 1 из примера 123, Этап Е) в метиленхлориде (0,30 мл). После перемешивания в течение одного ч растворитель удалили *in vacuo* и добавили тетрагидрофуран (0,20 мл) и трет-бутиламин (34 мкл, 0,33 ммоль, Aldrich). Смесь закрыли в пробирке и нагревали до 50°C в течение 2 ч. Растворитель и избыток амина удалили *in vacuo*. Остаток перемешивали в смеси 1:1 ТФК/ДХМ в течение одного ч, растворители выпарили, а остаток перемешивали в метаноле (1 мл), содержащем этилендиамин (0,1 мл) до полного снятия защиты. В результате очистки препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, содержащим 0,15% NH_4OH) с последующей лиофилизацией получили продукт в виде свободного основания (5,5 мг, 41%). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 12,12 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, $J=3$, 6 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,08 (д, $J=3$, 6 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,04-4,94 (м, 1H), 3,71 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,08-2,96 (м, 2H), 2,81 (тт, $J=7$, 6, 7,7 Гц, 1H), 2,63 (шир. м, 2H), 2,40-2,28 (м, 2H), 2,20-1,90 (м, 4H), 1,68 (д, $J=10,4$ Гц, 2H), 1,05 (с, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -67,26 (с); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 608,4.

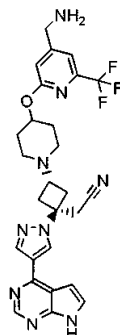
Пример 128. {цис-3-(4-{[4-[(трет-Бутиламино)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 127, используя {цис-3-(4-{[4-(гидроксиметил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (15 мг, 0,022 ммоль, пик 2 из примера 123, этап Е), для получения продукта в виде свободного основания (6,3 мг,

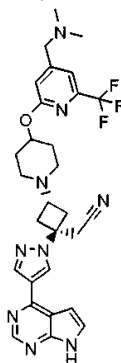
47%). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,12 (шир. с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,40-8,38 (м, 1H), 7,60 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,09-7,00 (м, 2H), 5,05-4,93 (м, 1H), 3,71 (д, $J=6$, 6 Гц, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,93 (тт, $J=7,4$, 7,7 Гц, 1H), 2,70-2,55 (м, 4H), 2,25-1,89 (м, 6H), 1,77-1,52 (м, 2H), 1,05 (с, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -67,25 (с); ЖХМС ($M+H$) $^+$: 608,4.

Пример 129. {транс-3-(4-{[4-(Аминометил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси} пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



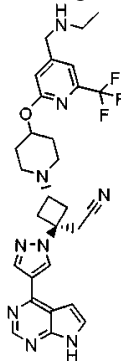
Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 127, используя 7,0 М аммиак в метаноле (0,16 мл, 1,1 ммоль, Aldrich) при комнатной температуре в течение ночи (7,7 мг, 64%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,13 (шир. с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, $J=3$, 6 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,08 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,06-4,92 (м, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,07-2,93 (м, 2H), 2,81 (тт, $J=7,2$, 7,4 Гц, 1H), 2,65 (шир. м, $J=14$, 0 Гц, 2H), 2,40-2,29 (м, 2H), 2,16 (шир. м, 2H), 2,01 (шир. м, 2H), 1,77-1,52 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -67,26 (с); ЖХМС ($M+H$) $^+$: 551,8.

Пример 130. {транс-3-(4-{[4-[(Диметиламино)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси} пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 127, используя 2,0 М диметиламин в ТГФ (0,11 мл, 0,22 ммоль, Aldrich) при комнатной температуре в течение 2 ч (8,3 мг, 65%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,13 (шир. с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, $J=3$, 6 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,08 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,04-4,96 (м, 1H), 3,46 (с, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,06-2,94 (м, 2H), 2,81 (тт, $J=7,3$, 7,4 Гц, 1H), 2,65 (шир. м, 2H), 2,42-2,21 (м, 2H), 2,22-2,07 (м, 8H), 2,00 (шир. м, $J=8,4$ Гц, 2H), 1,75-1,63 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -67,35 (с); ЖХМС ($M+H$) $^+$: 580,3.

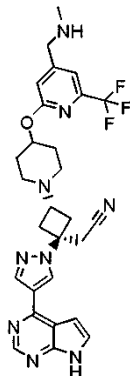
Пример 131. {транс-3-(4-{[4-[(Этиламино)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси} пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 127, используя этиламин (0,124 мл, 2,20 ммоль, Aldrich) при комнатной температуре в течение ночи (6,2 мг, 4 9%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,13 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,08 (д,

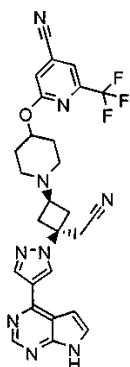
$J=3,6$ Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 4,99 (тт, $J=8, 0, 3,2$ Гц, 1H), 3,73 (с, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,08-2,95 (м, 2H), 2,81 (тт, $J=7, 4, 7,5$ Гц, 1H), 2,65 (шир. м, $J=12,8$ Гц, 2H), 2,48 (кв., $J=7, 1$ Гц, 2H), 2,40-2,31 (м, 2H), 2,17 (шир. м, $J=10,7$ Гц, 2H), 2,00 (шир. м, 2H), 1,77-1,55 (м, 2H), 1,01 (т, $J=7, 1$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ - 67,29 (с); ЖХМС (M+H) $^{+}$: 580,3.

Пример 132. {транс-3-(4-[[4-[(Метиламино)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси} пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 127, используя 33 вес.% метиламин в этаноле (69 мг, 0,73 ммоль) при комнатной температуре в течение ночи (4,7 мг, 57%). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,13 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, J=3, 6 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,08 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,05-4,95 (м, 1H), 3,68 (с, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,07-2,95 (м, 2H), 2,81 (тт, J=7, 3, 7,5 Гц, 1H), 2,64 (шир. м, 2H), 2,41-2,30 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,21-2,09 (м, 2H), 2,01 (шир. м, 3H), 1,80-1,54 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -67,30 (с); ЖХМС (M+H) $^+$: 566,3.

Пример 133. 2-[(1-{цис-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперидин-4-ил)окси]-6-(трифторметил)изоникотинонитрил (один изомер)



Етап А. 2-Хлор-6-(трифторметил)изоникотинонитрил.

2-Хлор-4-йод-6-(трифторметил)пиридин (0,50 г, 1,5 ммоль, полученный по способу, описанному в European Journal of Organic Chemistry, (18) 3793-3798; 2004), и цианид меди (0,52 г, 5,8 ммоль) смешали в N-метилпирролидиноне (2 мл). Реакционную пробирку закрыли и нагревали в микроволновом реакторе до 120°C в течение 10 мин. Смесь разбавили водой и EtOAc и отфильтровали. Органический слой промыли водой (3×), затем насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. В результате флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-15% EtOAc в гексанах, получили продукт в виде бесцветного маслянистого вещества (0,24 г, 64%).

Этап В. трет-Бутил 4-{{4-(аминокарбонил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил}окси} пиперидин-1-карбоксилат.

Трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (0,37 г, 1,8 ммоль, Aldrich) добавили к гидриду натрия (74 мг, 1,8 ммоль, 60% в минеральном масле) в тетрагидрофуране (2,1 мл). После перемешивания в течение 45 мин ввели 2-хлор-6-(трифторметил)изоникотинитрил (0,24 г, 0,93 ммоль, из этапа А) в тетрагидрофуране (1,3 мл). После перемешивания в течение ночи смесь разбавили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промыли водой, насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. В результате флэш-хроматографии, элюируя градиентом 0-40% EtOAc в гексанах, получили продукт (0,20 г, 44%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,58 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,23 (дд, $J=7, 3, 0,6$ Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 5,30 (тт, $J=7,7, 3,8$ Гц, 1H), 3,95-3,62 (м, 4H), 3,33 (ддд, $J=13,5, 8,4, 3,7$ Гц, 2H), 3,02 (ддд, $J=13,3, 9,8, 3,4$ Гц, 2H), 1,58 (с, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) 5 -68,97 (с); ЖХМС ($\text{M}+\text{Na}^+$): 412,0.

Этап С. 2-(Пиперидин-4-илокси)-6-(трифторметил)изоникотинамид.

трет-Бутил 4-{-[4-(аминокарбонил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси} пиперидин-1-карбоксилат

(0,20 г, 0,41 ммоль, из этапа В) растворили в 1,4-диоксане (3,0 мл, 38 ммоль) и обработали 4,0 М хлороводородом в диоксане (2,4 мл, 9,8 ммоль). Через 2,5 ч смесь обработали гидроксидом аммония, чтобы довести pH до 11, и добавили 15 мл ацетонитрила. Смесь отфильтровали и очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) для получения продукта (72 мг, 60%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,35 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,76 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 5,05 (тт, J=8, 9, 4,1 Гц, 1H), 2,95 (дт, J=12,6, 4,2 Гц, 2H), 2,57 (ддд, J=12,7, 10,0, 2,9 Гц, 2H), 2,01-1,87 (м, 2H), 1,60-1,41 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -67,49 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 290,1.

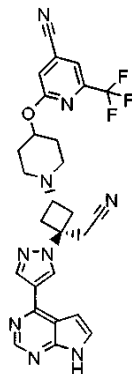
Этап D. 2-[(1-{цис-3-(Цианометил)-3-[4-(7-{2-(триметилсилил)этоксид}метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперидин-4-ил)окси]-6-(трифторметил)изоникотинамид и 2-[(1-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7-{2-(триметилсилил)этоксид}метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперидин-4-ил)окси]-6-(трифторметил)изоникотинамид (выделен каждый диастереомер).

Цианоборгидрид натрия (21 мг, 0,34 ммоль) и дихлорид цинка (23 мг, 0,17 ммоль) смешали в метаноле (1,2 мл) и перемешивали в течение 2 ч. Отдельно, {3-оксо-1-[4-(7-{2-(триметилсилил)этоксид}метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,11 г, 0,27 ммоль, из этапа 7 примера 1а) и 2-(пиперидин-4-илокси)-6-(трифторметил)изоникотинамид (70 мг, 0,24 ммоль, из этапа С) перемешивали в метаноле (3,4 мл) для растворения, затем добавили раствор, содержащий смесь ZnCl₂ и NaCNBH₃. После перемешивания в течение ночи смесь очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) для получения двух изомеров: пик 1 (1-ый элюированный пик) был цис-изомером (49 мг, 29%); Пик 2 (2-ой элюированный пик) был транс-изомером (56 мг, 33%). Пик 1, цис-: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,90 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,46 (д, J=3, 7 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,86 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 5,80 (с, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,29-5,19 (м, 1H), 3,72-3,44 (м, 2H), 3,21 (с, 2H), 3,06-2,49 (м, 7H), 2,48-2,22 (м, 2H), 2,24-2,01 (м, 2H), 1,99-1,80 (м, 2H), 1,08-0,87 (м, 2H), 0,00 (с, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -68,97 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 696,1, Пик 2, транс-: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,57 (д, J=7, 2 Гц, 1H), 7,41 (д, J=3, 7 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,82 (д, J=3, 7 Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 5,68 (с, 2H), 5,19 (тт, J=7,5, 3,9 Гц, 1H), 3,62-3,46 (м, 2H), 3,22 (с, 2H), 3,11-2,99 (м, 2H), 2,93 (тт, J=6,4, 7,0 Гц, 1H), 2,66 (шир. м, 2H), 2,57-2,41 (м, 2H), 2,27 (шир. м, 2H), 2,05 (шир. м, 2H), 1,93-1,76 (м, 2H), 1,01-0,77 (м, 2H), -0,06 (с, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -68,97 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 696,1.

Этап E. 2-[(1-{цис-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперидин-4-ил)окси]-6-(трифторметил)изоникотинитрил.

Триэтиламин (16 мкл, 0,11 ммоль), а затем трихлоруксусный ангидрид (16 мкл, 0,086 ммоль, Aldrich) добавили к раствору 2-[(1-{цис-3-(цианометил)-3-[4-(7-{2-(триметилсилил)этоксид}метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперидин-4-ил)окси]-6-(трифторметил)изоникотинамида (20 мг, 0,029 ммоль, пик 1 из этапа D) в метиленхлориде (1,5 мл) при 0°C. Через 25 мин к реакционной смеси добавили 1,5 мл ТФК. После перемешивания в течение 1 ч ТФК и ДХМ удалили in vacuo. Остаток растворили в 1,0 мл метанола и добавили 0,20 мл этилендиамина. После полного снятия защиты, использовали препаративную ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) для получения продукта в виде свободного основания (13 мг, 83%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,13 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,60 (д, J=3, 5 Гц, 1H), 7,06 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,04 (тт, J=7, 5, 3,2 Гц, 1H), 3,47 (с, 2H), 2,94 (тт, J=7,6, 7,7 Гц, 1H), 2,75-2,55 (м, 6H), 2,19 (шир. м, J=10,5 Гц, 2H), 2,01 (шир. м, 2H), 1,78-1,58 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -67,77 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 548,0.

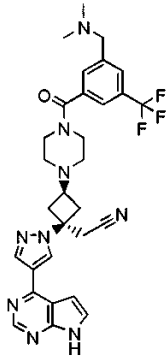
Пример 134. 2-[(1-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперидин-4-ил)окси]-6-(трифторметил)изоникотинитрил (получен один изомер)



Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 133, этап E, используя 2-[(1-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7-{2-(триметилсилил)этоксид}метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперидин-4-ил)окси]-6-(трифторметил)изоникотинамид (48 мг, 0,069 ммоль, пик 2 из примера 133, Этап D), для получения продукта в виде свободного основания (29 мг,

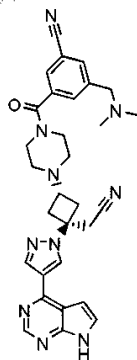
77%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,13 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (д, $J=0$, 6 Гц, 1H), 8,00 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,60 (д, $J=3$, 6 Гц, 1H), 7,08 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 5,09-4,94 (м, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,08-2,96 (м, 2H), 2,82 (тт, $J=7$, 4, 7,4 Гц, 1H), 2,66 (шир. м, $J=12,3$ Гц, 2H), 2,41-2,28 (м, 2H), 2,15 (шир. м, $J=10,8$ Гц, 2H), 2,03 (шир. м, 2H), 1,81-1,52 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -67,78 (с); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 548,0.

Пример 135. {цис-3-{4-[3-[(Диметиламино)метил]-5-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Лития 3-[(диметиламино)метил]-5-(трифторметил)бензоат (23,1 мг, 0,0913 ммоль, US 2010/197924) растворили в тетрагидрофуране (0,67 мл), добавили триэтиламин (33,9 мкл, 0,244 ммоль) и N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (32,4 мг, 0,0852 ммоль), смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем добавили {цис-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (30,0 мг, 0,0609 ммоль, из этапа 9 примера 1а) и перемешивали реакционную смесь в течение двух ч. Добавили воду и этилацетат и разделили слои. Органический слой промыли водой, 0,1н. NaOH и насыщенным раствором NaCl, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток растворили в смеси 1:1 ДХМ:ТФК, перемешивали в течение 1 ч и снова концентрировали. Добавили метанол (1 мл), а затем 0,2 мл этилендиамина. Реакционную смесь перемешивали до полного снятия защиты. В результате очистки препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH), с последующей лиофилизацией получили продукт в виде свободного основания (20 мг, 40%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,14 (шир. с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,71 (шир. м, 1H), 7,62 (шир. м, 1H), 7,61 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,59 (шир. м, 1H), 7,06 (д, $J=3$, 6 Гц, 1H), 3,64 (шир. м, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,30 (шир. м, 2H), 2,95 (тт, $J=7,6$, 7,7 Гц, 1H), 2,69-2,54 (м, 4H), 2,40 (шир. м, 2H), 2,29 (шир. м, 2H), 2,15 (с, 6H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -61,46 (с); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 592,3.

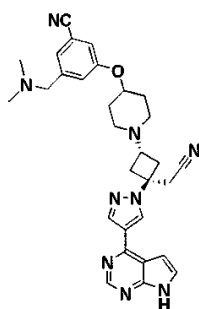
Пример 136. 3-[(4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперазин-1-ил)карбонил]-5-[(диметиламино)метил]бензонитрил



Метил 3-бром-5-[(диметиламино)метил]бензоат (0,30 г, 1,1 ммоль, из примера 43, этап А) гидролизовали перемешиванием с гидроксидом лития, моногидратом (0,555 г, 13,2 ммоль) в смеси ТГФ (20 мл) и воды (6 мл) в течение 3 ч. Смесь подкислили добавлением 1н. HCl до pH 10 и удалили растворители in vacuo. Выполняли очистку препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) для получения 0,26 г продукта (91%). Часть 3-бром-5-[(диметиламино)метил]бензойной кислоты (31,4 г, 0,122 ммоль), полученной гидролизом, растворили в тетрагидрофуране (0,90 мл) и добавили триэтиламин (45,3 мкл, 0,325 ммоль) и N, N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (43,2 мг, 0,114 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин, затем добавили {транс-3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (40,0 мг, 0,0812 ммоль, из этапа 1 примера 1b). Реакционную смесь перемешивали в течение двух ч и разделили ее между этилацетатом и водой. Слой разделили, а органический слой промыли водой, 0,1н. NaOH и насыщенным раствором NaCl, высушили над сульфа-

том натрия и концентрировали. Остаток растворили в N,N-диметилформамиде (1,0 мл) и добавили цианид цинка (57 мг, 0,49 ммоль). Реакционную смесь дегазировали продуванием потока азота через смесь в течение 10 мин. Затем добавили тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (19 мг, 0,016 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Реакционную смесь разделили между водой и этилацетатом. После разделения слоев, органический слой дважды промыли водой, один раз насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток перемешивали в смеси 1:1 ДХМ:ТФК в течение одного ч, затем концентрировали. Для полного снятия защиты остаток растворили в метаноле (1 мл) и добавили 0,2 мл этилендиамина, и перемешивали до завершения снятия защиты. В результате очистки за два приема последовательной препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя сначала кислотным способом, используя градиент MeCN/H₂O, содержащий 0,1% ТФК, затем щелочным способом: С18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH), с последующей лиофилизацией, получили продукт в виде свободного основания (14,1 мг, 31%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,13 (шир. с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,80 (дд, 1H), 7,77 (дд, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,60 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,07 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,65 (шир. м, 2H), 3,46 (с, 2H), 3,43 (с, 2H), 3,31 (шир. м, 2H), 3,07-2,93 (м, 2H), 2,83 (тт, J=7,2, 7,3 Гц, 1H), 2,44-2,21 (м, 6H), 2,14 (с, 6H); ЖХМС (M+H)⁺: 549,2.

Пример 137. 3-[(1-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил} пиперидин-4-ил)окси]-5-[(диметиламино)метил]бензонитрил



Этап 1. трет-Бутил 4-[3-бром-5-(метоксикарбонил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 40, этап 5, используя метил 3-бром-5-гидроксibenзоат в качестве исходного материала. ЖХМС (M+H-100)⁺: 314,0, 316,0.

Этап 2. трет-Бутил 4-[3-бром-5-(гидроксиметил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 4-[3-бром-5-(метоксикарбонил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилата (520 мг, 1,2 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавили тетрагидроборат лития (27,3 мг, 1,26 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию погасили 1н. HCl. Органический раствор промыли насыщенным соевым раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили флэш-хроматографией на силикагелевой колонке для получения заданного продукта. ЖХМС (M+Na)⁺: 408,1, 410,1.

Этап 3. трет-Бутил 4-(3-бром-5-формилфенокси)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 4-[3-бром-5-(гидроксиметил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилата (0,47 г, 1,2 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C добавили периодинан Десс-Мартина (0,67 г, 1,6 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч реакционный раствор вылили в насыщенный раствор NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные экстракты промыли насыщенным соевым раствором. Органический слой высушили над сульфатом натрия, декантировали и выпарили для получения заданного продукта, который использовали без дополнительной очистки.

Этап 4. трет-Бутил 4-{3-бром-5-[(E)-(гидроксиимино)метил]фенокси}пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 4-(3-бром-5-формилфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (205 мг, 0,533 ммоль) в этаноле (1,9 мл) и воде (0,6 мл) последовательно добавили гидроксиламина гидрохлорид (40,8 мг, 0,587 ммоль) и ацетат натрия (61,3 мг, 0,747 ммоль), затем реакционный раствор нагревали с дефлегматором в течение 1 ч. Большую часть органического растворителя удалили in vacuo, а раствор разбавили водой. Полученный осадок собрали и высушили под вакуумом для получения заданного продукта в виде твердого белого вещества. ЖХМС (M+H)⁺: 399,1, 401,1.

Этап 5. трет-Бутил 4-(3-бром-5-цианофенокси)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 4-{3-бром-5-[(E)-(гидроксиимино)метил]фенокси}пиперидин-1-карбоксилата (157 мг, 0,393 ммоль) в пиридине (1,2 мл) добавили метансульфонилхлорид (0,12 мл, 1,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Реакционный раствор разбавили этилацетатом и насыщенным раствором CuSO₄. Органический слой дважды промыли CuSO₄, 1н. HCl, насыщенным соевым раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили флэш-хроматографией на силикагелевой колонке для получения заданного продукта в виде твердого белого вещества. ЖХМС (M+H)⁺: 381,1, 383,1.

Этап 6. трет-Бутил 4-{3-циано-5-[(диметиламино)метил]фенокси}пиперидин-1-карбоксилат.

Это соединение получили по способу примера 40, этап 6, используя трет-бутил 4-(3-бром-5-цианофенокси)пиперидин-1-карбоксилат в качестве исходного материала. ЖХМС (M+H)⁺: 360,1.

Этап 7. 3-[(Диметиламино)метил]-5-(пиперидин-4-илокси)бензонитрил.

Это соединение получили по способу примера 40, этап 7, используя трет-бутил 4-{3-циано-5-[(диметиламино)метил]фенокси}пиперидин-1-карбоксилат в качестве исходного материала. ЖХМС (M+H)⁺: 260,1.

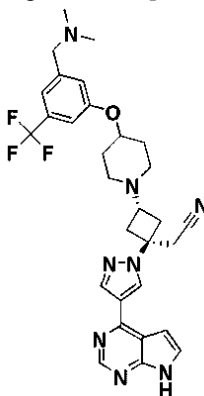
Этап 8. 3-[(1-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперидин-4-ил)окси]-5-[(диметиламино)метил]бензонитрил, 3-[(1-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперидин-4-ил)окси]-5-[(диметиламино)метил]бензонитрил.

Эти соединения получили по способу примера 40, этап 8, используя 3-[(диметиламино)метил]-5-(пиперидин-4-илокси)бензонитрил в качестве исходного материала. ЖХМС (M+H)⁺: 666,3.

Этап 9. 3-[(1-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперидин-4-ил)окси]-5-[(диметиламино)метил]бензонитрил.

Указанные в заголовке соединения получили по способу примера 40, этап 9, используя 3-[(1-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперидин-4-ил)окси]-5-[(диметиламино)метил]бензонитрил в качестве исходных материалов. ЖХМС (M+H)⁺: 536,3.

Пример 138. {транс-3-[4-[3-[(Диметиламино)метил]-5-(трифторметил)фенокси]пиперидин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Этап 1. Метил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)бензоат.

Смесь метил 3-бром-5-(трифторметил)бензоата (6,12 г, 23,7 ммоль), 4,4,5,5,4',4',5',5'-октамети-[2,2']би[1,3,2]диоксаборолаила (6,63, 26,1 ммоль), Pd(dppf) (0,58 г, 0,71 ммоль) и ацетата калия (7,0 г, 71 ммоль) в диоксане (50 мл) дегазировали при помощи N₂ и нагревали при 100°C в течение 14 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры. Реакционную смесь отфильтровали через слой целита и промыли EtOAc. Фильтраты концентрировали, а неочищенный остаток очистили флэш-хроматографией на силикагелевой колонке для получения заданного продукта. (7,2 г, 92%). ЖХМС (M+H)⁺: 331,1.

Этап 2. 3-Гидрокси-5-(трифторметил)бензойная кислота.

Смесь пентагидрата сульфата меди (II) (0,43 г, 1,7 ммоль), о-фенантролина (0,62 г, 3,4 ммоль), метил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)бензоата (5,70 г, 17,3 ммоль) и гидроксида калия (3,42 г, 51,8 ммоль) в воде (90 мл) перемешивали при комнатной температуре на открытом воздухе в течение ночи. Реакционную смесь подкислили при помощи 6 М HCl и разбавили этилацетатом. Водный слой один раз экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические растворы промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующем этапе без очистки.

Этап 3. Метил 3-гидрокси-5-(трифторметил)бензоат.

К раствору 3-гидрокси-5-(трифторметил)бензойной кислоты (3,56 г, 17,3 ммоль) в метаноле (110 мл) добавили 4,0 М хлороводород в диоксане (110 мл, 460 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель концентрировали. Остаток очистили флэш-хроматографией на силикагелевой колонке для получения заданного продукта в виде твердого белого вещества.

Этап 4. трет-Бутил 4-[3-(метоксикарбонил)-5-(трифторметил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 40, этап 5, используя метил 3-гидрокси-5-(трифторметил)бензоат в качестве исходного материала. ЖХМС (M+H-100)⁺: 304,0.

Этап 5. трет-Бутил 4-[3-(гидроксиметил)-5-(трифторметил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 137, этап 2 (то есть восстановлением с LiBH₄), используя трет-бутил 4-[3-(метоксикарбонил)-5-(трифторметил)фенокси]пиперидин-1-

карбоксилат в качестве исходного материала. ЖХМС (М+Н-56)⁺: 320,0.

Этап 6. трет-Бутил 4-[3-формил-5-(трифторметил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 137, этап 3, используя трет-бутил 4-[3-(метоксикарбонил)-5-(трифторметил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилат в качестве исходного материала. ЖХМС (М+Н-56)⁺: 318,0.

Этап 7. трет-Бутил 4-[3-[(диметиламино)метил]-5-(трифторметил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 41, этап 2, используя трет-бутил 4-[3-формил-5-(трифторметил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилат и диметиламин в качестве исходных материалов. ЖХМС (М+Н)⁺: 403,2.

Этап 8. N,N-Диметил-1-[3-(пиперидин-4-илокси)-5-(трифторметил)фенил]метанамина.

Это соединение получили по способу примера 40, этап 7, используя трет-бутил 4-[3-[(диметиламино)метил]-5-(трифторметил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилат в качестве исходного материала. ЖХМС (М+Н)⁺: 303,1.

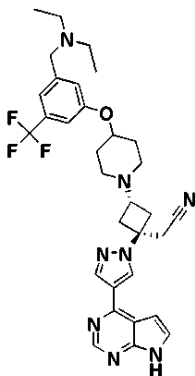
Этап 9. {транс-3-{4-[3-[(Диметиламино)метил]-5-(трифторметил)фенокси]пиперидин-1-ил}-1-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

Это соединение получили по способу примера 40, этап 8, используя N,N-диметил-1-[3-(пиперидин-4-илокси)-5-(трифторметил)фенил]метанамина в качестве исходного материала. ЖХМС (М+Н)⁺: 709,3.

Этап 10. {транс-3-{4-[3-[(Диметиламино)метил]-5-(трифторметил)фенокси]пиперидин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Е-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 40, этап 9, используя {транс-3-{4-[3-[(диметиламино)метил]-5-(трифторметил)фенокси]пиперидин-1-ил}-1-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил в качестве исходных материалов. ЖХМС (М+Н)⁺: 579,2.

Пример 139. {транс-3-{4-[3-[(диэтиламино)метил]-5-(трифторметил)фенокси]пиперидин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Этап 1. трет-Бутил 4-[3-[(диэтиламино)метил]-5-(трифторметил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилата трифторацетат.

Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 41, этап 2, используя трет-бутил 4-[3-формил-5-(трифторметил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилат и диэтиламин в качестве исходных материалов. ЖХМС (М+Н-100)⁺: 331,2.

Этап 2. N,N-Этил-N-[3-(пиперидин-4-илокси)-5-(трифторметил)бензил]этанамин.

Это соединение получили по способу примера 40, этап 7, используя трет-бутил 4-[3-[(диэтиламино)метил]-5-(трифторметил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилата трифторацетат в качестве исходного материала. ЖХМС (М+Н)⁺: 331,2.

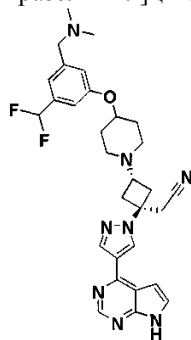
Этап 3. {цис-3-{4-[3-[(Диэтиламино)метил]-5-(трифторметил)фенокси]пиперидин-1-ил}-1-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил, {транс-3-{4-[3-[(диэтиламино)метил]-5-(трифторметил)фенокси]пиперидин-1-ил}-1-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

Эти соединения получили по способу примера 40, этап 8, используя N,N-этил-N-[3-(пиперидин-4-илокси)-5-(трифторметил)бензил]этанамин в качестве исходного материала. ЖХМС (М+Н)⁺: 737,3.

Этап 4. {транс-3-{4-[3-[(диэтиламино)метил]-5-(трифторметил)фенокси]пиперидин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 40, этап 9, используя {транс-3-{4-[3-[(диэтиламино)метил]-5-(трифторметил)фенокси]пиперидин-1-ил}-1-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил в качестве исходных материалов. ЖХМС (М+Н)⁺: 607,3.

Пример 140. {транс-3-(4-{3-(Дифторметил)-5-[(диметиламино)метил]фенокси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Этап 1. трет-Бутил 4-{3-(дифторметил)-5-[(диметиламино)метил]фенокси}пиперидин-1-карбоксилат.

Это соединение получили по способу примера 40, этап 6, используя трет-бутил 4-[3-бром-5-(дифторметил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилат в качестве исходного материала. ЖХМС (M+H)⁺: 331,2.

Этап 2. 1-[3-(Дифторметил)-5-(пиперидин-4-илокси)фенил]-N, N-диметилметанамин.

Это соединение получили по способу примера 40, этап 7, используя трет-бутил 4-{3-(дифторметил)-5-[(диметиламино)метил]фенокси}пиперидин-1-карбоксилат в качестве исходного материала. ЖХМС (M+H)⁺: 331,2.

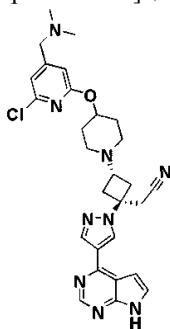
Этап 3. {цис-3-(4-{3-(Дифторметил)-5-[(диметиламино)метил]фенокси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил, {транс-3-(4-{3-(дифторметил)-5-[(диметиламино)метил]фенокси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

Эти соединения получили по способу примера 40, этап 8, используя 1-[3-(дифторметил)-5-(пиперидин-4-илокси)фенил]-N,N-диметилметанамин в качестве исходного материала. ЖХМС (M+H)⁺: 691,3.

Этап 4. {транс-3-(4-{3-(Дифторметил)-5-[(диметиламино)метил]фенокси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 40, этап 9, используя {транс-3-(4-{3-(дифторметил)-5-[(диметиламино)метил]фенокси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{2-(триметилсилил)этокси}метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил в качестве исходных материалов. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) : δ 12,06 (шир. с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,54 (д, 1H), 6,94 (м, 5H), 4,40 (м, 1H), 3,31 (м, 4H), 3,95 (м, 2H), 2,73 (м, 2H), 2,55 (м, 2H), 2,27 (м, 2H), 2,05 (м, 8H), 1,91 (м, 2H), 1,59 (м, 2H); ЖХМС (M+H)⁺: 561,3.

Пример 141. {транс-3-[4-(6-Хлор-4-[(диметиламино)метил]пиридин-2-ил)окси]пиперидин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Этап 1. трет-Бутил 4-(6-хлор-4-[(диметиламино)метил]пиридин-2-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (44,2 мг, 0,219 ммоль) в ДМФ (0,7 мл) добавили гидрид натрия (13,2 мг, 0,329 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин, в реакционную пробирку добавили 1-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)-N,N-диметилметанамин (45 мг, 0,22 ммоль). Реакционный раствор нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционный раствор разбавили метанолом и очистили препаративной ВЭЖХ для получения заданного продукта. ЖХМС (M+H)⁺: 370,1.

Этап 2. 1-[2-Хлор-6-(пиперидин-4-илокси)пиридин-4-ил]-N,N-диметилметанамин.

Это соединение получили по способу примера 40, этап 7, используя трет-бутил 4-(6-хлор-4-[(диметиламино)метил]пиридин-2-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилат в качестве исходного материала.

ЖХМС (M+H)⁺: 270,1.

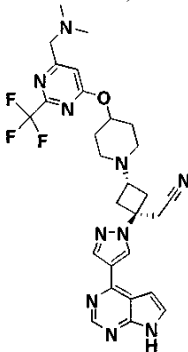
Этап 3. {цис-3-[4-(6-Хлор-4-[(диметиламино)метил]пиридин-2-ил)окси]пиперидин-1-ил]-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил} ацетонитрил, {транс-3-[4-(6-хлор-4-[(диметиламино)метил]пиридин-2-ил)окси]пиперидин-1-ил]-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этоксид]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил} ацетонитрил.

Эти соединения получили по способу примера 40, этап 8, используя 1-[2-хлор-6-(пиперидин-4-илокси)пиридин-4-ил]-N,N-диметилметанамин в качестве исходного материала. ЖХМС (M+H)⁺: 676,3.

Этап 4. {транс-3-(4-{3-(Дифторметил)-5-[(диметиламино)метил]фенокси} пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил} ацетонитрил.

Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 40, этап 9, используя {транс-3-[4-(6-хлор-4-[(диметиламино)метил]пиридин-2-ил)окси]пиперидин-1-ил]-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)токси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил} ацетонитрил в качестве исходных материалов. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ; ЖХМС (M+H)⁺: 546,3.

Пример 142. {транс-3-(4-{[6-[(Диметиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси} пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил} ацетонитрил



Этап 1. трет-Бутил 4-{[6-хлор-2-(трифторметил) пиримидин-4-ил]окси} пиперидин-1-карбоксилат.

В реакционной колбе растворили трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (2,02 г, 10,0 ммоль) и 4,6-дихлор-2-(трифторметил)пиримидин (2,18 г, 10,0 ммоль) в ТГФ (19,7 мл) и охладили до 0°C. Добавили гидрид натрия (0,630 г, 15,1 ммоль), а затем смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C и при 25°C - еще 16 ч. Реакцию погасили зодой и экстрагировали этилацетатом, а органические экстракты промыли водой, насыщенным соевым раствором, высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очистили силикагелевой хроматографией для получения продукта.

Этап 2. трет-Бутил 4-{[2-(трифторметил)-6-винилпиримидин-4-ил]окси} пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 4-{[6-хлор-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси} пиперидин-1-карбоксилата (0,742 г, 1,94 ммоль) в ДМФ (8,7 мл) добавили (2-этил)три-*n*-бутилолово (0,682 мл, 2,33 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (112 мг, 0,0972 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 65°C в течение ночи. Реакционный раствор разбавили этилацетатом и насыщенным раствором KF. Водный слой экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические растворы высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагелевой колонке для получения заданного продукта в виде светло-коричневого маслянистого вещества. ЖХМС (M+H)⁺: 374,2.

Этап 3. трет-Бутил 4-{[6-(1,2-дигидроксиэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси} пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 4-{[2-(трифторметил)-6-винилпиримидин-4-ил]окси} пиперидин-1-карбоксилата (614 мг, 1,64 ммоль) в метаноле (7 мл) и трет-бутиловом спирте (5,2 мл) добавили N-метилморфолина N-оксид (212 мг, 1,81 ммоль) и воду (5,2 мл). Затем к этому раствору добавили тетраоксид осмия (20,9 мг, 0,0822 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч добавили еще один эквивалент N-метилморфолин N-оксида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор концентрировали и разбавили водой, и дважды экстрагировали этилацетатом, промыли насыщенным соевым раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили флэш-хроматографией на силикагелевой колонке для получения заданного продукта. ЖХМС (M+H)⁺: 408,2.

Этап 4. трет-Бутил 4-{[6-формил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси} пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 4-{[6-(1,2-дигидроксиэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси} пиперидин-1-карбоксилата (542 мг, 1,33 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (6,0 мл) добавили уксусную кислоту (20 мкл, 0,35 ммоль) и периодат натрия (854 мг, 3,99 ммоль) при -5°C. После перемешивания в течение 30 мин, реакционную смесь разбавили эфиром и водой. Водный слой один раз экстрагировали этилацетатом, а объединенные органические слои промыли насыщенным соевым раствором и высушили над безводным Na₂SO₄. Органический растворитель удалили in vacuo, а остаток очистили на силикагелевой ко-

лонке для получения заданного продукта в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (М+Н)⁺: 376,1.

Этап 5. трет-Бутил 4-{{6-[(диметиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси} пиперидин-1-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 41, этап 2, используя трет-бутил 4-{{6-формил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси} пиперидин-1-карбоксилат и диметиламин в качестве исходных материалов. ЖХМС (М+Н-100)⁺: 405,2.

Этап 6. N,N-Диметил-1-[6-(пиперидин-4-илокси)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]метанамина.

Это соединение получили по способу примера 40, этап 7, используя трет-бутил 4-{{6-[(диметиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси} пиперидин-1-карбоксилат в качестве исходного материала. ЖХМС (М+Н)⁺: 305,1.

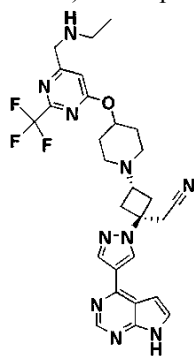
Этап 7. {цис-3-(4-{{6-[(Диметиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси} пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил, {транс-3-(4-{{6-[(диметиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси} пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

Эти соединения получили по способу примера 40, этап 8, используя N,N-диметил-1-[6-(пиперидин-4-илокси)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]метанамина в качестве исходного материала. ЖХМС (М+Н)⁺: 711,3.

Этап 8. {транс-3-(4-{{6-[(Диметиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси} пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Е-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 40, этап 9, используя {транс-3-(4-{{6-[(диметиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси} пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил в качестве исходных материалов. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) : δ 8,74 (с, 1Н), 8,67 (с, 1Н), 8,41 (с, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,06 (с, 1Н), 6,99 (д, 1Н), 5,26 (м, 1Н), 3,59 (м, 2Н), 3,30 (м, 1Н), 3,09 (м, 2Н), 2,96 (м, 2Н), 2,76 (м, 2Н), 2,49 (м, 2Н), 2,30 (м, 8Н), 2,14 (м, 2Н), 1,91 (м, 2Н); ЖХМС (М+Н)⁺: 581,3.

Пример 143. {транс-3-(4-{{6-[(Этиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси} пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Этап 1. трет-Бутил 4-{{6-[(этиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси} пиперидин-1-карбоксилат.

Это соединение получили по способу примера 41, этап 2, используя трет-бутил 4-{{6-формил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси} пиперидин-1-карбоксилат и этиламин в качестве исходных материалов. ЖХМС (М+Н)⁺: 405,2.

Этап 2. N-{{6-(Пиперидин-4-илокси)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}метил}этанамин.

Это соединение получили по способу примера 40, этап 7, используя трет-бутил 4-{{6-[(этиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси} пиперидин-1-карбоксилат в качестве исходного материала. ЖХМС (М+Н)⁺: 305,2.

Этап 3. {цис-3-(4-{{6-[(Этиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси} пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил, {транс-3-(4-{{6-[(этиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси} пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

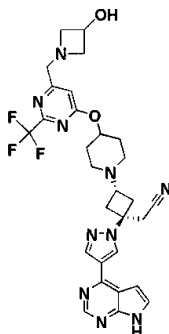
Эти соединения получили по способу примера 40, этап 8, используя N-{{6-(пиперидин-4-илокси)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}метил}этанамин в качестве исходного материала. ЖХМС (М+Н)⁺: 711,3.

Этап 4. {транс-3-(4-{{6-[(Этиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси} пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло [2,3-d] пиримидин-4-ил) -1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

Указанные в заголовке соединения получили по способу примера 40, этап 9, используя {транс-3-(4-{{6-[(этиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси} пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил в

качестве исходных материалов. ЖХМС (М+Н)⁺: 581,3.

Пример 144. {транс-3-(4-{[6-[(3-Гидроксиазетидин-1-ил)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Этап 1. трет-Бутил 4-{[6-[(3-гидроксиазетидин-1-ил)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-карбоксилат.

Это соединение получили по способу примера 41, этап 2, используя трет-бутил 4-{[6-формил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-карбоксилат и азетидин-3-ол в качестве исходных материалов. ЖХМС (М+Н)⁺: 433,3.

Этап 2. 1-{[6-(Пиперидин-4-илокси)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]метил}азетидин-3-ол.

Это соединение получили по способу примера 40, этап 7, используя трет-бутил 4-{[6-[(3-гидроксиазетидин-1-ил)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-карбоксилат в качестве исходного материала. ЖХМС (М+Н)⁺: 333,1.

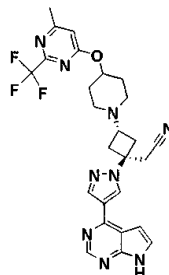
Этап 3. {цис-3-(4-{[6-[(3-Гидроксиазетидин-1-ил)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил, {транс-3-(4-{[6-[(3-гидроксиазетидин-1-ил)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

Эти соединения получили по способу примера 40, этап 8, используя 1-{[6-(пиперидин-4-илокси)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]метил}азетидин-3-ол в качестве исходного материала. ЖХМС (М+Н)⁺: 739,3.

Этап 4. {транс-3-(4-{[6-[(3-Гидроксиазетидин-1-ил)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

Указанное в заголовке соединение получили по способу Примера 40, Этап 9, используя {транс-3-[4-{[6-[(3-гидроксиазетидин-1-ил)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил в качестве исходных материалов. ЖХМС (М+Н)⁺: 609,2.

Пример 145. {транс-3-(4-{[6-Метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Этап 1. 6-Метил-2-(трифторметил)пиримидин-4(3Н)-он.

К раствору 2,2,2-трифторэтанамидида (3,02 г, 22,9 ммоль) и метилового эфира 3-оксобутановой кислоты (2,60 мл, 24,0 ммоль) в метаноле (25 мл) добавили 25 вес.% метоксид натрия (10,5 мл, 45,8 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удалили *in vacuo* и разбавили этилацетатом и 5 М HCl. Водный слой один раз экстрагировали этилацетатом. Органические растворы промыли насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили флэш-хроматографией на силикагелевой колонке для получения заданного продукта в виде твердого белого вещества.

Этап 2. трет-Бутил 4-{[6-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 40, этап 5, используя 6-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4(3Н)-он в качестве исходного материала. ЖХМС (М+Н)⁺: 362,2.

Этап 3. 4-Метил-6-(пиперидин-4-илокси)-2-(трифторметил)пиримидина трифторацетат.

Это соединение получили по способу примера 40, этап 7, используя трет-бутил 4-{{6-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси}пиперидин-1-карбоксилат в качестве исходного материала. ЖХМС (M+H)⁺: 333,1.

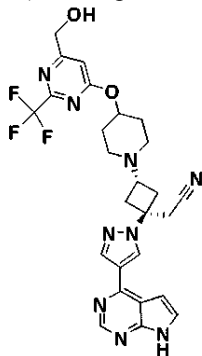
Этап 4. {цис-3-(4-{{6-Метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил, {транс-3-(4-{{6-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

Эти соединения получили по способу примера 40, этап 8, используя 4-метил-6-(пиперидин-4-илокси)-2-(трифторметил)пиримидина трифторацетат в качестве исходного материала. ЖХМС (M+H)⁺: 668,3.

Этап 5. {транс-3-(4-{{6-Метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 40, этап 9, используя {транс-3-(4-{{6-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил в качестве исходных материалов. ЖХМС (M+H)⁺: 538,2.

Пример 146. {транс-3-(4-{{6-(Гидроксиметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Этап 1. трет-Бутил 4-{{6-(гидроксиметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси}пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 4-{{6-формил-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси}пиперидин-1-карбоксилата (202 мг, 0,538 ммоль) в метаноле (2,0 мл) добавили тетрагидроборат натрия (20,4 мг, 0,538 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию погасили водой и экстрагировали этилацетатом (2×). Органические растворы промыли насыщенным соевым раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагелевой колонке для получения заданного продукта. ЖХМС (M+H)⁺: 378,2.

Этап 2. [6-(Пиперидин-4-илокси)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]метанол.

Это соединение получили по способу примера 40, этап 7, используя трет-бутил 4-{{6-(гидроксиметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси}пиперидин-1-карбоксилат в качестве исходного материала. ЖХМС (M+H)⁺: 278,2.

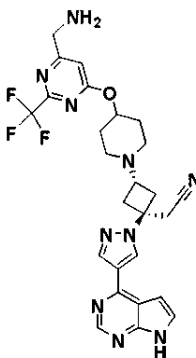
Этап 3. (цис-3-(4-{{6-(Гидроксиметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил, {транс-3-(4-{{6-(гидроксиметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

Эти соединения получили по способу примера 40, этап 8, используя [6-(пиперидин-4-илокси)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]метанол в качестве исходного материала. ЖХМС (M+H)⁺: 684,3.

Этап 4. {транс-3-(4-{{6-(Гидроксиметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 40, этап 9, используя {транс-3-(4-{{6-(гидроксиметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил в качестве исходных материалов. ЖХМС (M+H)⁺: 554,2.

Пример 147. {транс-3-(4-{{6-(аминометил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил}окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Этап 1. [6-[(1-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7-{2-(триметилсилил)этоксидиметил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперидин-4-ил)окси]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]метил метансульфонат.

К раствору {транс-3-(4-{[6-(гидроксиметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-{4-(7-{2-(триметилсилил)этоксидиметил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (98,5 мг, 0,144 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавили метансульфонилхлорид (13,4 мкл, 0,173 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (37,6 мкл, 0,216 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор разбавили ДХМ и водой. Органический слой промыли насыщенным соевым раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали для получения заданного продукта. Неочищенный продукт использовали на следующем этапе без очистки. ЖХМС (М+Н)⁺: 762,2.

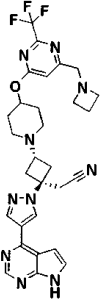
Этап 2. {транс-3-(4-{[6-(Аминометил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

В пробирку, содержащую 6-[(1-{транс-3-(цианометил)-3-[4-(7-{2-(триметилсилил)этоксидиметил}-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пиперидин-4-ил)окси]-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]метил метансульфонат (23 мг, 0,030 ммоль) добавили 7,0 М аммиак в метаноле (0,6 мл, 4 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре смесь концентрировали. Остаток обработали в условиях, которые использовались в примере 40, этап 9, для получения заданного продукта. ЖХМС (М+Н)⁺: 553,2.

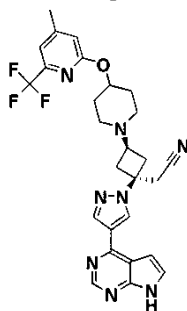
Примеры 148-150.

Примеры в представленной ниже таблице были получены по способам, аналогичным способами получения примера 147.

Пример	Структура	Название	М+Н
148		{транс-3-(4-{[6-(пирролидин-1-илметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил	607,3
149		{транс-3-(4-{[6-(морфолин-4-илметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил	623,3

150		{цис-3-(4-{[6-(азетидин-1-илметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил	593,3
-----	---	--	-------

Пример 151. {транс-3-(4-{[4-Метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Этап 1. 4-Метил-6-(трифторметил)-2Н-пиран-2-он К раствору трифторуксусного ангидрида (10,63 г, 50,61 ммоль) и 3, 3-диметилакрилоил хлорида (5,0 г, 42 ммоль) в хлороформе (85 мл) при 0°C добавили триэтиламин (12,91 мл, 92,60 ммоль). Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч, затем оставили нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционный раствор промыли водой (2×), насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным соевым раствором, а затем высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующем этапе.

Этап 2. 4-Метил-6-(трифторметил)пиридин-2(1Н)-он.

К раствору неочищенного 4-метил-6-(трифторметил)-2Н-пиран-2-она (28,8 г, 162 ммоль) в уксусной кислоте (330 мл) добавили ацетат аммония (25,0 г, 324 ммоль). Реакционный раствор нагревали при 120°C в течение выходных дней. Растворитель удалили in vacuo. Остаток разбавили этилацетатом и промыли насыщенным раствором NaHCO₃ и насыщенным соевым раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на слое силикагеля. Растворитель удалили. Твердое вещество промыли смесью 10:1 гексанов/этилацетата для получения заданного продукта в виде твердого белого вещества. ЖХМС (М+Н)⁺: 178,0.

Этап 3. трет-Бутил 4-{[4-метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 40, этап 5, используя 4-метил-6-(трифторметил)пиридин-2(1Н)-он в качестве исходного материала. ЖХМС (М+Н-56)⁺: 305,1.

Этап 4. 4-Метил-6-(пиперидин-4-илокси)-2-(трифторметил)пиридин.

Это соединение получили по способу примера 40, этап 7, используя трет-бутил 4-{[4-метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-карбоксилат в качестве исходного материала. ЖХМС (М+Н)⁺: 261,1.

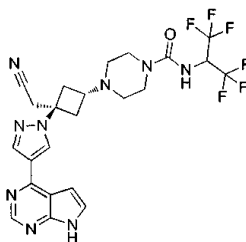
Этап 5. {цис-3-(4-{[4-Метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил, {транс-3-(4-{[4-метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил.

Эти соединения получили по способу примера 40, этап 8, используя 4-метил-6-(пиперидин-4-илокси)-2-(трифторметил)пиридин в качестве исходного материала. ЖХМС (М+Н)⁺: 667,3.

Этап 6. {транс-3-(4-{[4-Метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил

Указанное в заголовке соединение получили по способу примера 40, этап 9, используя {транс-3-(4-{[4-метил-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил в качестве исходных материалов. ЖХМС (М+Н)⁺: 537,2.

Пример 152. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-[2,2,2-трифтор-1-(трифторметил)этил]пиперазин-1-карбоксаимид



Этап 1. 3,3,3-Трифтор-2-(трифторметил)пропаноилхлорид.

3,3,3-Трифтор-2-(трифторметил)пропановую кислоту (4,63 г, 23,6 ммоль) и пентахлорид фосфора (5,21 г, 25,0 ммоль) перемешивали в течение 1 мин, твердые вещества, в основном, растворились. Смесь нагревали с дефлегматором в течение 2 ч, а затем охладили до комнатной температуры. Хлорангидрид кислоты выделили фракционной дистилляцией: температура масла: 100-130°C; температура пара: 30-35°C. Собирали 3,9 г бесцветной жидкости (выход 77%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 4,45 (м, 1H).

Этап 2. 1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-изоцианатопропан.

Азид натрия (5,0 г, 77 ммоль) в воде (15 мл, 830 ммоль) и 1,3-диметилбензоле (10,0 мл, 81,8 ммоль) при 0°C добавили к раствору 3,3,3-трифтор-2-(трифторметил)пропаноилхлорида (1,0 мл, 7,6 ммоль) в 1,3-диметилбензоле (5 мл, 40 ммоль) за 1 мин. Через 1 ч убрали ледяную баню. После перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре органическую фазу отделили и высушили для получения ацилазидного промежуточного соединения в ксилоле. Раствор азида нагревали при 70°C в течение 1 ч для получения изоцианата в виде раствора в ксилоле.

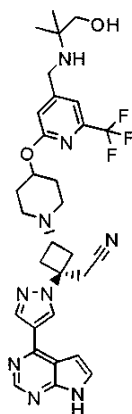
Этап 3. 4-(3-(Цианометил)-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутил)-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид.

К раствору {3-пиперазин-1-ил-1-[4-(7-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила (0,10 г, 0,20 ммоль) в метилхлориде (5 мл, 80 ммоль) добавили 0,21 М 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-изоцианатопропан в м-ксилоле (1,2 мл, 0,24 ммоль), а затем N,N-диизопропилэтиламин (71 мкл, 0,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выпарили ротационным испарением и добавили этилацетат, промыли насыщенным раствором NH₄Cl (×2), насыщенным раствором NaHCO₃ и насыщенным раствором NaCl. Экстракты высушили, а растворитель удалили ротационным испарением для получения 164 мг оранжевого маслянистого вещества. Неочищенное маслянистое вещество очистили колоночной хроматографией на 40 г силикагелевой колонке, используя градиент 0-8% MeOH в ДХМ, 0-0,8% NH₄Cl. Продукт собрали в виде 82 мг стекловидного вещества (выход 59%). ЖХМС (M+1): 586.

Этап 4. 4-{транс-3-(Цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-[2,2,2-трифтор-1-(трифторметил)этил]пиперазин-1-карбоксамид.

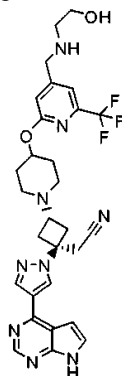
Раствор 4-(3-(цианометил)-3-(4-(7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутил)-N-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксамида в 3 мл ДХМ и 3 мл ТФК перемешивали в течение 1 ч. Растворитель удалили ротационным испарением, а остаток перемешивали в 3 мл MeOH и 0,3 мл этилендиамина в течение 0,5 ч. Реакционную смесь очистили при помощи ВЭЖХ (колонка C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH при 5 мл/мин) для получения 43 мг твердого белого вещества (выход 64%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,12 (шир., 1H), 8,81 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,80 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,59 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,06 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,69 (кв., J=8,0 Гц, 1H), 3,46-3,39 (м, 5H), 3,05-2,95 (м, 2H), 2,78 (т, J=7,3 Гц, 1H), 2,40-2,30 (м, 2H), 2,27 (с, 3H). ЖХМС (M+1): 556.

Пример 153. {транс-3-(4-{[4-{(2-Гидрокси-1,1-диметилэтил)амино]метил}-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



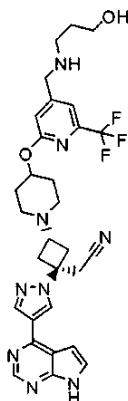
Это соединение получили по способу примера 127, используя {транс-3-(4-{[4-(гидроксиметил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (25 мг, 0,037 ммоль, пик 1 из примера 123, этап Е), *N,N*-диизопропилэтиламин (13 мкл, 0,073 ммоль) и метансульфоновый ангидрид (8,9 мг, 0,051 ммоль) в метиленхлориде (0,50 мл), а затем 2-амино-2-метил-1-пропанол (52 мкл, 0,55 ммоль, Fluka) в тетрагидрофуране (0,50 мл) при 50°C в течение 1 ч, затем сняли защиту (сначала элюируя смесью 1:1 ТФК:ДХМ, потом выпариванием, а затем этилендиамином (0,4 мл) в метаноле (2 мл)). В результате очистки в условиях Примера 127 получили продукт в виде свободного основания (11 мг, 48%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,13 (шир. с, 1Н), 8,83 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 7,60 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 7,42 (с, 1Н), 7,08 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 7,06 (с, 1Н), 5,04-4,91 (м, 1Н), 4,58 (т, J=5,5 Гц, 1Н), 3,71 (с, 2Н), 3,42 (с, 2Н), 3,20 (д, J=5,0 Гц, 2Н), 3,10-2,93 (м, 2Н), 2,81 (тт, J=7,4, 7,4 Гц, 1Н), 2,70-2,57 (шир. м, 2Н), 2,42-2,28 (м, 2Н), 2,21-2,10 (шир. м, 2Н), 2,06-1,95 (шир. м, 2Н), 1,73-1,62 (шир. м, 2Н), 0,95 (с, 6Н); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -67,25 (с); ЖХМС (М+Н)⁺: 624,3.

Пример 154. {транс-3-(4-{[4-{[(2-гидроксиэтил)амино]метил}-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



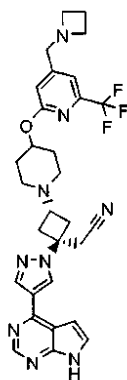
Это соединение получили в соответствии с примером 153, используя этаноламин (33 мкл, 0,55 ммоль, Aldrich) на этапе замещения (14 мг, 64%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,13 (шир. с, 1Н), 8,83 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 7,60 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 7,42 (с, 1Н), 7,08 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 7,04 (с, 1Н), 5,22-4,61 (м, 1Н), 4,50 (т, J=5,4 Гц, 1Н), 3,76 (с, 2Н), 3,47-3,42 (м, 2Н), 3,42 (с, 2Н), 3,10-2,95 (м, 2Н), 2,81 (тт, J=7,4, 7,5 Гц, 1Н), 2,72-2,56 (шир. м, 2Н), 2,55-2,50 (м, 2Н), 2,41-2,23 (м, 2Н), 2,22-2,08 (шир. м, 2Н), 2,06-1,93 (шир. м, 2Н), 1,75-1,60 (шир. м, 2Н); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -67,28 (с); ЖХМС (М+Н)⁺: 596,3.

Пример 155. {транс-3-(4-{[4-{[(3-гидроксипропил)амино]метил}-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



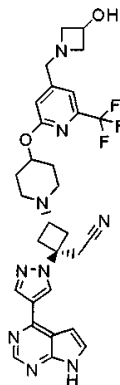
Следовали способу примера 153, используя 3-амино-1-пропанол (42 мкл, 0,55 ммоль, Aldrich) в течение ночи при комнатной температуре (13 мг, 58%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,13 (шир. с, 1Н), 8,83 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 7,60 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 7,42 (с, 1Н), 7,08 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 7,03 (с, 1Н), 5,13-4,67 (м, 1Н), 4,41 (шир. с, 1Н), 3,72 (с, 2Н), 3,49-3,38 (м, 4Н), 3,10-2,94 (м, 2Н), 2,81 (тт, J=7,51, 7,52 Гц, 1Н), 2,72-2,55 (м, 2Н), 2,52-2,47 (м, 2Н), 2,41-2,27 (м, 2Н), 2,23-2,08 (шир. м, 2Н), 2,07-1,94 (шир. м, 2Н), 1,80-1,61 (м, 2Н), 1,56 (тт, J=6,6, 6,7 Гц, 2Н); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -67,28 (с); ЖХМС (М+Н)⁺: 610,1.

Пример 156. {транс-3-(4-{[4-(Азетидин-1-илметил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



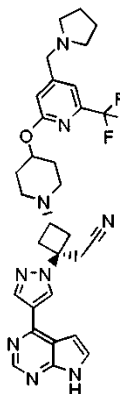
Следовали способу примера 153, используя азетидин (37 мкл, 0,55 ммоль, Aldrich) в течение ночи при комнатной температуре (9 мг, 40%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,13 (шир. с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,08 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,21-4,67 (м, 1H), 3,59 (с, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,16 (т, $J=7,0$ Гц, 4H), 3,07-2,93 (м, 2H), 2,81 (тт, $J=7,4$ Гц, 1H), 2,70-2,55 (м, 2H), 2,40-2,25 (м, 2H), 2,23-2,07 (м, 2H), 2,07-1,92 (м, 4H), 1,74-1,59 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -67,37 (с); ЖХМС ($M+H$) $^+$: 592,1.

Пример 157. {транс-3-(4-{[4-[(3-Гидроксиазетидин-1-ил)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Следовали способу примера 153, используя N,N-диизопропилэтиламин (64 мкл, 0,37 ммоль) и азетидин-3-ола гидрохлорид (30 мг, 0,3 ммоль, Oakwood) на этапе замещения. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре добавили метанол (0,20 мл), чтобы получить гомогенный раствор, который перемешивали еще 2,5 ч при комнатной температуре и обрабатывали в соответствии с условиями снятия защиты и очистки, представленными в Примере 153, для получения продукта в виде свободного основания (9,7 мг, 44%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,12 (шир. с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,59 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,06 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,34 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,05-4,77 (м, 1H), 4,19 (h, $J=6,1$ Гц, 1H), 3,60 (с, 2H), 3,50 (тт, $J=6,1$, 2,0 Гц, 2H), 3,40 (с, 2H), 3,06-2,92 (м, 2H), 2,86-2,71 (м, 3H), 2,68-2,53 (м, 2H), 2,38-2,22 (м, 2H), 2,22-2,07 (шир. м, 2H), 2,05-1,95 (шир. м, 2H), 1,75-1,48 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -67,36 (с); ЖХМС ($M+H$) $^+$: 608,2.

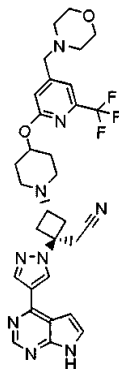
Пример 158. {транс-3-(4-{[4-(Пирролидин-1-илметил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Следовали способу примера 127, за исключением того, что замещение мезилата амином выполнили с пирролидином (10 мкл, 0,2 ммоль, Aldrich) в метаноле (0,30 мл) при комнатной температуре в течение 1

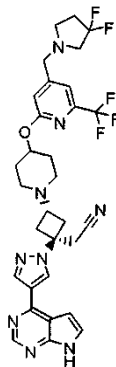
ч. Снятие защиты выполнили так, как описано в этом примере, но использовали 0,3 мл этилендиамина. Продукт получили в чистой форме в виде свободного основания по способу, описанному в этом примере (8,7 мг, 65%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,12 (шир. с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,08 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,00 (тт, $J=7,6, 3,8$ Гц, 1H), 3,64 (с, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,09-2,94 (м, 2H), 2,81 (тт, $J=7,4, 7,4$ Гц, 1H), 2,71-2,57 (шир. м, 2H), 2,47-2,40 (м, 4H), 2,38-2,27 (м, 2H), 2,23-2,08 (шир. м, 2H), 2,06-1,95 (шир. м, 2H), 1,81-1,49 (м, 6H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -67,32 (с); ЖХМС (M+H) $^+$: 606,1.

Пример 159. {транс-3-(4-{[4-(морфолин-4-илметил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



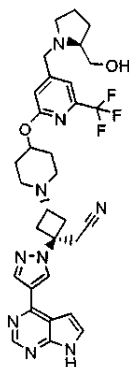
Это соединение получили по способу примера 158, используя морфолин (20 мкл, 0,2 ммоль, Aldrich) на этапе замещения, в течение 1 ч при комнатной температуре (8,1 мг, 59%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,12 (шир. с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,08 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,00 (тт, $J=8, 1, 3,8$ Гц, 1H), 3,58 (дд, $J=4,6$ Гц, 4H), 3,55 (с, 2H), 3,41 (с, 2H), 3,08-2,92 (м, 2H), 2,81 (тт, $J=7,4, 7,4$ Гц, 1H), 2,71-2,57 (шир. м, 2H), 2,42-2,25 (м, 6H), 2,23-2,08 (шир. м, 2H), 2,07-1,94 (шир. м, 2H), 1,76-1,57 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -67,33 (с); ЖХМС (M+H) $^+$: 622,2.

Пример 160. {транс-3-(4-{[4-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



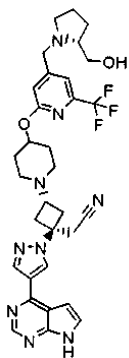
Следовали способу примера 158, за исключением того, что замещение мезилата амином выполнили с использованием 3,3-дифторпирролидина гидрохлорида (20 мг, 0,2 ммоль, Oakwood) и N,N-диизопропилэтиламина (30 мкл, 0,2 ммоль) при комнатной температуре в течение ночи (5,6 мг, 40%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,13 (шир. с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,45-7,31 (м, 1H), 7,08 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,26-4,62 (м, 1H), 3,70 (с, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,09-2,96 (м, 2H), 2,90 (т, $J=13,3$ Гц, 2H), 2,81 (тт, $J=7,7, 7,8$ Гц, 1H), 2,72 (т, $J=7, 0$ Гц, 2H), 2,69-2,56 (м, 2H), 2,45-2,09 (м, 6H), 2,07-1,94 (шир. м, 2H), 1,77-1,58 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -67,35 (с), -91,48 (р, $J=14,4$ Гц); ЖХМС (M+H) $^+$: 642,1.

Пример 161. {транс-3-(4-{[4-[(2S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



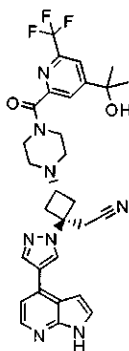
Следовали способу примера 158, за исключением того, что замещение мезилата амином выполнили с использованием (2S)-пирролидин-2-илметанола (20 мкл, 0,2 ммоль, Aldrich), при комнатной температуре в течение ночи (8,3 мг, 59%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,09 (шир. с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,59 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,06 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,00 (тт, J=8,4, 3,9 Гц, 1H), 4,48 (с, 1H), 4,12 (д, J=14,8 Гц, 1H), 3,45 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,41 (с, 2H), 3,42-3,25 (м, 2H), 3,06-2,97 (м, 2H), 2,87-2,77 (м, 2H), 2,69-2,62 (м, 2H), 2,59 (дддд, J=5, 8, 5,8, 8,1 Гц, 1H), 2,41-2,31 (м, 2H), 2,22-2,09 (м, 3H), 2,08-1,95 (м, 2H), 1,83 (ддд, J=8,1, 8,1, 8,3, 12,2 Гц, 1H), 1,75-1,46 (м, 5H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -67,24 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 636,3.

Пример 162. {транс-3-(4-{[4-{[(2R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]метил}-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



Следовали способу примера 158, за исключением того, что замещение мезилата амином выполнили с использованием (2R)-пирролидин-2-илметанола (20 мкл, 0,2 ммоль, Aldrich), при комнатной температуре в течение ночи (8,3 мг, 59%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,14 (шир. с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,08 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,04-4,94 (м, 1H), 4,52 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,12 (д, J=14,9 Гц, 1H), 3,52-3,22 (м, 5H), 3,09-2,92 (м, 2H), 2,86-2,73 (м, 2H), 2,70-2,53 (м, 3H), 2,42-2,27 (м, 2H), 2,22-2,09 (м, 3H), 2,06-1,87 (м, 2H), 1,82 (ддд, J=8, 0, 8,0, 8,4, 11,9 Гц, 1H), 1,77-1,37 (м, 5H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -67,24 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 636,3.

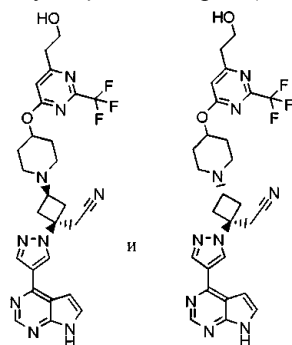
Пример 163. {транс-3-(4-{[4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)-1-[4-(1H-пирроло[2,3-b]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



4-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (0,0125 г, 0,0501 ммоль, из примера 75, этап D) растворили в N,N-диметилформамиде (1 мл), и к этому раствору добавили {транс-3-пиперазин-1-ил)-1-[4-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-пирроло[2,3-b]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (0,0250 г, 0,0508 ммоль, полученный обработкой пика 2 этапа D из примера 77 в условиях, представленных на Этапе Е Примера 77), а затем бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (26,57 мг, 0,06008 ммоль) и триэтиламин (0,035

мл, 0,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч и выделили продукт разделением реакционной смеси между этилацетатом и насыщенным соевым раствором. Водную часть экстрагировали этилацетатом, в общем, 3 раза. Объединенные экстракты дважды промыли водой, затем насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. С неочищенного продукта сняли защиту перемешиванием со смесью ТФК:ДХМ (1:1) в течение 1 ч, выпарили, затем перемешивали с этилендиамином (1,5 мл) в метаноле в течение ночи. В результате очистки препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) получили продукт в виде свободного основания (0,01 г, 30%). ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,53 (д, J=0,7 Гц, 1H), 8,20 (с, J=0,7 Гц, 1H), 8,15 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,99 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,97-7,92 (м, 1H), 7,43 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,82 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,99-3,74 (м, 2H), 3,64-3,47 (м, 2H), 3,17-3,01 (м, 2H), 2,96 (тт, J=6,7, 7,0 Гц, 1H), 2,60-2,40 (м, 6H), 1,55 (с, 6H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CD₃OD) δ -69,03 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 593,1.

Пример 164. {цис-3-(4-{[6-(2-гидроксиэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил и {транс-3-(4-{[6-(2-гидроксиэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (выделен каждый диастереомер)



Этап 1. Метил [6-гидрокси-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]ацетат.

2,2, 2-Трифторэтанамид (6,7 г, 50 ммоль, Oakwood) растворили в 0,5 М растворе метоксида натрия в метаноле (120 мл, 60 ммоль) и добавили диметиловый эфир 3-оксо-пентандионовой кислоты (8,4 мл, 55 ммоль, Aldrich). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч, затем нагревали до 50°C в течение 42 ч. Растворитель удалили in vacuo. Добавили 1н. HCl (50 мл), в результате pH стал равным 5. После перемешивания в течение ночи добавили 4 М HCl (10 мл) и этилацетат, и разделили слои. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический экстракт промыли насыщенным соевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Выполнили флэш-хроматографию на 120 г силикагелевом картридже, элюируя градиентом (растворитель А = гексан; растворитель В=3% iPrOH/EtOAc) от 0 до 30% растворителя В в А за 40 мин и, удерживая при 30% в течение 20 мин при скорости потока 60 мл/мин. Остаток, полученный при выпаривании содержащих продукт фракций, смешали с ДХМ, а полученный белый осадок (примесь) удалили фильтрацией. Фильтрат выпарили, а полученный остаток повторно очистили (А = гексан; растворитель В = iPrOH) на 120 г силикагелевом картридже, элюируя градиентом от 0 до 20% В в А за 25 мин и, удерживая при 20% В при скорости потока 60 мл/мин. Выпарили для получения маслянистого вещества, которое при остывании кристаллизовалось (5,2 г, чистота 75%). Часть этого материала очистили препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,1% ТФК) для получения продукта, который использовали на следующем этапе. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,76 (с, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,75 (с, 2H).

Этап 2. трет-Бутил 4-{[6-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-карбоксилат.

К трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилату (213 мг, 1,06 ммоль, Aldrich) в тетрагидрофуране (2,0 мл) добавили трифенилфосфин (0,284 г, 1,08 ммоль), а затем диизопропил азодикарбоксилат (0,215 мл, 1,09 ммоль). Через 10 мин добавили метил [6-гидрокси-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]ацетат (0,20 г, 0,85 ммоль, из Этапа 1). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и удалили растворитель in vacuo. В результате флэш-хроматографии на 40 г силикагелевом картридже, элюируя градиентом 0-20% EtOAc в гексанах, получили продукт в виде вязкого маслянистого вещества (127 мг, 25%). ЖХМС (M+H)⁺: 420,0.

Этап 3. трет-Бутил 4-{[6-(2-гидроксиэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-карбоксилат.

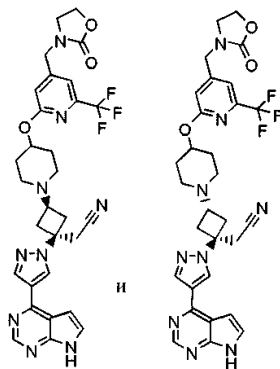
Тетрагидроборат натрия (32 мг, 0,83 ммоль) добавили к раствору трет-бутил 4-{[6-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-карбоксилата (125 мг, 0,209 ммоль, из этапа 2) в тетрагидрофуране (2,0 мл). Частями добавили метанол (0,21 мл). После перемешивания в течение 2 ч смесь погасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония. Реакционную смесь разбавили дополнительным количеством воды и экстрагировали продукт EtOAc. Объединенные экстракты

промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. В результате флэш-хроматографии на 12 г силикагелевой колонке, элюируя градиентом 0-30% EtOAc в гексанах, получили продукт (26 мг, 32%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,74 (с, 1H), 5,35 (тт, $J=7,8$, 3,7 Гц, 1H), 4,07-3,96 (м, 2H), 3,81-3,61 (м, 2H), 3,31 (ддд, $J=13,5$, 8,4, 3,7 Гц, 2H), 2,99 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 2,03-1,92 (м, 2H), 1,79-1,68 (м, 2H), 1,47 (с, 9H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -71,37 (с); ЖХМС ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 414,0.

Этап 4. {цис-3-(4-{[6-(2-Гидроксиэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]цикл о бутил}ацетонитрил и {транс-3-(4-{[6-(2-гидроксиэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (выделен каждый диастереомер).

трет-Бутил 4-{[6-(2-гидроксиэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси}пиперидин-1-карбоксилат (26,0 мг, 0,0664 ммоль, из Этапа 3) растворили в 4,0 М растворе хлороводорода в диоксане (0,50 мл, 2,0 ммоль) и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь нейтрализовали добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали ДХМ (6 раз). Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Цианоборгидрид натрия (5,9 мг, 0,093 ммоль) и дихлорид цинка (6,3 мг, 0,046 ммоль) смешали в метаноле (0,34 мл) и перемешивали в течение двух ч. После этого пиперидин со снятой защитой, полученный выше, и {3-оксо-1-[4-(7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (34 мг, 0,080 ммоль, из этапа 7 примера 1а) смешали в метаноле (0,95 мл) и перемешивали для растворения, затем добавили восстановительную смесь, полученную смешиванием цианоборгидрида натрия и дихлорида цинка. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем разбавили ДХМ и промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали двумя дополнительными порциями ДХМ, объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Остаток растворили в смеси 1:1 ТФК:ДХМ, перемешивали в течение одного ч, затем концентрировали, повторно растворили в 2,0 мл метанола и добавили 0,20 мл этилендиамина. В результате очистки препаративной ВЭЖХ-МС (C18, элюируя градиентом MeCN/ H_2O , содержащим 0,15% NH_4OH) получили 12 мг продукта в виде смеси цис- и транс-изомеров, выход 32%. Для разделения этих изомеров использовали хиральную ВЭЖХ (Phenomenex Lux Cellulose-2, 21,1 $\times$ 250 мм, элюируя 45% EtOH в гексанах при 18 мл/мин, 6 мг за ввод пробы). Пик 1, транс-изомер, элюировался через 8,84 минуты (4,6 мг, общий выход 12%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,13 (шир. с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,60 (д, $J=3$, 6 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,07 (д, $J=3$, 6 Гц, 1H), 5,11 (тт, $J=8$, 6, 3,7 Гц, 1H), 4,74 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,79-3,72 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,94 (тт, $J=7,7$, 7,8 Гц, 1H), 2,86 (т, $J=6$, 3 Гц, 2H), 2,71-2,54 (м, 6H), 2,28-2,10 (м, 2H), 2,07-1,89 (м, 2H), 1,81-1,59 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -69,87 (с); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 568,0; Пик 2, цис-изомер, элюировался через 12,55 минуты (4,3 мг, общий выход 11%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,13 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, $J=3$, 6 Гц, 1H), 7,13-6,99 (м, 2H), 5,10 (тт, $J=9$, 0, 4,3 Гц, 1H), 4,74 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 3,78-3,72 (м, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,06-2,96 (м, 2H), 2,86 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,81 (тт, $J=7$, 4, 7,4 Гц, 1H), 2,70-2,55 (м, 2H), 2,40-2,30 (м, 2H), 2,26-2,12 (м, 2H), 2,08-1,96 (м, 2H), 1,79-1,63 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -69,87 (с); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 568,0.

Пример 165. {цис-3-(4-{[4-(2-Оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)метил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил и {транс-3-(4-{[4-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)метил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (выделен каждый диастереомер)



Этап 1. трет-Бутил 2-хлор-6-(трифторметил)изоникотинат.

2-Хлор-6-(трифторметил)пиримидин (20,00 г, 110,2 ммоль, Oakwood) растворили в тетрагидрофуране (400 мл) и добавили 1,0 М хлорид лития - хлор(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)магний (1:1) в ТГФ (132,2 мл, 132,2 ммоль, Aldrich) при 25°C.

Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч и охладили до -78°C, и добавили ди-трет-бутилдикарбонат (48,1 г, 220 ммоль, Aldrich) в тетрагидрофуране (135 мл). Реакционную смесь ос-

тавили нагреваться до комнатной температуры, а после завершения реакции, что было установлено по аналитической ЖХМС, реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl и экстрагировали продукт при помощи EtOAc . Объединенные органические экстракты промыли 1н. HCl , насыщенным раствором NaHCO_3 , высушили над сульфатом натрия, отфильтровали, а растворители удалили *in vacuo*. В результате флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 5% EtOAc в гексанах, получили заданный продукт в виде светло-желтого твердого вещества (14,0 г, 45%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,07 (д, $J=7$, 2 Гц, 1H), 8,01 (д кв., $J=7,1$, 0,6 Гц, 1H), 1,62 (с, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -68,43 (с); ЖХМС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 282,0.

Этап 2. трет-Бутил 4-{{4-(гидроксиметил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил}окси}пиперидин-1-карбоксилат.

К смеси гидрида натрия (1,1 г, 28 ммоль, 60% в минеральном масле) в тетрагидрофуране (45 мл) при 0°C добавили трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (5,8 г, 29 ммоль, Aldrich). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 50 мин. Добавили раствор трет-бутил 2-хлор-6-(трифторметил)изоникотината (3,0 г, 11 ммоль, из этапа 1) в тетрагидрофуране (15 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение трех ночей. Затем смесь погасили добавлением 15 мл 1н. NaOH . После перемешивания в течение 2 ч смесь дополнительно разбавили водой и экстрагировали двумя порциями диэтилового эфира. Водный слой подкислили до pH 6 добавлением концентрированной HCl , добавили твердый хлорид натрия, чтобы насытить раствор, и экстрагировали продукт при помощи EtOAc (3×). Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали для получения 4,2 г желтого твердого вещества. Твердое вещество растворили в метаноле (100 мл) и охладили до 0°C. Добавили раствор 2,0 М триметилсилилдиазометана в эфире в достаточном количестве, чтобы вызвать полное превращение в метиловый эфир, что было определено по данным ТСХ и аналитической ЖХМС. Избыток реагента погасили добавлением уксусной кислоты к смеси, температура которой все еще составляла 0°C. Ввели насыщенный раствор бикарбоната натрия, чтобы довести pH до 7-8, и добавили также насыщенный солевой раствор. Продукт экстрагировали одной порцией EtOAc , и этот экстракт высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали для получения твердого желтого вещества. К раствору этого продукта в этаноле (60 мл) добавили тетрагидроборат натрия (1,2 г, 32 ммоль) при 0°C, оставили реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3,5 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония. Смесь дополнительно разбавили водой и экстрагировали двумя порциями EtOAc . Объединенные органические экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Спиртовый продукт очистили флэш-хроматографией на силикагеле (120 г), элюируя градиентом 0-40% EtOAc в гексанах, для получения продукта в виде бесцветного маслянистого вещества (2,8 г, 70%). ЖХМС ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 399,1.

Этап 3. трет-Бутил 4-{{4-[(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил}окси}пиперидин-1-карбоксилат.

Триэтиламин (220 мкл, 1,6 ммоль), а затем метансульфонилхлорид (82 мкл, 1,1 ммоль) добавили к раствору трет-бутил 4-{{4-(гидроксиметил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил}окси}пиперидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,53 ммоль, из Этапа 2) в метиленхлориде (2 мл) при 0°C. После перемешивания при этой температуре в течение 30 мин реакционную смесь разделили между водой и EtOAc . Органический слой промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Неочищенное мезилатное промежуточное соединение растворили в N,N -диметилформамиде (2,0 мл) и добавили оксазолидин-2-он (230 мг, 2,6 ммоль). Смесь охладили до 0°C и добавили гидрид натрия (53 мг, 1,3 ммоль, 60% в минеральном масле). Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 40 мин, затем погасили водой и экстрагировали EtOAc . Органический экстракт промыли водой, насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. В результате флэш-хроматографии, элюируя градиентом 0-70% EtOAc в гексанах, получили продукт (95 мг, 40%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,14 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 5,27 (тт, $J=7$, 7, 4,1 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,44-4,38 (м, 2H), 3,80-3,68 (м, 2H), 3,58-3,47 (м, 2H), 3,31 (ддд, $J=13,6$, 8,5, 3,6 Гц, 2H), 1,99 (ддт, $J=13,2$, 6,3, 3,0 Гц, 2H), 1,78-1,67 (м, 2H), 1,47 (с, 9H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -68,89 (с); ЖХМС ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 468,0.

Этап 4. {цис-3-(4-{{4-[(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил}окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиазол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил и {транс-3-(4-{{4-[(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил}окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пиазол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил (выделен каждый диастереомер).

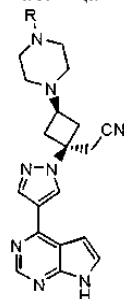
трет-Бутил 4-{{4-[(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил}окси}пиперидин-1-карбоксилат (93 мг, 0,21 ммоль, из Этапа 3) растворили в 4,0 М растворе хлороводорода в диоксане (1,6 мл, 6,3 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем экстрагировали хлороформом (6×). Объединенные экстракты высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт и (3-оксо-1-[4-(7-

{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1Н-пирозол-1-ил]циклобутил} ацетонитрил (97 мг, 0,23 ммоль, из этапа 7 примера 1а) смешали в метаноле (3,0 мл) и перемешивали для растворения, затем добавили раствор, полученный смешиванием цианоборгидрида натрия (18 мг, 0,29 ммоль) и дихлорида цинка (20 мг, 0,15 ммоль) в метаноле (1,1 мл), который предварительно перемешивали в течение 50 мин. После перемешивания в течение 3 ч СЕМ-защищенные промежуточные цис- и транс-соединения очистили и выделили по отдельности препаративной ВЭЖХ-МС (Waters XBridge, 30×100 мм, элюируя градиентом за 12 мин от 45,7 до 63,7% MeCN в H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH). Время удерживания пика 1: 9,5 мин; время удерживания пика 2: 10,3 мин. После выпаривания растворителя с каждого пика 1 и пика 2 по отдельности сняли защиту перемешиванием со смесью 1:1 ТФК:ДХМ в течение одного ч, выпариванием, затем перемешиванием в 2,0 мл метанола, содержащего 0,20 мл этилендиамина до полного снятия защиты, определенного по аналитической ЖХМС. В результате очистки пика 1 со снятой защитой при помощи препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) получили цис-изомер (16,8 мг, выход 13%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,13 (шир. с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,39 (д, J=0, 6 Гц, 1H), 7,60 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,36 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,07 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,02 (ддд, J=11,6, 7,5, 3,4 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,38-4,27 (м, 2H), 3,55-3,49 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,93 (тт, J=7,5, 7,6 Гц, 1H), 2,70-2,56 (м, 6H), 2,27-2,09 (м, 2H), 2,06-1,94 (м, 2H), 1,74-1,60 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -67,40 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 622,2. В результате очистки пика 2 со снятой защитой при помощи препаративной ВЭЖХ-МС (С18, элюируя градиентом MeCN/H₂O, содержащим 0,15% NH₄OH) получили транс-изомер (21,6 мг, выход 17%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,13 (с, 2H), 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,60 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,08 (д, J=3, 6 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,05-4,97 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,38-4,27 (м, 2H), 3,57-3,47 (м, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,13-2,90 (м, 2H), 2,82 (тт, J=7,4, 7,5 Гц, 1H), 2,72-2,58 (м, 2H), 2,42-2,29 (м, 2H), 2,24-2,09 (м, 2H), 2,09-1,88 (м, 2H), 1,78-1,62 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -67,40 (с); ЖХМС (M+H)⁺: 622,2.

Пример А. Анализ киназы JAK in vitro.

Соединения, описанные в настоящем документе, были исследованы на ингибирующую активность мишеней JAK в соответствии со следующим анализом in vitro, описанным в публикации Park et al., Analytical Biochemistry 1999, 269, 94-104, Каталитические домены JAK1 человека (а.а. 837-1142) и JAK2 (а.а. 828-1132) с N-концевой меткой His экспрессировались с использованием бакуловируса в клетках насекомых и были очищены. Каталитическая активность JAK1 и JAK2 была проанализирована измерением фосфорилирования биотинилированного пептида. Фосфорилированный пептид был обнаружен гомогенной флуоресценцией с временным разрешением (HTRF). IC₅₀ соединений были измерены для каждой киназы в 40 микролитровых реакциях, содержащих фермент, АТФ и 500 нМ пептида в 50 мМ буфера Tris (pH 7,8) с 100 мМ NaCl, 5 мМ DTT и 0,1 мг/мл (0,01%) 3SA. Для измерений IC₅₀ 1 мМ концентрация АТФ в реакциях составила 1 мМ. Реакции были выполнены при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем прекращены добавлением 20 мкл 45 мМ ЭДТА, 300 нМ SA-APC, 6 нМ Eu-Py20 в аналитическом буфере (Perkin Elmer, Бостон, штат Массачусетс). Связывание с антителом, меченым европием, произошло за 40 мин, а сигнал HTRF был измерен на планшет-ридере Fusion (Perkin Elmer, Бостон, штат Массачусетс). Смотри Таблицы А-Е, где представлены данные для соединений примеров (при 1 мМ). Данные представлены в виде диапазонов, где "+" представляет значение менее 10 нМ; "++" представляет значение от 10 нМ до 25 нМ; "+++" представляет значение более 25 нМ, до 100 нМ; и "++++" представляет значение более 100 нМ. Более 25 нМ и до 100 нМ обозначает диапазон с нижним крайним значением "более 25 нМ" и верхним крайним значением 100 нМ.

Таблица А



№ Примера	R=	IC ₅₀ JAK1 (нМ)	IC ₅₀ JAK2 (нМ)
1a		+	++++

2a		+	+++
3a		+++	++++
4a		+++	+++~
6a		++	+++~
7a		++	++++
8a		+	+++
12a		+	+++
13a		+	+++
14a		+	+++
17		+	+++
15a		+	+++
11a		++	+++~
20a		+	+++
10a		+	+++~
22		+	+++
21a		+	+++
23a		++	++++
24a		++	++++
26		++	+++
27		+	+++
16a		+	++
9a		++	++++

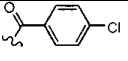
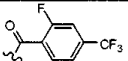
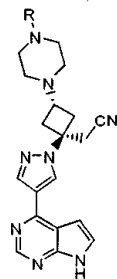
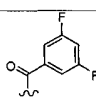
28		+	++
29		++	+++

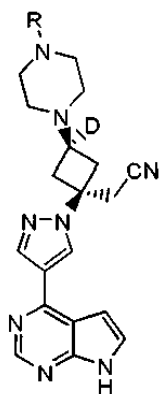
Таблица В



Пример No.	R=	IC ₅₀ JAK1 (нМ)	IC ₅₀ JAK2 (нМ)
1b		+	+++
2b		+	++~
3b		++	++++
4b		+	++++
5		+	++++
6b		+	+++
7b		+	+++
8b		+	+
9b		+	++
10b		+	+++
11b		+	++~
12b		+	++
13b		+	+++
14b		+	+++
15b		+	++
16b		+	+++

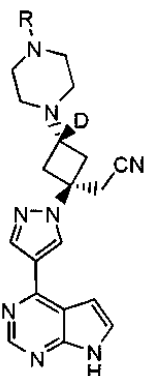
18		+	++
19		++	++++
20b		+	+++
21b		+	++
23b		+	+++
25		+++	++++
24b		++	+++
32		+	++++
33		+	+
34		+	++
35		+	+
36		+	+
37		+	+
38		+	+++
39		+	+++

Таблица С



Пример No.	R=	IC ₅₀ JAK1 (нМ)	IC ₅₀ JAK2 (нМ)
30		+	++++

Таблица D



Пример No.	R=	IC ₅₀ JAK1 (нМ)	IC ₅₀ JAK2 (нМ)
31		+	+++

Таблица E

№ Примера	Солевая форма	IC ₅₀ JAK1 (нМ) при 1 мМ	IC ₅₀ JAK2 (нМ) +
40, изомер 1	-	+	++
40, изомер 2	-	+	+
41, изомер 1	-	+	++
41, изомер 2	-	+	+

Таблица F

Пример	IC ₅₀ JAK1 (нМ) при 1 мМ АТФ	IC ₅₀ JAK2 (нМ) при 1 мМ АТФ
42	+	++++
43	+++	++++
44	++	++++
45	++++	++++
46	+++	++++
47	+	+++
48	++	++++

49	+	+++
50	+	+++
51	+	+++
52	+	+++
53	+	+++
54	+	+++
55	+	+++
56	+	+++
57	+	++
58	+	++
59	+	+++
60	+	+++
61	+	+
62	+	+
63	+	+++
64	+	+++
65	+	+++
66	+	+++
67	+	+++
68	+	++
69	+	+++
70	+	+
71	+	+++
72	+	++
73	+	++
74	+	++
75	+	++
76	+	++
77	+	+++
78	+	+++
79	+++	++++
80	+	+++
81	+	+++
82	++	++++
83	+	+++
84	+++	++++
85	+	+++
86	++	+++
87	++	++++
88	+	+++
89	+	+++
90	+	++
91	+++	++++
92	+	+++
93	+	+++
94	+	+++
95	+	+++
96	+	+++
97	+	+++
98	+	++++
99	+	+++
100	++	++++
101	+	+++
102	+	+++
103	+	+++
104	++	++++
105	++	+++
106	++	++++
107	++	++++
108	++	++++
109	+	+++
110	+	++++
111	++	++++
112	++	+++
113	+	++++
114	+	++++
115	+	++++
116	+++	++++

117	+++	++++
118	++	+++
119	+	++
120	+	+++
121	+++	++++
122	+	++++
123	+	++++
124	+++	++++
125	+	+++
126	++	++++
127	+	+++
128	+++	++++
129	+	+++
130	+	++++
131	+	+++
132	+	+++
133	+++	++++
134	+	++++
135	++	++++
136	+	+++
137	++	++++
138	++	++++
139	+	++++
140	++	++++
141	+	+
142	++	++++
143	++	+++
144	++	++++
145	++	++++
146	++	++++
147	++	+++
148	++	++++
149	+++	++++
150	++	++++
151	+	+++
152	+	++++
153	+	+++
154	+	+++
155	+	+++
156	+	+++
157	+	+++
158	+	+++
159	+	+++
160	++	++++
161	+	+++
162	+	++++
163	+	+++
164, пик 1	++	++++
164, пик 2	+++	++++
165, пик 1	+++	++++
165, пик 2	+	+++

Пример В. Клеточные анализы.

Раковые клеточные линии, зависящие от цитокинов и, следовательно, сигнальной трансдукции JAK/STAT, для роста, могут быть помещены в планшет, предназначенный для 6000 клеток на лунку (96-луночный формат планшета) в RPMI 1640, 10% FBS, и 1 нг/мл соответствующего цитокина. Соединения могут быть добавлены в клетки в ДМСО/среде (конечная концентрация 0,2% ДМСО) и инкубироваться в течение 72 ч при 37°C, 5% CO₂. Влияние соединений на жизнеспособность клеток оценивается с использованием люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (Promega) с последующим подсчетом при помощи TopCount (Perkin Elmer, Бостон, штат Массачусетс). Возможность нецелевого влияния соединений измеряется параллельно, с использованием не-JAK-управляемых клеточных линий с таким же считыванием образца. Все эксперименты обычно выполняются в двух экземплярах.

Представленные выше клеточные линии могут также использоваться для проверки влияния соединений на фосфорилирование JAK киназ или потенциальных нисходящих субстратов, таких как белки STAT, Akt, Shp2 или Erk. Эти эксперименты могут быть выполнены с последующим цитокиновым выращиванием клеток на минимальной среде в течение ночи, с последующей быстрой предварительной инкубацией с соединением (2 ч или менее) и цитокиновой стимуляцией примерно в течение 1 ч или менее. Затем белки экстрагируются из клеток и анализируются по способам, изучаемым в данной области, включая вестерн-блоттинг или ELISA с использованием антител, которые позволяют различить фосфо-

рилизированные и общие белки. В этих экспериментах могут использоваться нормальные или раковые клетки для исследования действия соединений на биологию выживания клеток опухоли или на медиаторы воспалительного заболевания. Например, в отношении последнего, такие цитокины как IL-6, IL-12, IL-23 или IFN могут использоваться для стимулирования активации JAK, что приводит к фосфорилированию белка(-ов) STAT и потенциально к транскрипционным профилям (оцениваемым по технологии с матрицами или qPCR) или выработке и/или секреции белков, таких как IL-17. Способность соединений ингибировать эти цитокин-опосредованные эффекты может быть измерена с использованием способов, обычно изучаемых в данной области.

Соединения настоящего документа также могут быть испытаны в клеточных моделях, разработанных для оценки их способности и активности против мутантных JAK, например, мутации JAK2V617F, обнаруженной при миелоидных пролиферативных нарушениях. В этих экспериментах часто используются цитокин-зависимые клетки гематологической линии (например, BaF/3), в которых эктопически экспрессируются киназы дикого типа или мутантные JAK киназы (James, C, et.al. Nature 434:1144-1148; Staerk, J., et al. JBC 280:41893-41899). Конечные точки включают действие соединений на выживание, пролиферацию клеток и фосфорилированные белки JAK, STAT, Akt или Erk.

Некоторые соединения настоящего документа можно оценить на их активность ингибирования T-клеточной пролиферации. Таким анализом может считаться анализ пролиферации, управляемой вторичными цитокинами (то есть JAK), а также упрощенный анализ подавления иммунитета или ингибирования иммунной активации. Ниже представлен краткий обзор того, как могут быть выполнены такие эксперименты. Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMS) приготавливают из цельной крови человека, используя способ разделения Ficoll Nyraque, а T-клетки (фракция 2000) могут быть получены из PBVS отстаиванием. Свежие выделенные T-клетки человека могут храниться в культуральной среде (RPMI 1640 с добавкой 10% бычьей плодной сыворотки, 100 Е/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина) при плотности 2×10^6 клеток/мл при 37°C до 2 дней. Для анализа IL-2 стимулированной клеточной пролиферации T-клетки сначала обрабатывают фитогемагглютинином (PHA) при конечной концентрации 10 мкг/мл в течение 72 ч. После однократного промывывания PBS, 6000 клеток/лунку помещают в 96-луночные планшеты и обрабатывают соединениями при различных концентрациях в культуральной среде в присутствии 100 Е/мл IL-2 человека (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Израиль). Планшеты инкубируют при 37°C в течение 72 ч, а коэффициент пролиферации оценивают с использованием люминесцентных реагентов CellTiter-Glo по протоколу, предложенному производителем (Promega; Мэдисон, штат Висконсин).

Пример С. Противоопухолевая эффективность In vivo Соединения настоящего документа могут быть оценены в моделях ксенотрансплантата опухоли человека у мышей с нарушенным иммунитетом. Например, онкогенный вариант клеточной линии INA-6 плазмцитомы может использоваться для подкожной инокуляции мышей SCID (Burger, R., et al. Hematol J. 2:42-53, 2001). Животных с опухолью затем можно рандомизировать на группы, обрабатываемые лекарством или носителем, и могут вводиться различные дозы соединений любым из многочисленных обычных способов, включая пероральный, интраперитонеальный или непрерывную инфузию с использованием имплантируемых насосов. Рост опухоли с течением времени измеряется при помощи штангенциркулей. Далее образцы опухолей могут быть собраны в любое время после инициации обработки для проведения анализа, как описано выше (Пример В) для оценки влияния соединения на активность JAK и нисходящие сигнальные пути. Кроме того, селективность соединения(-ий) может быть оценена с использованием моделей ксенотрансплантата опухоли, которые управляются другими известными киназами (например, Bcr-Abl), таких как модель опухоли K562.

Пример D. Испытание на мышах замедленной реакции гиперчувствительности при контакте с кожей.

Соединения настоящего документа также могут быть испытаны на их эффективность (ингибирования мишеней JAK) на модели испытания замедленной гиперчувствительности у мышей, управляемой T-клетками. Реакция гиперчувствительности замедленного типа при контакте с кожей (DTH) у мышей считается достоверной моделью клинического контактного дерматита и других T-лимфоцит-опосредованных иммунных нарушений кожи, таких как псориаз (Immunol Today. 1998 Jan; 19 (1) : 37-44). DTH у мышей имеет много общих характеристик с псориазом, включая иммунный инфильтрат, сопровождающийся увеличением воспалительных цитокинов и кератиноцитную гиперпролиферацию. Более того, многие классы средств, являющихся эффективными для лечения псориаза в клинических условиях, также являются эффективными ингибиторами реакции DTH у мышей (Agents Actions. 1993 Jan; 38(1-2):116-21).

На 0 и 1 день мышей Balb/c сенсibilизируют местным нанесением на бритые животы антигена 2,4-динитро-фторбензола (DNFB). На 5 день измеряют толщину ушей, используя инженерный микрометр. Это измерение записывают и используют как базовую линию. Оба уха животных затем испытывают местным нанесением DNFB в общем количестве 20 мкл (10 мкл на внутреннюю сторону ушной раковины и 10 мкл на внешнюю сторону ушной раковины) при концентрации 0,2%. По истечении времени от двадцати четырех до семидесяти двух ч после испытания каждое ухо снова измеряется. Обработку иссле-

двумя соединениями проводили в течение фазы сенсибилизации и испытания (с -1 дня по 7 день) или от времени до фазы испытания и в течение самой фазы испытания (обычно во второй половине дня с 4 дня по 7 день). Лечение исследуемыми соединениями (в различных концентрациях) проводили системно или локально (местное введение лекарственного средства на уши). Эффективность исследуемых соединений определили по уменьшению опухания уха по сравнению с ситуацией без лечения. Соединения, обусловившие снижение на 20% или более, считаются эффективными. В некоторых вариантах воплощения изобретения мышей испытывали, но не сенсибилизировали (отрицательный контроль).

Ингибирующий эффект (ингибирование активации путей JAK-STAT) исследуемых соединений может быть подтвержден иммуногистохимическим анализом. Активация пути(-ей) JAK-STAT приводит к образованию и перемещению функциональных факторов транскрипции. Более того, приток иммунных клеток и увеличенная пролиферация кератиноцитов также обеспечивают уникальные изменения профиля экспрессии в ухе, что можно исследовать и оценить количественно. Фиксированные в формалине и заделанные в парафине сегменты уха (собранные после фазы испытания в модели DTH) подвергаются иммуногистохимическому анализу с использованием антитела, которое специфически взаимодействует с фосфорилированным STAT3 (клон 58E12, Cell Signaling Technologies). Уши мышей для сравнения обрабатывают исследуемыми соединениями, носителем или дексаметазоном (клинически эффективное лекарственное средство при псориазе), или без лекарственного средства, в модели DTH. Исследуемые соединения и дексаметазон могут давать одинаковые транскрипционные изменения как качественно, так и количественно, и исследуемые соединения и дексаметазон могут снижать количество инфильтрирующихся клеток. И системное, и локальное введение исследуемых соединений может давать ингибирующее действие, то есть снижение количества инфильтрирующихся клеток и ингибирование транскрипционных изменений.

Пример Е. Противовоспалительная активность *in vivo* Соединения настоящего документа могут быть оценены в моделях на грызунах или в моделях не на грызунах, разработанных для воспроизведения единичной или комплексной воспалительной реакции. Например, модели артрита на грызунах могут использоваться для оценки терапевтического потенциала соединений, вводимых превентивно или терапевтически. Эти модели включают, среди прочего, коллаген-индуцированный артрит мышей или крыс, адьювант-индуцированный артрит крыс и артрит, индуцированный коллагеновым антителом. Аутоиммунные заболевания, включая, среди прочего, рассеянный склероз, сахарный диабет I типа, увеоретинит, тиреоидит, миастению гравис, иммуноглобулин нефропатию, миокардит, сенсибилизацию дыхательных путей (астму), волчанку или колит, также могут использоваться для оценки терапевтического потенциала соединений настоящего документа. Эти модели хорошо известны в научном сообществе и являются схожими с моделями, изучаемыми в данной области (Current Protocols in Immunology, том 3, Coligan, J.E. et al, Wiley Press.; Methods in Molecular Biology: том 225, Inflammation Protocols., Winyard, P.G. and Wloughby, D.A., Humana Press, 2003).

Пример F. Модели на животных для лечения сухости глаз, увеита и конъюнктивита.

Средства можно оценить в одной или нескольких доклинических моделях сухости глаз, которые известны специалистам в данной области, включая, среди прочего, модель конканавалина А (ConA) слезной железы кроликов, модель скополамина мыши (подкожно или трансдермально), модель ботулина слезной железы мышей, или любую из множества спонтанных аутоиммунных моделей грызунов, которые приводят к дисфункции глазных желез (например, NOD-SCID, MRL/lpr или NZB/NZW) (Barabino et al., Experimental Eye Research 2004, 79, 613-621 и Schrader et al., Developmental Ophthalmology, Karger 2008, 41, 2 98-312, каждая из которых включена в настоящий документ путем ссылки в полном объеме). Конечные точки этих моделей могут включать гистопатологию глазных желез и глаз (роговицы и тому подобного) и, возможно, классический тест Ширмера или его модифицированные версии (Barabino et al.), измеряющие выработку слезной жидкости. Активность может быть оценена лечением путем введения различными способами (например, системным или местным), которое может начинаться до появления измеряемого заболевания или после него.

Средства могут быть оценены в одной доклинической модели увеита или нескольких, известных специалистам в данной области. Они включают, среди прочего, модели экспериментального аутоиммунного увеита (EAU) и эндотоксин-индуцированного увеита (EIU). Эксперименты EAU могут быть выполнены на кроликах, крысах или мышах и включать пассивную или активную иммунизацию. Например, для сенсибилизации животных к соответствующему иммуногену может использоваться любой из многочисленных антигенов или любой антиген сетчатки, после чего эти животные могут быть окулярно испытаны тем же антигеном. Модель EIU более точная и включает местное или системное введение липополисахарида в сублетальных дозах. Конечные точки обеих моделей EIU и EAU могут включать исследование глазного дна и гистопатологию, среди прочего. Эти модели рассмотрены в публикации Smith et al. (Immunology and Cell Biology 1998, 76, 497-512, которая включена в настоящий документ путем ссылки в полном объеме). Активность оценивается лечением путем введения различными способами (например, системным или местным), которое может начинаться до появления измеряемого заболевания или после него. Некоторые модели, перечисленные выше, могут также приводить к склериту/эписклериту, хориондиту, циклиту или ириду, и поэтому являются полезными для изучения потенциальной активности со-

единений для терапевтического лечения этих заболеваний.

Средства также могут быть оценены в одной или более доклинических моделей конъюнктивита, которые известны специалистам в данной области. Они включают, без ограничений, модели на грызунах с использованием морских свинок, крыс или мышей. Модели на морских свинках включают модели, использующие активную или пассивную иммунизацию и/или протоколы иммунных испытаний с антителами, такими как овальбумин или амброзия (рассмотренные в публикации Groneberg, D.A., et al., Allergy 2003, 58, 1101-1113, которая включена в настоящий документ путем ссылки в полном объеме). Модели на крысах и мышах являются, в общих чертах, такими же, как и модели на морских свинках (также рассмотрены в публикации Groneberg). Активность может быть оценена лечением путем введения различными способами (например, системным или местным), которое может начинаться до появления измеряемого заболевания или после него. Конечные точки таких исследований могут включать, например, гистологический, иммунологический, биохимический или молекулярный анализ глазных тканей, таких как конъюнктива.

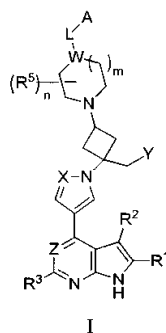
Пример G. Защита костей in vivo.

Соединения могут быть оценены в различных доклинических моделях остеопении, остеопороза или резорбции костей, которые известны специалистам в данной области. Например, грызуны после овариэктомии могут использоваться для оценки способности соединений влиять на признаки и маркеры реконструкции и/или плотности костей (публикация W.S.S. Jee and W. Yao, J Musculoskel. Nueron. Interact., 2001, 1(3), 193-207, которая включена в настоящий документ путем ссылки в полном объеме). Альтернативно, плотность костей и их структура могут быть оценены в контрольных грызунах или грызунах, обработанных соединениями, в моделях остеопении, индуцированной терапией (например, глюкокортикоидами) (Yao, et al. Arthritis and Rheumatism, 2008, 58(6), 3485-3497; и id. 58(11), 1674-1686, которые обе включены в настоящий документ путем ссылки в полном объеме). Кроме того, влияние соединений на резорбцию и плотность костей может быть оценено в моделях артрита на грызунах, описанных выше (Пример E). Конечные точки всех этих моделей могут варьироваться, но обычно включают гистологические и радиологические оценки, а также иммуногистологию и соответствующие биохимические маркеры реконструкции костей.

Различные модификации настоящего изобретения, помимо описанных в настоящем документе, являются очевидными для специалиста в данной области по представленным ранее описаниям. Предполагается, что такие модификации также находятся в рамках прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, патентные заявки и публикации, цитируемые в настоящей заявке, является включенными в настоящую заявку путем ссылки в полном объеме.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль,

где X представляет собой N;

Y представляет собой циано;

Z представляет собой N;

R¹, R² и R³ представляют собой H;

если W представляет собой CH, то L является O, или

если W представляет собой N, то L является C(R⁶)₂, C(=O), C(=O)O, C(=O)N(R⁷), S(=O)₂ или S(=O)N(R⁷);

R⁶ представляет собой H;

R⁷ представляет собой H или метил;

A представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, изобутил, sec-бутил, 1,2-диметилпропил, 1-(трет-бутил)метил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, фенил, тетрагидропирановое кольцо, пирролидиновое кольцо, пиперидиновое кольцо, пиридиновое кольцо, пиримидиновое кольцо, тиазольное кольцо или пиразиновое кольцо; каждый из которых необязательно замещен р независимо выбранными заместителями R⁸;

каждый R^8 независимо выбран из галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{2-7} гетероциклоалкила, $-OR^a$, $-C(=O)OR^a$ или $-NR^eR^f$, где каждый указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными группами R^g ;

каждый R^a , R^e и R^f независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила;

каждый R^g независимо выбран из C_{2-7} гетероциклоалкила, $-OR^{a1}$ и $-NR^{e1}R^{f1}$, где указанный C_{2-7} гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 группами R^h , независимо выбранными из фтора, OH, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси и гидроксид- C_{1-4} алкила;

каждый R^{a1} , R^{e1} и R^{f1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{3-7} циклоалкила;

r равен 1, 2 или 3;

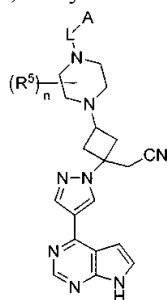
m равен 1;

n равен 0;

где C_{2-7} гетероциклоалкил представляет собой азетидин, азепан, пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, пиран, 2-оксо-1,3-оксазолидиновое кольцо или 4,5-дигидро-1H-имидазольное кольцо и

C_{3-7} циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил или циклогептил.

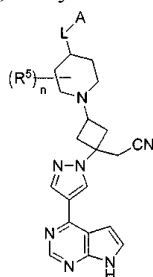
2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу IV



IV

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу V



V

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой O.

5. Соединение, выбранное из

3-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил} пиперазин-1-ил)метил]-5-фторбензонитрила;

3-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил} пиперазин-1-ил)метил]-6-(диметиламино)-2-фторбензонитрила;

4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-карбоксамид;

{3-(4-{[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]карбонил} пиперазин-1-ил)-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил} ацетонитрила;

{3-(4-{[(2S)-2-этилпирролидин-1-ил]карбонил} пиперазин-1-ил)-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил} ацетонитрила;

{3-{4-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил} ацетонитрила;

[1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]-3-(4-{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил} пиперазин-1-ил)циклобутил]ацетонитрила;

{3-[4-(3,5-дифторбензоил)пиперазин-1-ил]-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил} ацетонитрила;

{3-{4-[(2-хлор-5-фторпиримидин-3-ил)карбонил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил} ацетонитрила;

3-[3-4-[(5-фторпиридин-3-ил)карбонил]пиперазин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;
3-{4-[2-(дифторметил)-3-фторизоникотиноил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пирими-дин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;
3-[(4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}пипе-разин-1-ил)карбонил]-5-фторбензонитрила;
1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-(4-{[4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]карбонил} пиперазин-1-ил)циклобутил}ацетонитрила;
1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-(4-{[6-(трифторметил)пиразин-2-ил] карбонил} пиперазин-1-ил)циклобутил}ацетонитрила;
3-[4-(3,4-дифторбензоил)пиперазин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;
3-[4-(2-хлор-3,6-дифторбензил)пиперазин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н- пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;
3-{4-[3-фтор-5-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;
3-{4-[2-фтор-4-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;
3-[4-(пирролидин-1-илкарбонил)пиперазин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н- пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;
1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-(4-{[6-(трифторметил)пиридин-2- ил]карбонил} пиперазин-1-ил)циклобутил}ацетонитрила;
3-(4-{[6-(дифторметил)пиридин-2-ил]карбонил} пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пири- мидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;
3-{4-[2-фтор-3-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;
3-{4-[(5-фторпиридин-3-ил)метил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н- пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;
3-{4-[(2-изопропилпиримидин-4-ил)карбонил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пири- мидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;
3-[4-(пиперидин-1-илкарбонил)пиперазин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н- пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;
3-{4-[4-фтор-3-(трифторметокси)бензоил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4- ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;
3-(4-{[3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил]карбонил} пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;
3-{4-[4-хлорбензоил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] циклобутил}ацетонитрила;
3-{4-[2-фтор-4-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;
4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}-N,N- диметилпиперазин-1-карбоксамид;
3-(4-{3-[(диметиламино)метил]-5-фторбензоил} пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пирими- дин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;
3-(4-{3-[(диметиламино)метил]-5-фторбензил} пиперазин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пирими- дин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;
3-[4-(этилсульфонил)пиперазин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил] циклобутил}ацетонитрила;
3-[4-(циклопропилсульфонил)пиперазин-1-ил]-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пира- зол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;
4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}-N,N- диметилпиперазин-1-сульфонамид;
4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}-N-этил- N-метилпиперазин-1-карбоксамид;
3-{4-[3-[(диметиламино)метил]-5-(трифторметил)бензоил]пиперазин-1-ил}-1-[4-(7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;
3-[4-(3-фтор-5-{(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]метил} фенокси)пиперидин-1-ил]-1-[4-(7Н- пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;
3-(4-{3-[(диметиламино)метил]-5-фторфенокси} пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пирими- дин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрила;
1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-(4-{[2-(трифторметил)пиримидин-4- ил]карбонил} пиперазин-1-ил)циклобутил}ацетонитрила-d1;

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеупомянутых соединений.

6. Соединение по п.1, представляющее собой [транс-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-3-(4-{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил}пиперазин-1-ил)циклобутил]ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Соединение по п.1, представляющее собой {транс-3-(4-{[4-[(3-гидроксиазетидин-1-ил)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

8. Соединение по п.1, представляющее собой {транс-3-(4-{[4-{[(2S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

9. Соединение по п.1, представляющее собой {транс-3-(4-{[4-{[(2R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что циклобутиловое кольцо в формуле I находится в цис-форме.

11. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что циклобутиловое кольцо в формуле I находится в транс-форме.

12. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

13. Способ модулирования активности JAK1, включающий взаимодействие JAK1 с соединением по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемой солью.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что указанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль является селективной для JAK1 по сравнению с JAK2.

15. Способ лечения аутоиммунных заболеваний, рака, миелопролиферативных нарушений, воспалительных заболеваний, болезни резорбции костей, отторжения трансплантата органа у пациентов, нуждающихся в таком лечении, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемой соли.

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что указанное аутоиммунное заболевание может быть кожным нарушением, рассеянным склерозом, ревматоидным артритом, псориазическим артритом, ювенильным артритом, диабетом I типа, волчанкой, воспалительной болезнью кишечника, болезнью Крона, миастенией гравис, иммуноглобулин-нефропатией, миокардитом или аутоиммунным тироидным нарушением.

17. Способ по п.15, отличающийся тем, что указанное аутоиммунное заболевание является ревматоидным артритом.

18. Способ по п.15, отличающийся тем, что указанное аутоиммунное заболевание является кожным нарушением.

19. Способ по п.18, отличающийся тем, что указанное кожное нарушение является атопическим дерматитом, псориазом, кожной сенсibilизацией, раздражением кожи, кожной сыпью, контактным дерматитом или аллергической контактной сенсibilизацией.

20. Способ по п.15, отличающийся тем, что указанный рак является солидной опухолью.

21. Способ по п.15, отличающийся тем, что указанный рак является раком простаты, раком почек, раком печени, раком груди, раком легких, раком щитовидной железы, саркомой Капоши, болезнью Кастлемана или раком поджелудочной железы.

22. Способ по п.15, отличающийся тем, что указанный рак является лимфомой, лейкозом или множественной миеломой.

23. Способ по п.15, отличающийся тем, что указанное миелолипролиферативное нарушение (MPD) является истинной полицитемией (PV), эссенциальной тромбоцитемией (ЕТ), миелоидной метаплазией с миелофиброзом (МММ), первичным миелофиброзом (PMF), хроническим миелолейкозом (СМЛ), хроническим миеломоноцитарным лейкозом (СММЛ), гиперэозинофильным синдромом (HES), идиопатическим миелофиброзом (IMF) или системным мастоцитозом (SMCD).

24. Способ по п.15, отличающийся тем, что указанное миелолипролиферативное нарушение является миелофиброзом.

25. Способ по п.15, отличающийся тем, что указанное миелолипролиферативное нарушение является первичным миелофиброзом (PMF).

26. Способ по п.15, отличающийся тем, что указанная болезнь резорбции костей является остеопорозом, остеоартритом, резорбцией костей, связанной с гормональным дисбалансом, резорбцией костей, связанной с гормональной терапией, резорбцией костей, связанной с аутоиммунным заболеванием, или резорбцией костей, связанной с раком.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2