

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201791576 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2018.03.30

(22) Дата подачи заявки  
2016.01.19

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 519/00 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)  
A61K 31/551 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 37/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 37/06 (2006.01)  
A61P 19/08 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОР JAK

(31) 201510029259.3; 201610016564.3

(32) 2015.01.20; 2016.01.11

(33) CN

(86) PCT/CN2016/071313

(87) WO 2016/116025 2016.07.28

(71) Заявитель:

УСИ ФОРЧУН ФАРМАСЬЮТИКАЛ  
КО., ЛТД (CN)

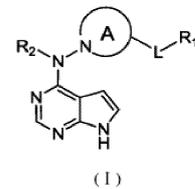
(72) Изобретатель:

У Хао, Мао Вэйвэй, Фань Лили, Дин  
Чарльз З., Чэнь Шухуэй, Ван Фэй, Ху  
Гуопин, Ли Цзян (CN)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложен ряд ингибиторов JAK и, в частности, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и их применению для получения лекарственных средств для лечения заболеваний, связанных с JAK.



201791576  
A1

201791576  
A1

## **ИНГИБИТОР JAK**

### **ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

Настоящее изобретение относится к ряду ингибиторов JAK и, в частности, относится к соединению Формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

### **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

JAK принадлежит к семейству тирозинкиназ, участвующих в воспалении, аутоиммунных заболеваниях, пролиферативных заболеваниях, отторжении трансплантата, заболеваниях, связанных с нарушением обновления хряща, ахондрогенезе и/или заболеваниях, связанных с гиперсекрецией IL6. В настоящем изобретении также предложены соединение, способ получения соединения и композиция, содержащая соединение, а также способ предотвращения и/или лечения воспаления, аутоиммунных заболеваний, пролиферативных заболеваний, отторжения трансплантата, заболеваний, связанных с нарушением обновления хряща, ахондрогенеза и/или заболеваний, связанных с гиперсекрецией IL6, путем введения соединения согласно настоящему изобретению.

Янус-киназа (JAK) представляет собой цитоплазматическую тирозинкиназу, передающую цитокиновый сигнал от мембранного рецептора к транскрипционному фактору STAT. В уровне техники описаны четыре члена семейства JAK, включая JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. Когда цитокин

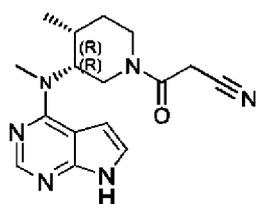
объединяется со своим рецептором, члены семейства JAK аутофосфорилируются и/или трансфосфорилируются друг с другом, затем фосфорилируются STAT и поступают в ядро для регуляции транскрипции. Клеточный сигнальный путь JAK-STAT распространяется на интерферон, большинство интерлейкинов, множество цитокинов и эндокринные факторы, такие как EPO, TPO, GH, OSM, LIF, CNTF, GM-CSF и PRL (Vain chenger W. и т.д. (2008)).

Объединенное исследование генетических моделей и микромолекулярного ингибитора JAK раскрывает терапевтическую эффективность нескольких JAK. Согласно генетическим исследованиям мыши и человека, JAK3 является мишенью для иммуносупрессии (O'Shea J. etc. (2004)). Ингибитор JAK3 успешно применяли в клинических исследованиях и первоначально использовали при отторжении при трансплантации органов, а затем указанный ингибитор также применяли при других симптомах иммунного воспаления, таких как ревматоидный артрит (РА), псориаз и болезнь Крона (<http://clinicaltrials.gov/>). TYK2 является потенциальной мишенью иммуновоспалительного заболевания, что подтверждается генетическим исследованием человека и исследованиями, включающими нокаут у мыши (Levy D. и Loomis C. (2007)). JAK1 является новой мишенью в области иммуновоспалительного заболевания. JAK1 гетеродимеризуется с другими JAK для передачи провоспалительного сигнала, инициированного цитокинами. Следовательно, ожидают, что JAK1 и/или другие JAK будут

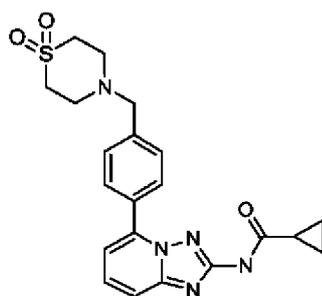
терапевтически полезными при ряде воспалительных заболеваний и других заболеваний, вызванных передачей сигнала, опосредованной JAK.

Тофацитиниб был разработан Pfizer, связанными патентами являются WO02/096909, US7301023 и WO2015087201, и данный препарат успешно поступил на рынок в Америке 7 ноября 2012 года с фирменным названием Xeljanz® для лечения ревматоидного артрита и болезни Крона.

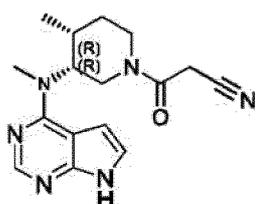
Патенты, относящиеся к филготинибу, включают US8808764 и WO2009047514A1, и филготиниб является селективным ингибитором Jk1, разработанным Galapagos Company и используемым для лечения ревматоидного артрита и болезни Крона, и в настоящее время он находится на II фазе клинических исследований. Сообщалось, что активность в отношении Jak1 IC50 = 0 нМ Jak2 IC50 = 28 нМ.



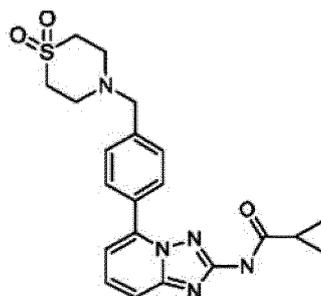
Тофацитиниб



Филготиниб (GLPG0634)



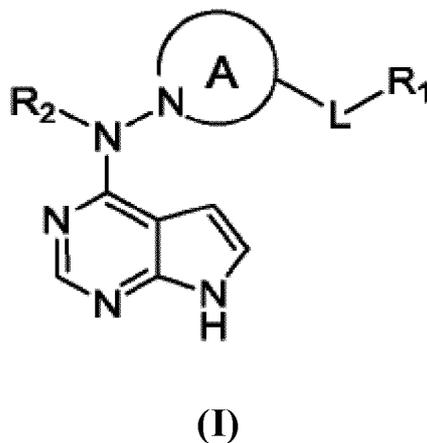
托法替尼



芬戈替尼 (GLPG0634)

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложено соединение Формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения,



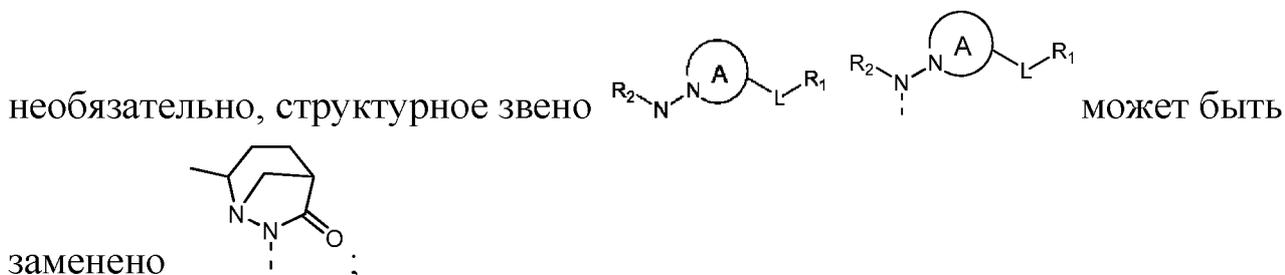
где,

кольцо А выбрано из необязательно замещенного: 5~12-членного гетероциклоалкила или 5~6-членного гетероарила;

R<sub>1</sub> выбран из H или необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> гетероалкила, C<sub>3-6</sub> циклоалкила, 3~6-членного гетероциклоалкила, 5~6-членного арила или 5~6-членного гетероарила;

L выбран из одинарной связи, -C(=O)O-, ацила или необязательно замещенного: амина, аминацила, ациламинотилена и аминацилметилена; необязательно, R<sub>1</sub> и N в L образуют необязательно замещенное 3~6-членное кольцо;

R<sub>2</sub> выбран из H или необязательно замещенного C<sub>1-3</sub> алкила и 3~6-членного циклоалкила;



«гетеро» указывает на присутствие O, S или N, количество которых выбрано из 1, 2 или 3.

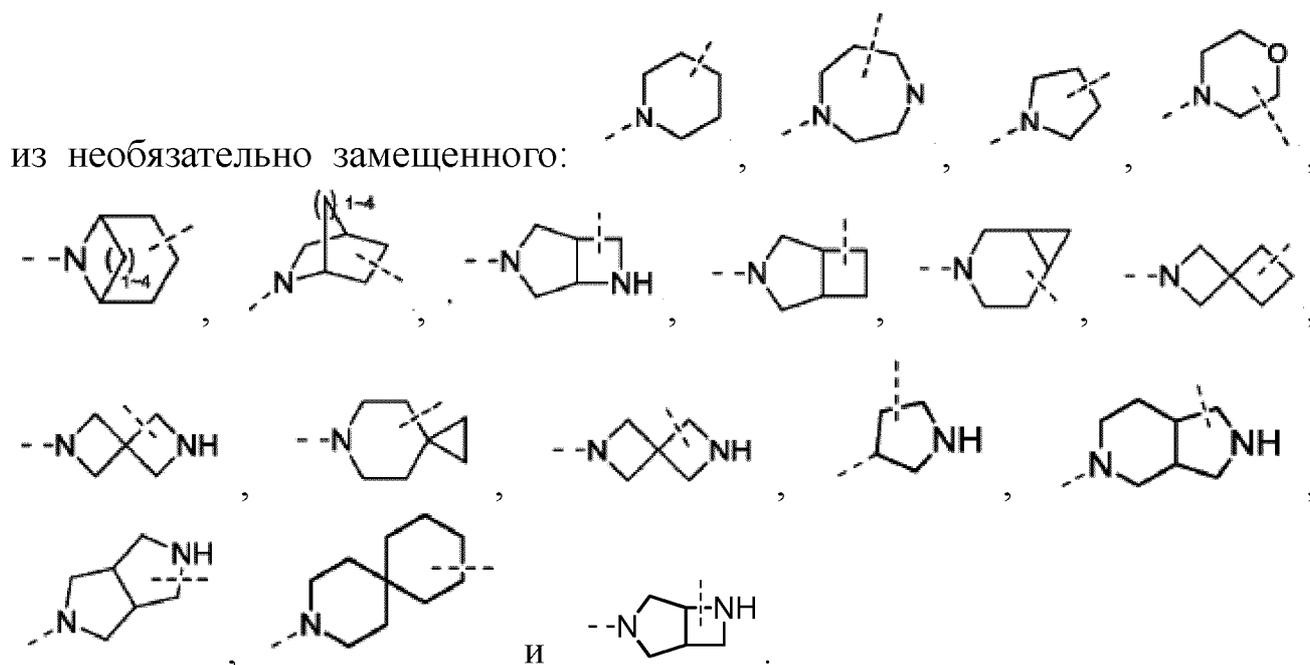
Согласно варианту реализации настоящего изобретения заместители указанного 5~10-членного гетероциклоалкила, 5~6-членного гетероарила, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> гетероалкила, C<sub>3-6</sub> циклоалкила, 3~6-членного гетероциклоалкила, 5~6-членного арила, 5~6-членного гетероарила, амина, аминокислоты, ациламинометилена, аминокислотметилена, C<sub>1-3</sub> алкила и 3~6-членного кольца выбраны из галогена, циано, гидроксильной, аминной или необязательно выбраны из галогенированного, гидроксильного и/или аммонизированного: C<sub>1-3</sub> алкила и C<sub>1-3</sub> гетероалкила.

Согласно варианту реализации настоящего изобретения количество указанных заместителей выбрано из 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

Согласно варианту реализации настоящего изобретения указанный заместитель выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH<sub>2</sub>, CN, Me, этила, n-пропила, изопропила, циклопропила и трифторметила.

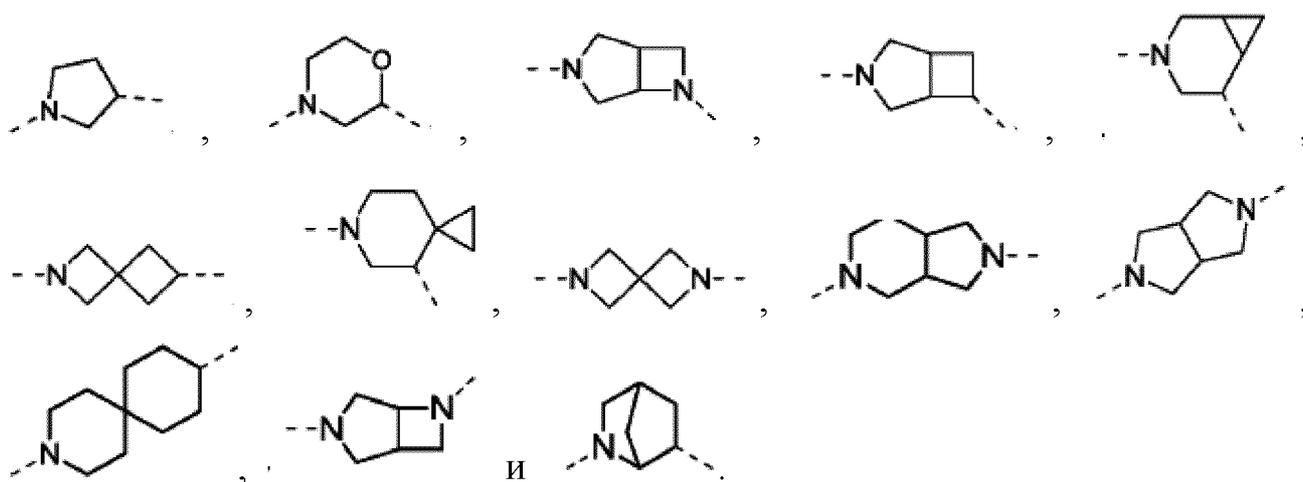
Согласно варианту реализации настоящего изобретения кольцо А выбрано из необязательно замещенного: пиперидила, пиперазина, морфолина, пирролидина, оксазола и 7~12-членного гетероцикла с 1~2 гетероатомами.

Согласно варианту реализации настоящего изобретения кольцо А выбрано



Согласно варианту реализации настоящего изобретения кольцо А

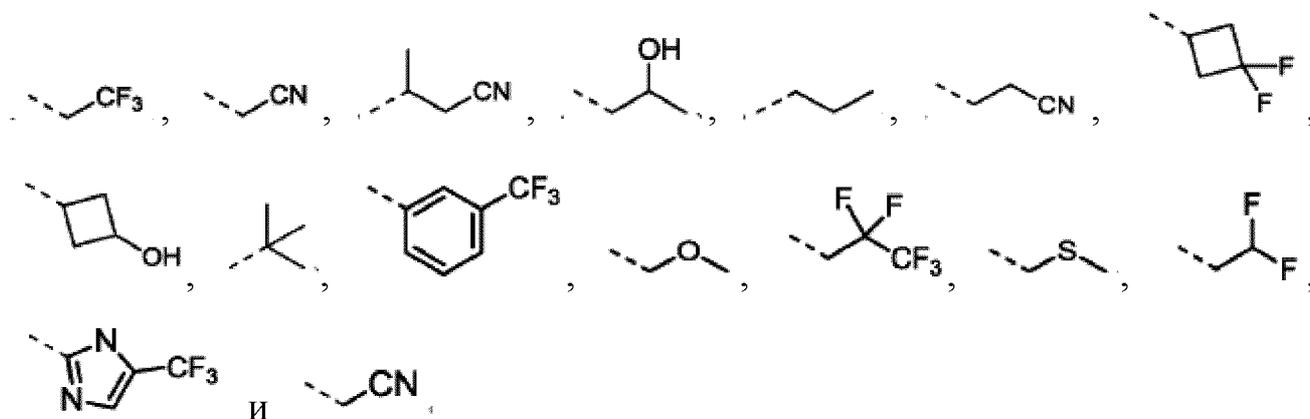




Согласно варианту реализации настоящего изобретения  $R_1$  выбран из H или необязательно замещенного:  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-2}$  алкил-О- $C_{1-2}$  алкил-,  $C_{1-2}$  алкил-S- $C_{1-2}$  алкил-,  $C_{4-5}$  циклоалкила, 6-членного арила или 5-членного гетероарила.

Согласно варианту реализации настоящего изобретения  $R_1$  выбран из H, или необязательно замещенного: Me, , , , , ,  $C_{1-2}$  алкил-О- $C_{1-2}$ алкил-,  $C_{1-2}$ алкил-S- $C_{1-2}$ алкил-, имидазолила и фенила.

Согласно варианту реализации настоящего изобретения  $R_1$  выбран из H,



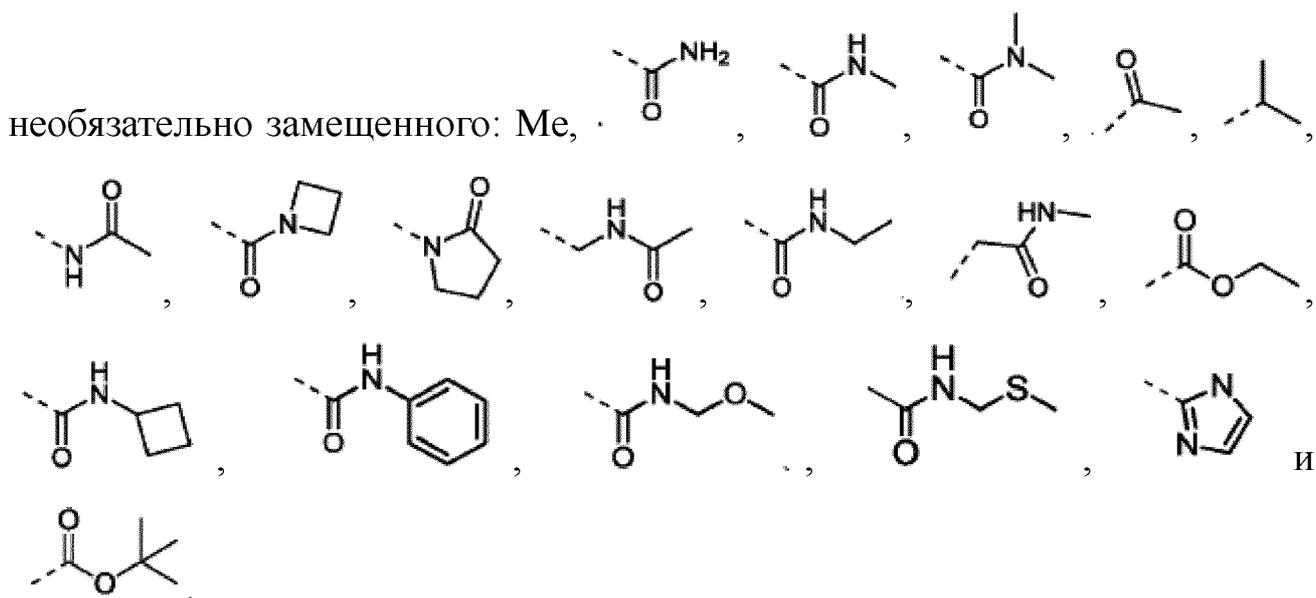
Согласно варианту реализации настоящего изобретения  $R_1$  и N в L образуют

необязательно замещенное 4-5-членное кольцо.

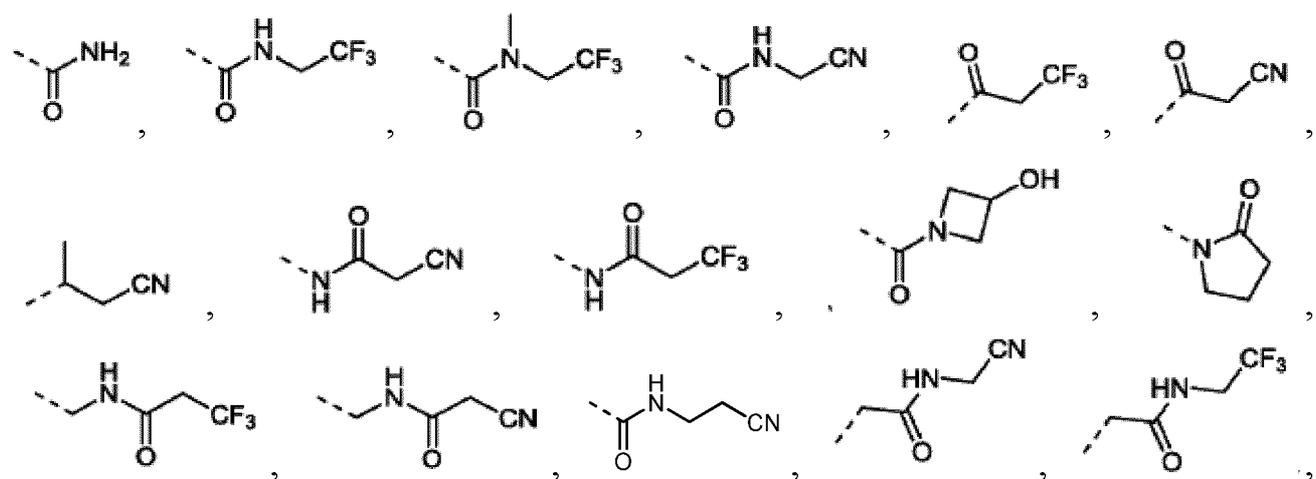
Согласно варианту реализации настоящего изобретения кольцо,

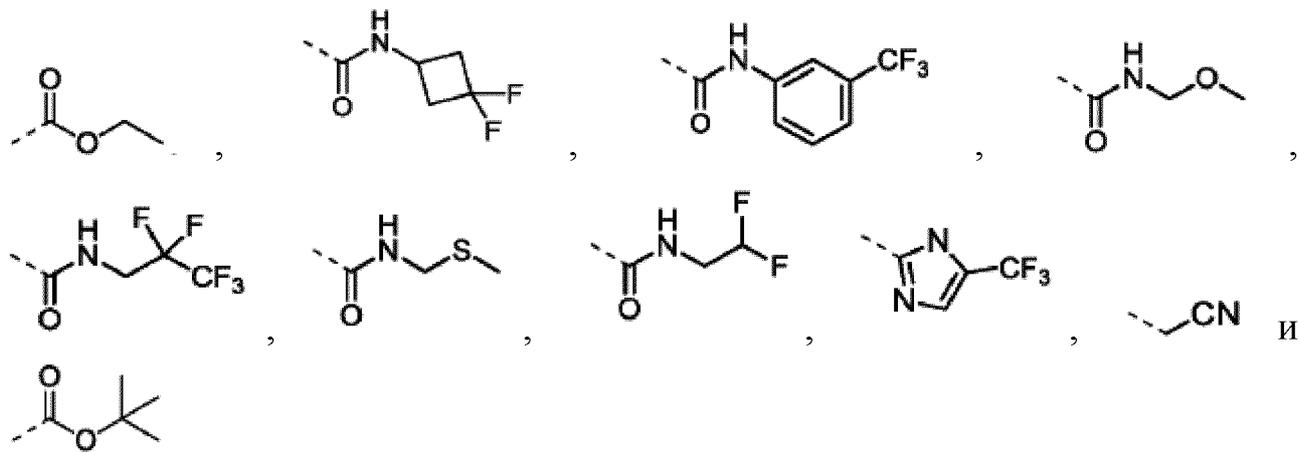


Согласно варианту реализации настоящего изобретения  $R_1$ -L- выбран из



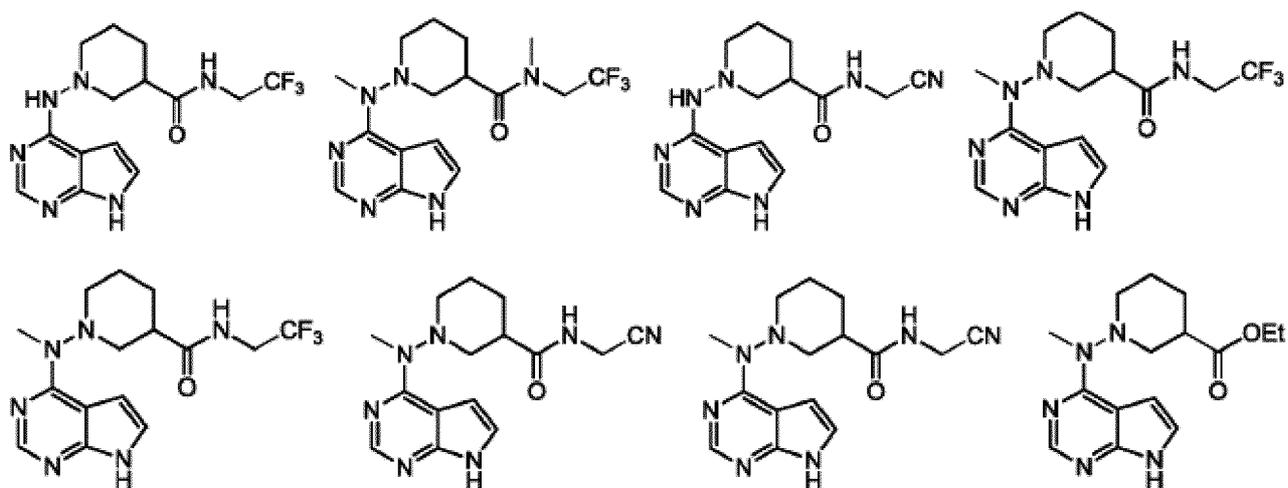
Согласно варианту реализации настоящего изобретения  $R_1$ -L- выбран из

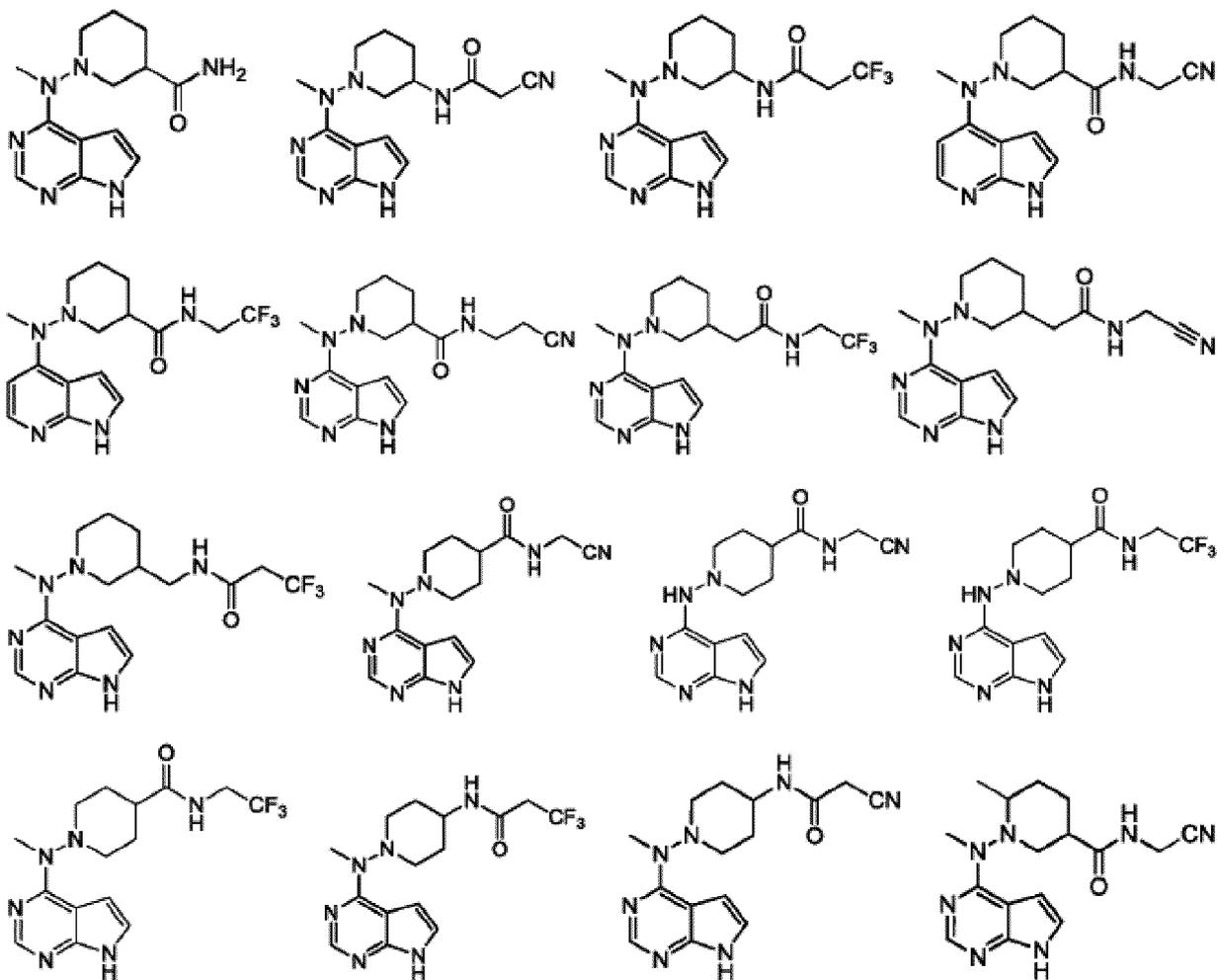


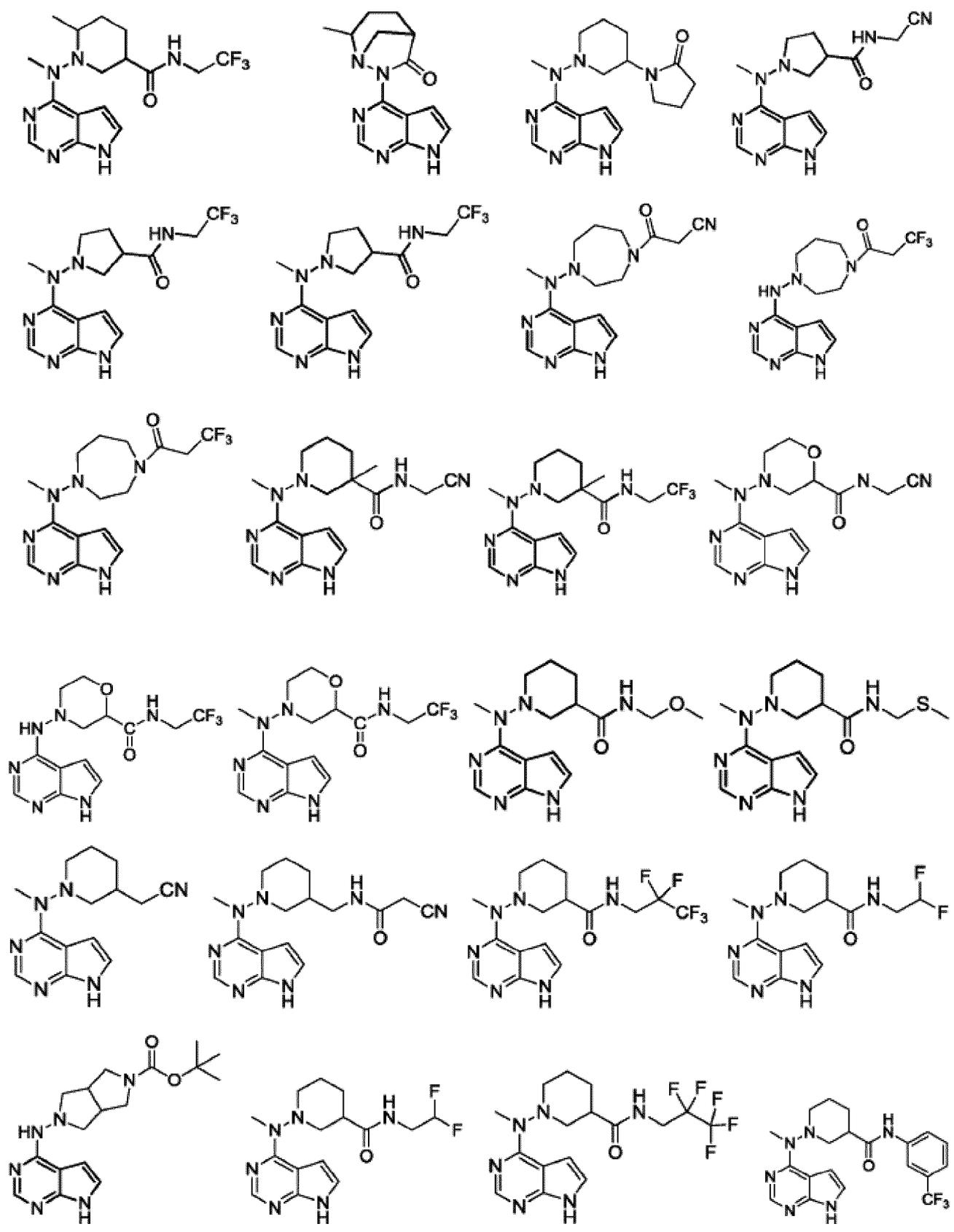


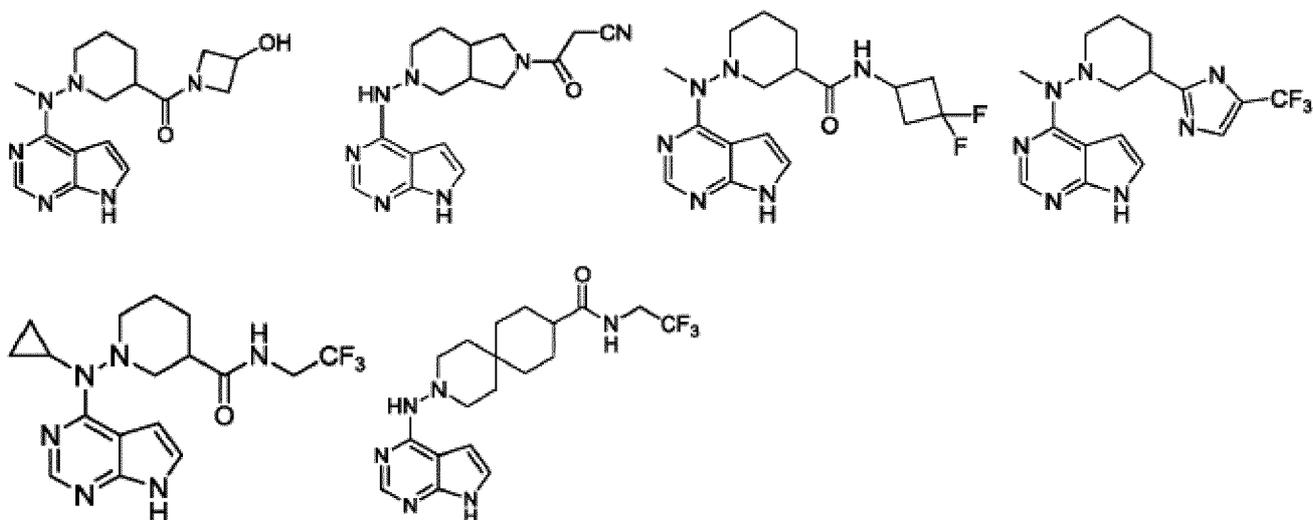
Согласно варианту реализации настоящего изобретения R<sub>2</sub> выбран из H, метила, этила или циклопропила.

Соединение по настоящему изобретению выбрано из:









В соответствии с настоящим изобретением также предложено применение соединения Формулы (I) для получения лекарственных средств для лечения заболеваний, связанных с JAK.

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

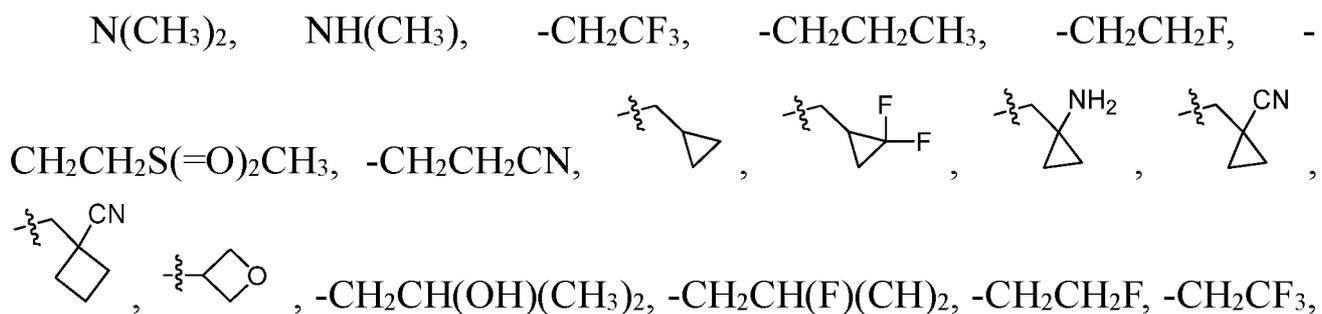
Если не указано иное, следующие термины и выражения, используемые в контексте, имеют следующие значения. Определенный термин или выражение не следует считать неопределенными или неясными, если отсутствует конкретное определение, и их следует понимать в соответствии с общепринятыми значениями. Когда используется фирменное наименование, оно предназначено для обозначения соответствующего товара или его активных ингредиентов.

C<sub>1-12</sub> выбран из C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub> и C<sub>12</sub>; C<sub>3-12</sub> выбран из C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub> и C<sub>12</sub>.

C<sub>1-12</sub> алкил или гетероалкил, C<sub>3-12</sub> циклическая группа или гетероциклический алкил, C<sub>1-12</sub> алкил или гетероалкил, замещенный C<sub>3-12</sub> циклическим алкилом или гетероциклическим алкилом, включает, но не ограничивается ими:

C<sub>1-12</sub> алкил, C<sub>1-12</sub> алкиламино, N, N-ди(C<sub>1-12</sub> алкил)амино, C<sub>1-12</sub> алкокси, C<sub>1-12</sub> алкилацил, C<sub>1-12</sub> алкоксикарбонил, C<sub>1-12</sub> алкилсульфонил, C<sub>1-12</sub> алкилсульфинил, C<sub>3-12</sub> циклоалкил, C<sub>3-12</sub> циклический алкиламино, C<sub>3-12</sub> гетероциклический алкиламино, C<sub>3-12</sub> циклический алкокси, C<sub>3-12</sub> циклический алкилацил, C<sub>3-12</sub> циклический алкоксикарбонил, C<sub>3-12</sub> циклический алкилсульфонил, C<sub>3-12</sub> циклический алкилсульфинил, 5~12-членный арил или гетероарил, 5~12-членный аралкил или гетероаралкил;

метил, этил, н-пропил, изопропил, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)(OH), циклопропил, циклобутил, пропилметилен, циклопропилацил, бензилокси, трифторметил, аминометил, гидроксиметил, метоксил, формил, метоксикарбонил, мезил, метилсульфинил, этоксил, этаноил, этилсульфонил, этоксикарбонил, диметиламино, диэтиламино, диэтиламинокарбонил и диэтиламинокарбонил;



$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ; и

фенил, тиазолил, бифенил, нафтил, циклопентил, фурил, 3-пирролин, пирролидил, 1,3-диоксолан, пиразолил, 2-пиразолинил, пиразолидинил, имидазолил, оксазол, тиазолил, 1,2,3-имидазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,3,4-тиадиазол, 4*H*-пиранил, пиридил, пиперидил, 1,4-диоксан, морфолинил, пиридазинил, пиримидил, пиразинил, пиперазинил, 1,3,5-тритиан, 1,3,5-триазинил, бензофурил, бензотиофенил, индолил, бензимидазолил, бензотиазолил, пуринил, хинолил, изохинолил, циннолин или хиноксалинил;

Термин «фармацевтически приемлемый», используемый в настоящем документе, предназначен для описания соединений, материалов, комбинаций и/или состава, которые могут контактировать с тканью человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения и аллергических реакций или других проблем или осложнений в рамках здравого медицинского суждения, которые соотносят с отношением разумной пользы/риска.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения согласно настоящему изобретению, которую получают из соединения с конкретным заместителем, обнаруженным в настоящем изобретении, с относительно нетоксичной кислотой или щелочью. Когда

соединение согласно настоящему изобретению содержит относительно кислую функциональную группу, соль присоединения основания можно получить путем приведения в контакт достаточного количества щелочи с нейтральной формой соединения указанного типа в чистом растворе или в подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания включает соль натрия, соль калия, соль кальция, соль аммония, органическую аминосоль или соль магния или аналогичную соль. Когда соединение согласно настоящему изобретению содержит относительно щелочную функциональную группу, соль присоединения кислоты можно получить путем приведения в контакт достаточного количества кислоты с нейтральной формой соединения указанного типа в чистом растворе или в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты включают соли неорганических кислот, которые включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, азотную кислоту, угольную кислоту, бикарбонат, фосфорную кислоту, гидрофосфат, дигидрофосфат, серную кислоту, гидросульфат, йодистоводородную кислоту, фосфористую кислоту и т.д.; и соль органической кислоты, где указанная соль органической кислоты включает уксусную кислоту, пропионовую кислоту, изомасляную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, бензойную кислоту, янтарную кислоту, субериновую кислоту, фумаровую кислоту, молочную кислоту, миндальную кислоту,

фталевою кислоту, бензолсульфоновою кислоту, пара-толуолсульфоновою кислоту, лимонною кислоту, винною кислоту, метансульфоновою кислоту и другие подобные кислоты; и дополнительно включают соли аминокислоты (такой как аргинин) и соли глюкуроновой кислоты и других органических кислот (Berge et al., «Pharmaceutical Salts», Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19(1977)). Конкретное соединение согласно настоящему изобретению содержит щелочную и кислотную функциональную группу для превращения в любую соль присоединения основания или кислоты.

Предпочтительно, соль приводят в контакт с щелочью или кислотой традиционным способом, а затем исходное соединение отделяют, в результате чего получают нейтральную форму соединения. Исходная форма соединения отличается от форм их различных солей некоторыми физическими свойствами, например, отличается растворимостью в полярном растворителе.

Используемая в настоящем документе «фармацевтически приемлемая соль» относится к производным соединения согласно настоящему изобретению, где исходное соединение модифицировано путем присоединения кислоты или основания с образованием соли. Примеры фармацевтически приемлемой соли включают, но не ограничиваются ими: соль неорганической кислоты или соль органической кислоты и основной группы, например, амина и щелочного металла, или органическую соль кислоты, например, карбоновой кислоты и т. д. Фармацевтически

приемлемая соль включает обычную нетоксичную соль или четвертичную аммониевую соль исходного соединения, такую как соли, образованные нетоксичной неорганической кислотой или органической кислотой. Обычная нетоксичная соль включает, но не ограничивается ими, соли, полученные из неорганической кислоты или органической кислоты, где указанная неорганическая кислота или органическая кислота выбрана из 2-ацетоксибензойной кислоты, 2-гидроксиэтилсульфоновой кислоты, уксусной кислоты, аскорбиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, бикарбоната, угольной кислоты, лимонной кислоты, этилендиаминтетрауксусной кислоты, этандисульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, глюкогептозы, глюконовой кислоты, глутаминовой кислоты, гликолевой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной кислоты, гидройодида, гидроксила, гидроксинафтоата, изэтионовой кислоты, молочной кислоты, лактина, додецилсульфоната, малеиновой кислоты, яблочной кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, азотной кислоты, щавелевой кислоты, памовой кислоты, пантотеновой кислоты, фенилуксусной кислоты, фосфорной кислоты, полигалактуроновой кислоты, пропионовой кислоты, салициловой кислоты, стеариновой кислоты, этилиденовой кислоты, янтарной кислоты, сульфаминовой кислоты, сульфаниловой кислоты, серной кислоты, танина, винной кислоты и паратолуолсульфоновой кислоты.

Фармацевтически приемлемая соль согласно настоящему изобретению может быть синтезирована из исходного соединения, содержащего кислоту или основную группу, посредством обычного химического процесса. Как правило, получение соли происходит следующим образом: соединения в форме свободной кислоты или свободной щелочной форме подвергают взаимодействию со стехиометрическим количеством соответствующей щелочи или кислоты в воде или органическом растворителе или их смесью с получением соли. Как правило, предпочтительными являются простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил и другие неводные среды.

В дополнение к соли соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, также имеет форму пролекарства. Пролекарство описанного в настоящем документе соединения может быть легко превращено в соединение согласно настоящему изобретению путем прохождения химических изменений в физиологических условиях. Кроме того, пролекарство может быть превращено в соединение согласно настоящему изобретению химическим или биохимическим способом *in vivo*.

Некоторые соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в несольватированной форме или сольватированной форме, включая гидратную форму. В целом, несольватированная форма эквивалентна сольватированной форме, и обе они входят в объем настоящего изобретения. Некоторые соединения согласно настоящему

изобретению могут иметь асимметричный углерод (оптический центр) или двойную связь. Рацемат, диастереоизомер, геометрический изомер и одиночный изомер входят в объем настоящего изобретения.

Графическое представление рацемата и индивидуального возможного стереоизомера; и рацемической смеси, неравномерной смеси энантиомеров или чистого энантиомера соединения содержится в Maehr, J.СНem.Ed. 1985, 62:114-120. 1985, 62: 114-120. Если не указано иное, абсолютная конфигурация стереоскопического центра показана клиновидной связью и пунктирной линией. Когда соединение, как описано в настоящем документе, содержит олефиновую двойную связь или другой геометрически асимметричный центр, если не указано иное, оно включает геометрические изомеры E и Z. Аналогичным образом, все таутомерные формы входят в объем настоящего изобретения.

Соединение согласно настоящему изобретению может иметь конкретные геометрические изомеры или стереоизомеры. Настоящее изобретение охватывает все указанные соединения, включая цис- и транс-изомеры, (-)- и (+)- парный энантиомер, (R)- и (S)- энантиомер, диастереоизомер, (D)-изомер, (L)- изомер и их рацемическую смесь и другие смеси, такие как смесь, обогащенная энантиомерами или диастереомерами, где все указанные смеси входят в объем настоящего изобретения. Другой асимметричный углерод может существовать в заместителях, например,

алкиле. Все указанные изомеры и их смеси входят в объем настоящего изобретения.

(R)- и (S)-изомеры и D и L изомеры с оптической активностью могут быть получены с помощью хирального синтеза, хирального реагента или других традиционных технологий. Энантиомер конкретного соединения согласно настоящему изобретению может быть получен с помощью асимметричного синтеза или дериватизацией с помощью хирального вспомогательного агента, где полученную смесь диастереомеров разделяют и вспомогательную группу удаляют с получением требуемого чистого энантиомера. Альтернативно, молекула с щелочной функциональной группой (такой как амино) или кислотной функциональной группой (такой как карбоксил) может образовывать диастереоизомерную соль с соответствующей кислотой и щелочью с оптической активностью, затем разделение диастереоизомера проводят способом разделения, хорошо известным в данной области, и затем извлекают чистый энантиомер. Кроме того, разделение энантиомера и диастереоизомера проводят с помощью хроматографии, в которой используют хиральную неподвижную фазу, и необязательно объединенной с химическим методом дериватизации (например, карбамат может быть получен из аминов).

Соединение согласно настоящему изобретению может включать атомный изотоп на одном или более атомах соединения в неприродном соотношении. Например, соединение может быть помечено радиоизотопом,

таким как тритий ( $^3\text{H}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ) или С-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Все изотопные варианты соединения согласно настоящему изобретению независимо от наличия радиоактивности входят в объем настоящего изобретения.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» представляет собой любой агент или среду-носитель, который может доставлять эффективное количество настоящего активного соединения, не ухудшая его биологическую активность, и не является токсичным или не проявляет какого-либо побочного эффекта для хозяина или пациента. Типичные носители включают воду, масло, растительное и минеральное, основу для крема, основу для лосьона, основу для мази и т. д. Указанные материалы включают суспендирующий агент, агент, придающий липкость, усилитель проникновения через кожу и т. д. Их составы хорошо известны специалистам в области косметики или области медицинских средств для местного введения. Другие сведения о носителе см. в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21th Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), которая включена в настоящую заявку посредством ссылки.

Термин «вспомогательное вещество», в целом, относится к носителю, разбавителю и/или среде, необходимым для получения эффективной медицинской композиции.

В отношении лекарственного средства или фармакологического активного агента, термин «эффективное количество» или «терапевтически

эффективное количество» относится к количеству лекарственного средства, которое является достаточным для достижения ожидаемого эффекта без токсичности. В отношении перорального состава согласно настоящему изобретению «эффективное количество» активного агента в композиции относится к количеству, необходимому для достижения ожидаемого эффекта в комбинации с другим активным агентом в композиции. Эффективное количество изменяется в зависимости от каждого индивидуума и зависит от возраста и общего состояния субъекта, а также зависит от конкретного активного агента. Надлежащее эффективное количество в отдельном случае может быть определено с помощью традиционных испытаний специалистами в данной области.

Термин «активный ингредиент», «терапевтический агент», «активное вещество» или «активный агент» относится к химическому веществу, которое может эффективно лечить целевые нарушения, заболевания или состояния.

Термин «замещенный» относится к любому одному или более атомам водорода на конкретном атоме, замещенным заместителем или несколькими заместителями, включая тяжелый водород и варианты водорода, при условии, что валентное состояние конкретного атома является нормальным, а замещенное соединение является стабильным. Когда заместителем является кетогруппа (то есть  $=O$ ), это означает, что заменены два атома водорода. Замена кетоном не будет происходить на ариле. Термин

«необязательно замещенный» означает, что он может быть заменен и не может быть заменен. Если не указано иное, вид и количество заместителей могут быть необязательными, если они могут быть реализованы химически.

Когда любая величина (например, R) появляется более одного раза на соединении, ее определение в каждом случае является независимым. Следовательно, например, если группа заменена на 0 - 2 R, то группа может быть необязательно заменена двумя R максимум, а R в каждом случае имеет независимое значение. Кроме того, комбинация заместителя и/или его вариантов допускается только при условии, что в результате указанной комбинации можно получить стабильное соединение.

Когда связи заместителя могут быть поперечно связаны с двумя атомами на кольце, заместитель может быть связан с любым атомом на кольце. Когда отсутствует указание, через какой атом иллюстрированный заместитель связан с соединением, включенным в общую формулу химической структуры, заместитель может быть связан с любым атомом. Комбинация заместителя и/или его варианта допускается только при условии, что в результате указанной комбинации можно получить стабильное соединение.

Например, структурное звено  или  указывает, что оно может быть замещено в любом положении циклогексила или циклодиена.

Заместитель алкила и гетероалкила обычно называют «арильным заместителем», и они могут быть выбраны, но не ограничиваются одной или

более из следующих групп:  $-R'$ ,  $OR'$ ,  $=O$ ,  $=NR'$ ,  $=N-OR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-SR'$ , галоген,  $-SiR'R''R'''$ ,  $OC(O)R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR'R''$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-NR''C(O)R'$ ,  $NR'C(O)NR''R'''$ ,  $-NR''C(O)_2R'$ ,  $-NR''''-C(NR'R''R''')=NR''''$ ,  $NR''''C(NR'R'')=NR''''$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR'R''$ ,  $NR''SO_2R'$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-CH(Ph)_2$  и фтор( $C_1-C_4$ )алкил, количество указанных заместителей составляет от 0 до  $(2m'+1)$ , где  $m'$  представляет собой общее количество атомов углерода в указанных группах.  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$ ,  $R''''$  и  $R'''''$  независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного арила (такого как арил, замещенный 1-3 галогенами), замещенного или незамещенного алкила, алкокси, сульфоалкокси или аралкила. Когда соединение согласно настоящему изобретению включает более одного  $R$ , например, каждый  $R$  выбран независимо, так же как каждая группа, когда содержится более одного  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$ ,  $R''''$  и  $R'''''$ . Когда  $R'$  и  $R''$  присоединены к одному и тому же атому азота, они могут объединяться с атомом азота с образованием 5-, 6- или 7-членного кольца. Например,  $-NR'R''$  включают, но не ограничиваются ими, 1-пирролидил и 4-морфолинил. Согласно обсуждению вышеприведенного заместителя, специалистам в данной области будет понятно, что термин «арил» включает группу, образованную атомом углерода, связанным с неводородной группой, такой как галогеналкил (такой как  $-CF_3$  и  $-CH_2CF_3$ ) и ацил (такой как  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)CF_3$ ,  $-C(O)CH_2CH_3$ , и т.д.).

Аналогично заместителю алкила, заместитель арила и

гетероарильный заместитель, в целом, называют ««арильным заместителем», который выбирают из, например,  $-R'$ ,  $-OR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-SR'$ , -галогена,  $-SiR'R''R'''$ ,  $OC(O)R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR'R''$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-NR''C(O)R'$ ,  $NR' C(O)NR''R'''$ ,  $-NR''C(O)2R'$ ,  $-NR''''-C(NR'R''R''')=NR''''$ ,  $NR''''C(NR'R''')=NR''''$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR'R''$ ,  $NR''SO_2R'$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-CH(Ph)_2$ , фтор( $C_1-C_4$ )алкокси и фтор( $C_1-C_4$ )алкила, и т.д., количество указанного заместителя составляет от 0 до общего количества открытой валентности на ароматическом кольце; где,  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$ ,  $R''''$  и  $R'''''$  независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила. Когда соединение согласно настоящему изобретению включает более одного  $R$ , например, каждый  $R$  выбран независимо, так же как каждая группа, когда содержится более одного  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$ ,  $R''''$  и  $R'''''$ .

Два заместителя на соседних атомах арила или гетероарила могут быть необязательно замещены заместителем с общей формулой  $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$ , где  $T$  и  $U$  независимо выбраны из  $-NR$ ,  $-O-$ ,  $CRR'-$  или одинарной связи, и  $q$  представляет собой целое число от 0 до 3. Альтернативно, два заместителя на соседних атомах арила или гетероарила могут быть необязательно замещены заместителем с общей формулой  $-A(CH_2)_rB-$ , где  $A$  и  $B$  независимо выбраны из  $-CRR'-$ ,  $-O-$ ,  $-NR-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2NR'-$  или одинарной связи, и  $r$  представляет собой целое число

от 1 до 4. Необязательно, одинарная связь на новом сформированном кольце может быть заменена двойной связью. Альтернативно, два заместителя на соседнем атоме арила или героарила могут быть необязательно замещены заместителем с общей формулой  $-A(CH_2)_sBV-$ , где  $s$  и  $d$  независимо выбраны из целого числа от 0 до 3, и  $X$  представляет собой  $-O-$ ,  $-NR'$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  или  $-S(O)_2NR'$ . Заместители  $R$ ,  $R'$ ,  $R''$  и  $R'''$  независимо выбраны из водорода и замещенного или незамещенного ( $C_1-C_6$ ) алкила.

Если не указано иное, термин «гало-» или «галоген» сам или как часть другого заместителя представляет собой атом фтора, хлора, брома или йода. Кроме того, термин «галогеналкил» включает моногалогенированный алкил и полигалогенированный алкил. Например, термин «галоген( $C_1-C_4$ ) алкил» включает, но не ограничивается ими, трифторметил, 2, 2, 2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и т. д.

Примеры галогеналкила включают, но не ограничиваются ими: трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил и пентахлорэтил. «Алкокси» представляет собой указанный выше алкил, содержащий определенное количество атомов углерода, связанных кислородным мостиком.  $C_{1-6}$  алкокси включает  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  и  $C_6$  алкоксил. Примеры алкокси включают, но не ограничиваются ими: метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, *n*-пентилокси и *S*-пентилокси. «Циклоалкил» включает насыщенную циклическую группу, такую как циклопропил, циклобутил или циклопентил. 3-7 циклоалкил включает  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_6$  и  $C_7$

циклоалкил. «Алкенил» включает линейную или разветвленную углеводородную цепь, где одна или более двойных связей углерод-углерод, таких как винил и пропенил, присутствуют в любом стабильном месте на цепи.

Термин «гало-» или «галоген» означает фтор, хлор, бром и йод.

Если не указано иное, термин «гетеро» означает гетероатом или гетерорадикал (т.е., радикал, содержащий гетероатомы), включая атомы, отличные от углерода (C) и водорода (H), и содержащий их радикал, например, включая кислород (O), азот (N), серу (S), кремний (Si), германий (Ge), алюминий (Al), бор (B), -O-, -S-, =O, =S, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O), -S(=O)<sub>2</sub>-, и необязательно замещенный --C(=O)N(H)-, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)<sub>2</sub>N(H)- или -S(=O)N(H)-.

Если не указано иное, «кольцо» относится к замещенному или незамещенному циклоалкилу, гетероциклоалкилу, циклоалкенилу, гетероциклоалкенилу, циклоалкинилу, гетероциклоалкинилу, арилу или гетероарилу. Так называемое кольцо включает одно кольцо, связанное кольцо, спиро кольцо и конденсированное кольцо или мостиковое кольцо. Количество атомов в кольце обычно определяется как количество членов колец, например, «5-7-членное кольцо» относится к окружной компоновке 5-7 атомов. Если не указано иное, кольцо необязательно содержит 1 ~ 3 гетероатома. Следовательно, термин «5-7-членное кольцо» включает,

например, фенилпиридин и пиперидинил; и, с другой стороны, термин «5-7-членное гетероциклическое алкильное кольцо» включает пиридил и пиперидинил, но не включает фенил. Термин «кольцо» также включает кольцевую систему, содержащую по меньшей мере одно кольцо, причем каждое «кольцо» независимо соответствует вышеупомянутому определению.

Если не указано иное, термин «гетероциклическое» или «гетероцикл» означает стабильное моноциклическое кольцо, бициклическое кольцо или трицикл, содержащее гетероатом или гетероатомную группу, которое может быть насыщенными, частично ненасыщенными или ненасыщенными (ароматическими), и которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где любой из указанных гетероциклов может быть конденсирован с бензольным кольцом с образованием бициклического кольца. Гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены (то есть, NO и S(O)). Атом азота может быть замещенным или незамещенным (то есть N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, уже определенный в настоящем документе). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к боковым группам любого гетероатома или атома углерода с образованием стабильной структуры. Если полученное соединение является стабильным, гетероциклы, описанные в настоящем документе, могут подвергаться замещениям в положениях углерода или азота. Атом азота на гетероцикле необязательно кватернизирован. В предпочтительном варианте реализации, когда общее

количество атомов S и O в гетероцикле превышает 1, указанные гетероатомы не смежны друг с другом. В другом предпочтительном варианте реализации общее количество атомов S и O в гетероцикле не превышает 1. Используемый в настоящем документе термин «ароматический гетероцикл» или «гетероарил» означает стабильное 5-членное моноциклическое кольцо или бициклическое кольцо, 6-членное моноциклическое кольцо или бициклическое кольцо, 7-членное моноциклическое кольцо или бициклическое кольцо или ароматический цикл, содержащий 7,8,9 или 10-членный бициклический гетероцикл, который содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. Атом азота может быть замещенным или незамещенным (то есть, N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, уже определенный в настоящем документе). Гетероатомы азота или серы могут быть необязательно окислены (то есть, NO и S(O)). Следует отметить, что общее количество атомов S и O в ароматическом гетероцикле не превышает 1. Мостиковое кольцо также включено в определение гетероцикла. Мостиковое кольцо образуется, когда один или несколько атомов (то есть C, O, N или S) связаны с двумя несмежными атомами углерода или атомами азота. Предпочтительные мостиковые кольца включают, но не ограничиваются ими, один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и одну группу углерод-азот. Следует отметить, что один мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое

кольцо. В мостиковом кольце заместители на кольце могут также появляться на мостике.

Примеры гетероциклических соединений включают, но не ограничиваются ими, акридинил, азоцин, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиолфуранил, бензотиолфенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензотиазолил, бензотриазолил, бензотетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4*aH*-карбазолил, карболинил, хроманил, хромен, циннолинил декагидрохинолил, 2*H*, 6*H*-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуоро[2,3-*b*]тетрагидрофуранил, фурил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1*H*-индазолил, индол-алкенил, дигидроиндолил, индолизинил, индолил, 3*H*-индолил, изотиноил, изобензофуранил, пиран, изоиндолил, изоиндолинил, изоиндолил, индолил, изохинолил, изотиазолил, изоксазолил, метилендиоксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, изоксазолил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназин, фенотиазин, бензоксантин, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидон, 4-пиперидон, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридоксазолы, пиридиндимидазолы, пиридоксиазолы, пиридил, пиримидинил, пирролидил, пирролинил, 2*H*-пирролил, пирролил, пиразолил, хиназолинил, хинолил,

4*H*-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолил, тетрагидрохинолил, тетразолил, 6*H*-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазинил, 1,3,4-тиадиазинил, тиантренил, тиазолил, изотиазолилтиенил, тиенил, тиенооксазолил, тиенотиазолил, тиеноимидазолил, тиенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил. Примеры дополнительно включают конденсированное кольцо и спиро кольцо.

Если не указано иное, термин «алкил» или зависимое понятие (такое как алкил, алкенил, алкинил, фенил и т. д.) сам или в составе другого заместителя представляет собой атомные группы углеводородов или их комбинацию в виде линейной цепи, разветвленной цепи или кольца, он может быть полностью насыщенным или ненасыщенным на одном или нескольких членах, может быть однозамещенным, дизамещенным или полизамещенным, может быть моновалентным (например, метилом), двухвалентным (например, метиленом) или многовалентным (например, метин) и может включать двухвалентную или многовалентную атомную группу с атомами углерода в определенном количестве (например, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, который представляет собой от 1 до 10 атомов углерода). «Алкил» включает, но не ограничивается ими, алифатический углеводородный радикал и арильный углеводородный радикал. Алифатический углеводородный радикал включает формы цепи и кольца и, в частности, включает, но не

ограничивается ими, алкил, алкенил, алкинил, и арильный углеводородный радикал включает, но не ограничивается ими, 6-12-членный арильный углеводородный радикал, такой как бензол, нафталин и т. д. В некоторых вариантах реализации термин «алкил» обозначает атомную группу с линейной цепью и разветвленной цепью или их комбинацию, он может быть полностью насыщенным или ненасыщенным на одном или нескольких членах и может включать двухвалентную или многовалентную атомную группу. Примеры насыщенного углеводородного радикала включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, изобутил, циклогексил, (циклогексил)метил, циклопропилметил и н-амил, н-гексил, н-гептил, н-октил и т. д., и их гомологи или изомеры. Ненасыщенный алкил имеет одну или более двойных связей или тройных связей, их примеры включают, но не ограничиваются ими, винил, 2-пропенил, бутенил, кротил, 2-изопентенил, 2-(бутадиенил), 2-, 4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил), ацетил, 1- и 3-пропинил, 3-бутинелен и их высшие гомологи или изомеры.

Если не указано иное, термин «гетероалкил» или зависимое понятие (такое как гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил и т. д.) сам или в сочетании с другим термином представляет собой стабильную углеводородную группу или их комбинацию с линейной цепью, разветвленной цепью или в форме кольца, которая образована конкретным количеством атомов углерода и по меньшей мере одним гетероатомом. В

некоторых вариантах реализации термин «гетероалкил» сам или в сочетании с другим термином представляет собой стабильный углеводородный радикал или их комбинацию с линейной цепью, разветвленной цепью или в форме кольца, которая образована определенным количеством атомов углерода и по меньшей мере одним гетероатомом. В конкретном варианте реализации гетероатом выбран из В, О, N и S, где атомы азота и серы необязательно окислены, и гетероатом азота может быть необязательно кватернизирован. Гетероатомы В, О, N и S могут находиться в любом внутреннем положении гетероалкила (включая положение, в котором алкил присоединен к остальной части молекулы). Примеры включают, но не ограничиваются ими,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$  и  $-\text{CH}=\text{CH}-n(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ . Не более двух гетероатомов могут быть соединены непрерывно, например  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ .

Термин «алкокси», «алкиламино» и «алкилсульфанил» (или сульфоалкокси) являются традиционными выражениями, которые относятся к алкильной группе, связанной с остальной частью молекулы через атом кислорода, аминогруппу или атом серы.

Если не указано иное, термин «циклоалкил», «гетероциклический алкил» или зависимое понятие (такое как арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклогексинил и т. д.) сам или в сочетании с другими терминами

соответственно представляет собой циклизированный «алкил» и «гетероалкил». Кроме того, в отношении гетероалкила или гетероциклоалкила (такого как гетероалкил и гетероциклоалкил), гетероатом может занимать положение, в котором гетероцикл присоединяется к остальной части молекулы. Примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопентил, циклогексил, 1-циклогексенил, 3-циклогексенил, циклогептил и т. д. Неограничивающие примеры гетероциклила включают 1-(1,2,5,6-тетрагидропиридин), 1-пиперидил, 2-пиперидил, 3-пиперидил, 4-морфолинил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран индол-3-ил, тиофан-2-ил, тиофан-3-ил, 1-пиперазинил и 2-пиперазинил.

Если не указано иное, термин «арил» относится к полиненасыщенному ароматическому заместителю, который может быть монозамещенным, бизамещенным или полизамещенным и может быть моновалентным, двухвалентным или многовалентным и может быть моноциклическим или полициклическим (например, от моноциклического до трициклического, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим), и они конденсированы вместе или соединены посредством ковалентной связи. Термин «гетероарил» относится к арилу (или кольцу), содержащему 1-4 гетероатома. В иллюстративном примере гетероатом выбран из В, N, O и S, где атом азота и серы необязательно окислен и атом азота необязательно кватернизирован. Гетероарил может быть связан с

другими частями молекулы через гетероатом. Неограничивающие примеры арила и гетероарила включают 1-нафтил, 2-нафтил, 4-бифенил, 1-пиррил, 2-пиррил, 3-пиррил, 3-пиразолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, пиразинил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 2-бензил-4-оксазолил, 5-оксазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидил, 4-пиримидил, 5-бензотиазолил, пуринил, 2-бензимидазолил, 5-индолил, 1-изохинолил, 5-изохинолил, 2-хиноксалинил, 5-хиноксалинил, 3-хинолил и 6-хинолил. Заместитель любого указанного выше арильного и гетероарильного кольца выбран из приемлемого заместителя, указанного ниже.

Для удобства, когда арил используется вместе с другими терминами (такими как арилокси, арилтио и аралкил), он включает арильное и гетероарильное кольцо, как определено выше. Таким образом, термин «аралкил» включает атомные группы с арилом, присоединенные к алкилу (например, бензил, фенэтил, пиридилметил и т. д.), и включает алкилы с атомом углерода (например, метилен), уже замещенные, например, атомом кислорода, например, феноксиметил, 2-пиридин кислород метил, 3-(1-нафтокси)пропил и т. д.

Термин «уходящая группа» относится к функциональной группе или атому, который может быть заменен другой функциональной группой или атомом посредством замещения (например, нуклеофильного замещения).

Например, типичная уходящая группа включает трифлат; хлор, бром и йод; сульфат, такой как метансульфонат, толуолсульфонат, п-бромбензолсульфонат, п-толуолсульфонат; ацилокси, такой как ацетоксил и трифторацетил.

Термин «защитная группа» включает, но не ограничивается ими, «аминозащитную группу», «гидроксизащитную группу» или «сульфгидрильную защитную группу». Термин «аминозащитная группа» относится к защитной группе, которая подходит для предотвращения побочной реакции по азоту аминогруппы. Типичная аминозащитная группа включает, но не ограничивается ими: формил, ацил, такой как цепь алканоила (например, ацетил, трихлорацетил и трифторацетил); алкоксикарбонил, например, трет-бутилоксикарбонил (Boc); арилметоксикарбонил, например, карбобензоксид (Cbz) и 9-флуоренилметоксикарбонил (Fmoc); арилметил, например, бензил (Bn), трифенилметил (Tr), 1,1-ди-(4'-метоксифенил)метил; силил, например, триметилсилил (TMS) и трет-бутилдиметилсилил (TBS). Термин «гидроксизащитная группа» относится к защитной группе, которая подходит для предотвращения побочной реакции гидроксила. Типичная гидроксизащитная группа включает, но не ограничивается ими, алкил, такой как метил, этил и трет-бутил; ацил, такой как алканацил (такой как ацетил); арилметил, такой как бензил (Bn), п-метоксибензил (PMB), 9-флуоренилметил (Fm) и дифенилметил (бензгидрил, DPM); силил, такой как

триметилсилил (TMC) и трет-бутилдиметилсилил (TBS).

Соединение согласно настоящему изобретению может быть получено с помощью множества методов синтеза, известных специалистам в данной области техники, включая подробные варианты реализации, перечисленные ниже, варианты реализации, образованные комбинацией указанных подробных вариантов реализации и других способов химического синтеза, и эквивалентную замену, известную специалистам в данной области техники. Предпочтительные варианты реализации включают, но не ограничиваются ими, варианты реализации настоящего изобретения.

Растворитель, используемый в настоящем изобретении, является коммерчески доступным. Следующие сокращения используются в настоящем изобретении: вод. представляет собой воду; HATU представляет собой O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N',N',N'-тетраметилмочевины гексафторфосфат; EDC представляет собой гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида; m-CPBA представляет собой 3-хлорпероксибензойную кислоту; экв. представляет собой эквивалентную массу и эквивалент; CDI представляет собой карбонилдиимдазол; ДХМ представляет собой дихлорметан; PE представляет собой петролейный эфир; DIAD представляет собой диизопропиловый эфир азо-дикарбоновой кислоты; ДМФА представляет собой N,N-диметилформамид; ДМСО представляет собой диметилсульфоксид; EtOAc представляет собой этилацетат; EtOH представляет собой этиловый спирт; MeOH представляет

собой метиловый спирт; CBz представляет собой карбобензокси, который представляет собой аминозащитную группу; BOC представляет третичный бутилкарбонил, который представляет собой аминозащитную группу; HOAc представляет собой уксусную кислоту; NaCNBH<sub>3</sub> представляет собой цианоборгидрид натрия; к.т. представляет собой комнатную температуру; O/N представляет собой ночь; THF представляет собой тетрагидрофуран; Boc<sub>2</sub>O представляет собой ди-трет-бутилдикарбонат; TFA представляет собой трифторуксусную кислоту; DIPEA представляет собой диизопропилэтиламин; SOCl<sub>2</sub> представляет собой тионилхлорид; CS<sub>2</sub> представляет собой дисульфид углерода; TsOH представляет собой п-толуолсульфоновую кислоту; NFSI представляет собой N-фтор-N-(бензолсульфонил)бензсульфамид; NCS представляет собой 1-хлорпирролидин-2,5-дикетон; *n*-Bu<sub>4</sub>NF представляет собой фтортетрабутиламмоний; *i*PrOH представляет собой 2-пропиловый спирт; mp представляет собой температуру плавления; LDA представляет собой диизопропиламид лития; ТСХ представляет тонкослойную хроматографию; MS ESI представляет собой масс-спектр с ионизацией электрораспылением; ДХМ представляет собой дихлорметан; ЖХМС представляет собой жидкостную хроматографию-масс-спектрометрию; SFC представляет собой сверхкритическую флюидную хроматографию; ДМФА представляет собой N,N-диметилформамид; HOBT представляет собой 1-гидроксибензотриазол; и EDCI представляет гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-

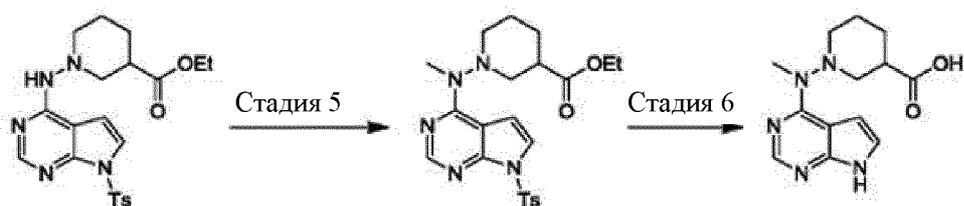
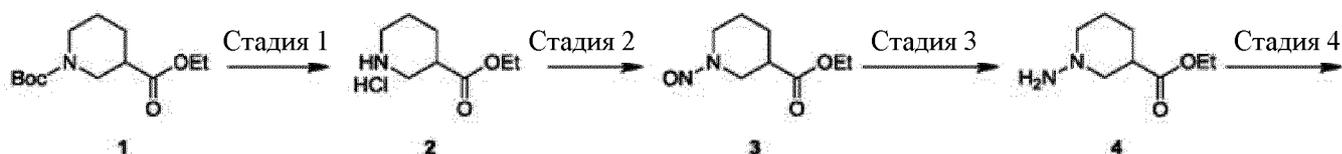
этилкарбодиимида.

Соединение названо вручную или с помощью программного обеспечения ChemDraw®, а для коммерчески доступного соединения используется наименование, указанное в каталоге поставщика.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Чтобы более подробно проиллюстрировать настоящее изобретение, представлены следующие варианты реализации, но при этом объем настоящего изобретения ими не ограничивается.

Синтез ключевого промежуточного соединения 1, промежуточного соединения 2 и промежуточного соединения 3:



Стадия 1: Соляную кислоту/диоксан (10 М, 200 мл) по каплям добавляли в раствор (50 мл) этил 1-Вос-пиперидил-3-карбоксилата (50 г, 194,30 ммоль) в ДХМ при 0°C, затем реакционный раствор нагревали до 25°C и перемешивали в течение 2ч. ТСХ показала завершение реакции. Указанную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлорида этилпиперидил-3-карбоксилата, который представлял собой желтое твердое вещество (42,63 г, неочищенный продукт). Указанный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без

дополнительной очистки. Значение  $C_8H_{15}NO_2[M+H]^+158$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 158.

Стадия 2: гидрохлорид этилпиперидил-3-карбоксилата (40,00 г, 206,54 ммоль) растворяли в смешанном растворителе ледяной уксусной кислоты (400 мл) и воды (200 мл), и водный раствор (200 мл) нитрита натрия (28,50 г, 413,08 ммоль) по каплям добавляли (30 мин) при 0°C. После добавления по каплям водного раствора указанную смесь перемешивали и подвергали взаимодействию в течение 1 ч при 0°C. После чего, реакционный раствор нагревали до 25°C и затем снова перемешивали в течение 1 ч. ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 5:1) показала, что исходные вещества полностью прореагировали. Реагенты гасили водой и затем экстрагировали с использованием этилацетата (100 мл×2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (100 мл×3) и насыщенным соевым раствором (100 мл×2), соответственно, сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остатки очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 5:1) с получением этилового эфира 1-нитрозопиперидил-3-карбоновой кислоты, которая представляла собой бесцветное маслянистое вещество (31,00 г, выход составил 80,60%). Значение  $C_8H_{14}N_2O_3[M+H]^+187$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 187.

Стадия 3: Этил-1-нитрозопиперидил-3-карбоксилат (10,00 г, 53,70 ммоль) и цинковую пыль (17,56 г, 268,50 ммоль) растворяли в метаноле (80 мл) и охлаждали до  $-5^{\circ}\text{C}$ , и затем ледяную уксусную кислоту (80 мл) добавляли по каплям. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при  $0^{\circ}\text{C}$ , затем нагревали до  $25^{\circ}\text{C}$  и перемешивали со взаимодействием в течение 2 ч. ТСХ показала завершение реакции. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остатки доводили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия до  $\text{pH}=7-8$  и водную фазу  $\text{мл}\times$  экстрагировали смесью дихлорметан/метанол (5:1) ( $100 \text{ мл}\times 3$ ). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия ( $50 \text{ мл}\times 3$ ), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этилового эфира 1-аминопиперидил-3-карбоновой кислоты, которая представляла собой светло-коричневое маслянистое вещество (6,50 г, неочищенный продукт). Указанный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Значение  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+173$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 173.

Стадия 4: Этил-1-аминопиперидил-3-карбоксилат (6,50 г, 37,74 ммоль) и 4-хлор-7-тозил-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (12,78 г, 41,51 ммоль) растворяли в ДХМ (60 мл). Триэтиламин (11,46 г, 113,22 ммоль) добавляли в указанный выше раствор при  $25^{\circ}\text{C}$ . Смешанный раствор перемешивали с

обеспечением взаимодействия в течение 10 ч при 25°C. ТСХ показала завершение реакции. Указанную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остатки выливали в воду (100 мл) и водную фазу экстрагировали с использованием этилацетата (100 мл×2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (50 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остатки очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан: этилацетат = 1:0 до 2:1) с получением этилового эфира 1-((7-тозил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)пиперидил-3- карбоновой кислоты, которая представляла собой белое вспененное твердое вещество (5,60 г, где выход составил 33,47%). Остатки очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметандихлорметан: этилацетат = 1:0 до 2:1) с получением этилового эфира 1-((7-р-тозил-7Н-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)амино) пиперидил-3-карбоновой кислоты, которая представляла собой белое вспененное твердое вещество (5,60 г, выход составил 33,47%). Значение  $C_{21}H_{25}N_5O_4S[M+H]^+$ 444 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 444.

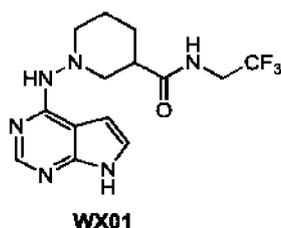
Стадия 5: Этил-1-[[7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]пиперидил-3- карбоксилат (2,00 г, 4,51 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл), и NaH (60%, 270,80 мг, 6,77 ммоль) добавляли партиями при 0°C, затем указанную смесь нагревали до 28°C и

перемешивали в течение 30 мин. После чего, реакционную систему охлаждали до 0°C, и по каплям добавляли метилйодид (960,22 мг, 6,77 ммоль); затем реакционную систему нагревали до 28°C и перемешивали со взаимодействием в течение 2 ч при той же температуре. ЖХМС и ТСХ показали, что реакция была завершена. Реакционный раствор гасили водой (5 мл) и водную фазу экстрагировали с использованием этилацетата (20 мл×3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (15 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остатки очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат =5:1, 3:1) с получением этил-1-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]пиперидил-3-карбоксилата, который представлял собой белое вспененное твердое вещество (900,00 мг, где выход составил 41,43%). Значение  $C_{22}H_{27}N_5O_4S[M+H]^+$  458, рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 458.

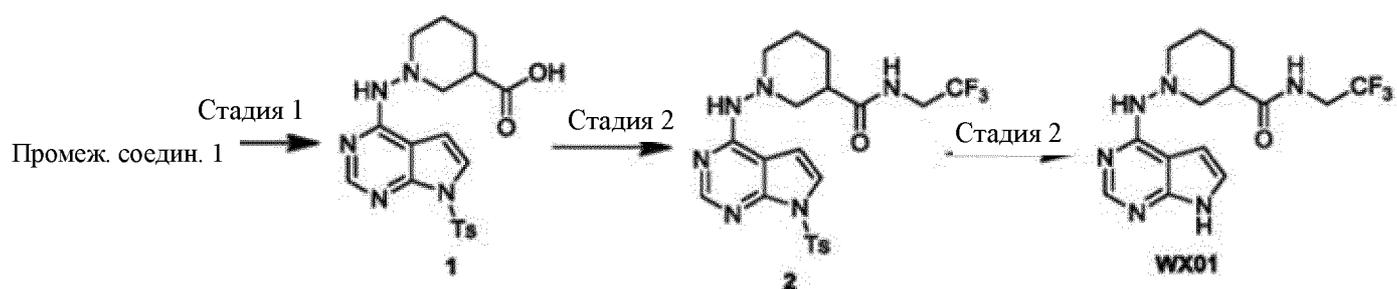
Стадия 6: Этил-1-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]пиперидил-3-карбоксилат (900,00 мг, 1,97 ммоль) растворяли в смешанном растворителе метанола (8 мл), ТГФ (8 мл) и воды (4 мл) и добавляли гидроксид натрия (315,20 мг, 7,88 ммоль), затем указанную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 1 ч. ТСХ показала завершение реакции. Растворитель концентрировали досуха при пониженном давлении и остатки доводили с помощью 2 М соляной кислоты (4 мл) до pH=3-4.

Водную фазу подвергали концентрированию под вакуумом с получением 1-[метил(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]пиперидил-3-карбоновой кислоты, которая представляла собой белое твердое вещество (650,00 мг, неочищенный продукт). Указанный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Значение  $C_{13}H_{17}N_5O_2[M+H]^+276$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 276.

### Вариант реализации 1



1-((7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(2,2,2-трифторэтил)пиперидил-3-формаид



Стадия 1: Промежуточное соединение 1 (270,00 мг, 608,77 мкмоль) растворяли в смешанном растворителе тетрагидрофурана (5 мл) и воды (3 мл), моногидрат гидроксида лития (51,09 мг, 1,22 ммоль) добавляли партиями при 25°C и перемешивали с обеспечением взаимодействия в

течение 5 ч при 25°C. ЖХМС и ТСХ показали, что реакция была завершена. Реакционный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении и водную фазу доводили с помощью 2 М HCl (3 мл) до pH=2-3 и экстрагировали этилацетатом (10 мл×2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-((7-тозил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)пиперидил-3-карбоновой кислоты, которая представляла собой желтое маслянистое вещество (200,00 мг, неочищенный продукт). Значение  $C_{19}H_{21}N_5O_4S[M+H]^+$  416 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 416.

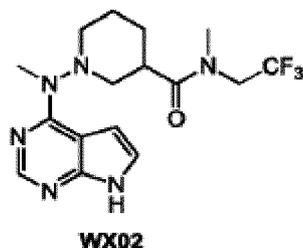
Стадия 2: 1-((7-тозил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)пиперидил-3- карбоновую кислоту (200,00 мг, 481,38 мкмоль) растворяли в ДМФА (10 мл) и затем HOBt (130,09 мг, 962,76 мкмоль), EDCI (184,56 мг, 962,76 мкмоль), триэтиламин (292,27 мг, 2,89 ммоль) и 2,2,2-трифторэтиламин (95,36 мг, 962,76 мкмоль) добавляли при 0°C. Указанную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 10 ч. ЖХМС показала завершение реакции. Реакционный раствор выливали в воду (30 мл) и водную фазу экстрагировали с использованием этилацетата (15 мл×2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (10 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остатки очищали с помощью преп-ТСХ

(этилацетат: петролейный эфир = 1:10) с получением 1-((7-тозил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(2,2,2-трифторэтил)пиперидил-3-формамида, который представлял собой желтое маслянистое вещество (40,00 мг, выход составил 16,74%). Значение  $C_{21}H_{23}F_3N_6O_3S[M+H]^+$  497 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 497.

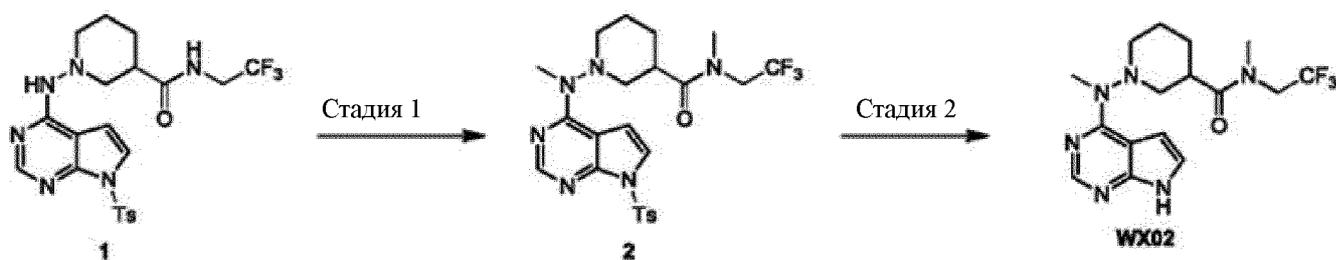
Стадия 3: 1-((7-тозил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(2,2,2-трифторэтил)пиперидил-3-формамид (40,00 мг, 80,56 мкмоль) растворяли в MeOH (3 мл) и воде (3 мл), карбонат калия (22,27 мг, 161,12 мкмоль) добавляли при 25°C и затем реакционный раствор нагревали до 70°C и перемешивали в течение 2 ч. ЖХМС показала завершение реакции. Смесь охлаждали до 25°C и концентрировали досуха при пониженном давлении. Водную фазу экстрагировали с использованием этилацетата (10 мл×2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остатки очищали с помощью преп-ТСХ (дихлорметан: метанол = 10:1) с получением **WX01**: 1-((7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(2,2,2-трифторэтил) пиперидил-3-формамида (7,00 мг, выход составил 25,38%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD- $d_4$ )  $\delta$ = 8,11 (br. s., 1H), 6,51-7,23 (m, 2H), 3,96 (br. s, 2H), 2,53-3,26 (m, 5H), 1,38-2,05 (m, 4H), 6,74 (s, 1H), 4,64-4,72 (m, 1H), 4,44-4,59 (m, 2H), 3,77-3,84 (m, 1H), 3,66 (dd,  $J=5,02, 13,30$  Гц, 1H), 3,18-3,28 (m, 3H), 1,25 (t,  $J=7,40$  Гц, 3H). Значение

$C_{14}H_{17}F_3N_6O[M+H]^+343$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 343.

### Вариант реализации 2



N-метил-1-(метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-(2,2,2-трифторэтил)пиперидил-3-формаид

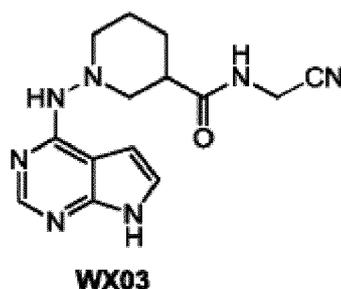


Стадия 1: 1-((7-тозил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(2,2,2-трифторэтил)пиперидил-3-формаид (60,00 мг, 120,84 мкмоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и NaN (60%, 5,30 мг, 132,50 мкмоль) добавляли партиями при 0°C; затем указанную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, по каплям добавляли метилиодид (1,05 г, 7,40 ммоль). Реакционный раствор нагревали до 20°C и перемешивали в течение 2 ч. ТСХ показала завершение реакции. Указанную смесь охлаждали до 0°C, добавляли воду (10 мл) и перемешивали в течение 20 мин, затем водную фазу экстрагировали с использованием этилацетата (10 мл×2). Объединенные органические фазы

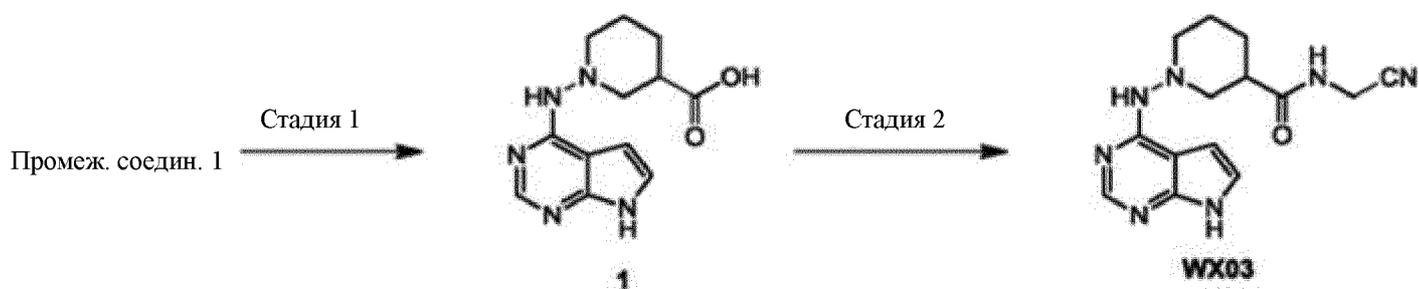
промывали насыщенным солевым раствором (10 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением N-метил-1-[метил-[7-(тозил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино ]-N-(2,2,2-трифторэтил)пиперидил-3-формамида, который представлял собой желтое маслянистое вещество (50,00 мг, неочищенный продукт). Значение  $C_{23}H_{27}F_3N_6O_3S[M+H]^+$  525 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 525.

Стадия 2: N-метил-1-[метил-[7-(тозил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-N-(2,2,2-трифторэтил)пиперидил-3-формамид (50,00 мг, 95,32 мкмоль) растворяли в смешанном растворителе метанола (3 мл) и воды (3 мл), добавляли карбонат калия (39,52 мг, 285,96 мкмоль) и затем указанную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 5 ч. ЖХМС показала завершение реакции. Указанную смесь охлаждали до 25°C и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остатки очищали с помощью преп-ВЭЖХ с получением **WX02**: N-метил-1-(метил(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-(2,2,2 -трифторэтил)пиперидил-3-формамида (11,00 мг, выход составил 31,16%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD- $d_4$ )  $\delta$ = 8,11 (br. s., 1H), 7,04-7,11 (m, 2H), 3,94-4,39 (m, 2H), 3,22 (s, 6H), 2,84-3,13 (m, 5H), 1,93 (br. s., 3H), 1,38-1,58 (m, 1H). Значение  $C_{16}H_{21}F_3N_6O[M+H]^+$  371 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 371.

### Вариант реализации 3



1-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(цианометил)пиперидил-3-форма́мид

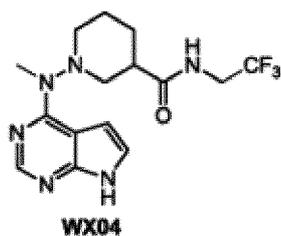


Стадия 1: Промежуточное соединение 1 (1,32 г, 2,98 ммоль) растворяли в смешанном растворителе тетрагидрофурана (10 мл) и воды (10 мл) добавляли и гидроксид натрия (238,40 мг, 5,96 ммоль). Реакционный раствор нагревали до 70°C и перемешивали в течение 10 ч. ЖХМС показала завершение реакции. Указанную смесь охлаждали до 20°C и растворитель концентрировали досуха при пониженном давлении. Остатки нейтрализовали с помощью 2 М HCl до значения pH, составляющего 2-3, и затем концентрировали при пониженном давлении с получением 1-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)пиперидил-3-карбоновой кислоты, которая представляла собой серое маслянистое вещество (2,00 г, неочищенный продукт). Указанный продукт непосредственно

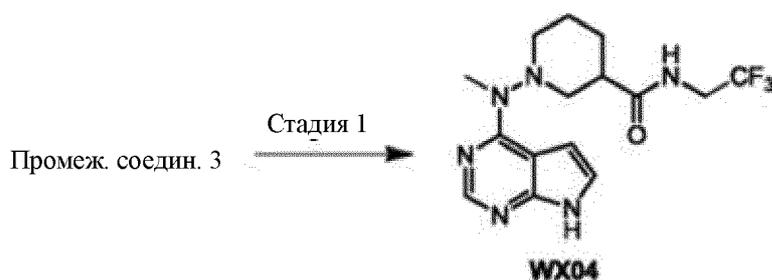
использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Значение  $C_{12}H_{15}N_5O_2[M+H]^+262$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 262.

Стадия 2: 1-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил-амино)пиперидил-3-карбоновую кислоту (520,00 мг, 1,99 ммоль) растворяли в ДМФА (15 мл), и HOBT (537,78 мг, 3,98 ммоль), EDCI (762,97 мг, 3,98 ммоль), гидрохлорид 2-глициннитрила (220,98 мг, 2,39 ммоль) и триэтиламин (1,01 г, 9,95 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционный раствор перемешивали в течение 10 ч при 25°C. ЖХМС показала завершение реакции. Остатки выливали в воду (20 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном и метанолом (10: 1, 15 мл×3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (20 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остатки очищали с помощью преп-ВЭЖХ ( $NH_3 \cdot H_2O$ ) с получением **WX03**: N-(цианометил)-1-(7H- пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил-амино)пиперидил-3-формамида (56,27 мг, выход составил 9,45%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  = 8,21 (br. s., 1H), 7,16 (br. s., 1H), 6,72 (br. s., 1H), 4,15-4,28 (m, 2H), 2,66-3,26 (m, 5H), 1,84 (d,  $J$  = 6,8 Гц, 4H). Значение  $C_{14}H_{17}N_7O[M+H]^+300$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 300.

#### Вариант реализации 4



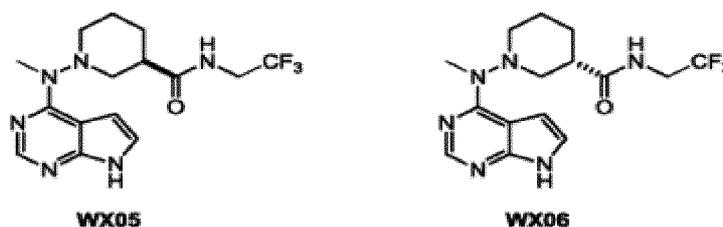
1-(метил(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(2,2,2-трифторэтил)пиперидил-3-формаид



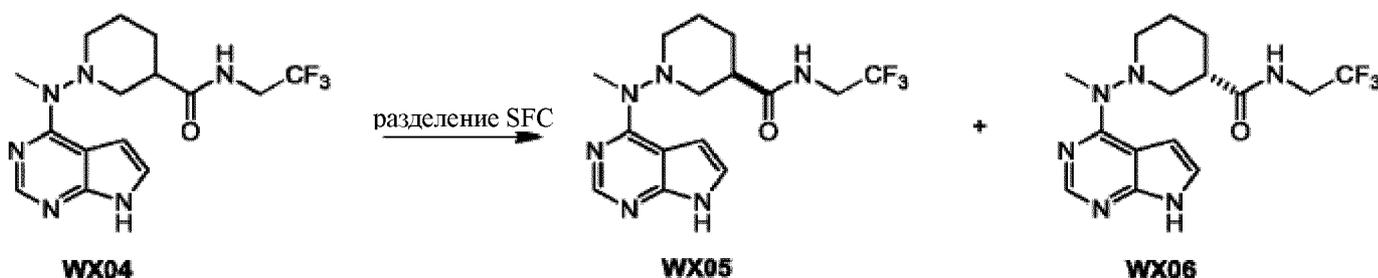
Стадия 1: Промежуточное соединение 3 (650,00 мг, 2,36 ммоль) растворяли в ДМФА (15 мл) и добавляли НОВт (637,77 мг, 4,72 ммоль), EDCI (904,82 мг, 4,72 ммоль), 2,2,2-трифторэтиламин (467,52 мг, 4,72 ммоль) и триэтиламин (1,43 мг, 14,16 ммоль), реакционный раствор перемешивали в течение 10 ч при 25°C. ЖХМС показала завершение реакции. Указанную смесь выливали в воду (50 мл) и водную фазу экстрагировали с использованием этилацетата (20 мл×3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остатки очищали с помощью преп-ВЭЖХ (NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) с получением **WX04**: 1-[метил(7Н)пирроло-[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(2,2,2-трифторэтил)пиперидил-3-формаида (270,00 мг, выход составил

32,11%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD- $d_4$ )  $\delta$ = 8,11 (s, 1H), 7,00-7,10 (m, 2H), 3,75-4,00 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,01 (d,  $J$  = 7,3 Гц, 2H), 2,85-2,96 (m, 3H), 1,85-2,02 (m, 3H), 1,37-1,58 (m, 1H). Значение  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$  357 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 357.

### Вариант реализации 5



(R и S) 1-(метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(2,2,2-трифторэтил)пиперидил-3-формаид



1-[метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(2,2,2-трифторэтил)пиперидил-3-формаид (140,00 мг, 392,87 мкмоль) разделяли с помощью хиральной колонки с получением **WX05**: (R или S)-1-[метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(2,2,2-трифторэтил)пиперидил-3-формаида (68,00 мг, выход составил 48,57% и **WX06**: (S или R)-1-

[метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(2,2,2-трифторэтил)пиперидил-3-формамида (53,00 мг, выход составил 37,86%).

условия разделения SFC:

колонка: хиральная колонка AS-H

подвижная фаза: А: сверхкритический CO<sub>2</sub>, В: 20% EtOH (0,1% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O),

А:В = 50:50

скорость потока: 60 мл/мин

температура колонки: 38°C

длина волны: 220 нм

давление струи: 100 Бар

температура сопла: 60°C

температура испарения: 20°C

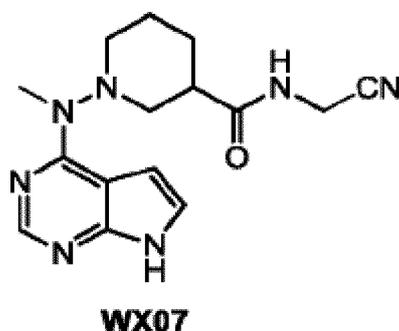
температура кондиционирования: 25°C

**WX05:** (R или S)-1-[метил(7H пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(2,2,2-трифторэтил)пиперидил-3-формамид, время удерживания: 3,268 мин.

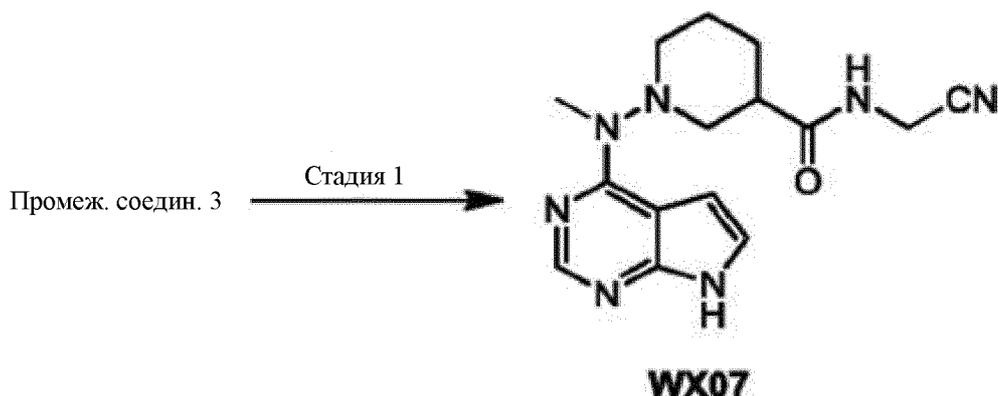
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*<sub>4</sub>) 8,11 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 3,76-3,98 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,83-3,07 (m, 5H), 1,84-2,02 (m, 3H), 1,39-1,55 (m, 1H). Значение C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O[M+H]<sup>+</sup>357, вычисленное с использованием MS ESI, составило 357.

**WX06:** (S или R)-1-[метил(7Н пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(2,2,2-трифторэтил)пиперидил-3-формаид, время удерживания :3,991 мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD- $d_4$ )  $\delta$ = 8,11 (s, 1H), 7,06 (br. s., 2H), 3,75-3,99 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,82-3,07 (m, 5H), 1,82-2,04 (m, 3H), 1,47 (d,  $J$ = 12,0 Гц, 1H). Значение  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 357 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 357.

### Вариант реализации 6



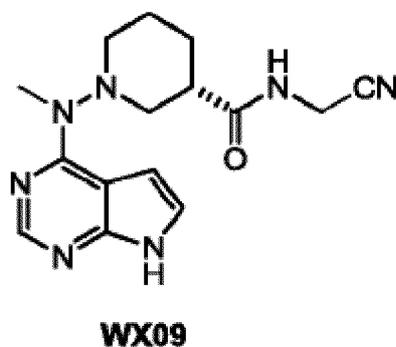
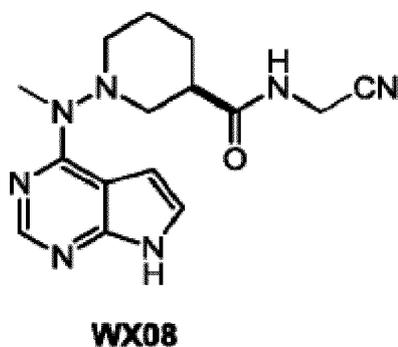
(N-(цианометил)-1-(метил(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино) пиперидил-3-формаид



Стадия 1: Промежуточное соединение 3 (550,00 мг, 2,00 ммоль) растворили в ДМФА (15 мл) и добавляли НОВt (540,48 мг, 4,00 ммоль), EDCI (766,80 мг, 4,0 ммоль), гидрохлорид 2-глициннитрила (370,12 мг, 4,0 ммоль) и

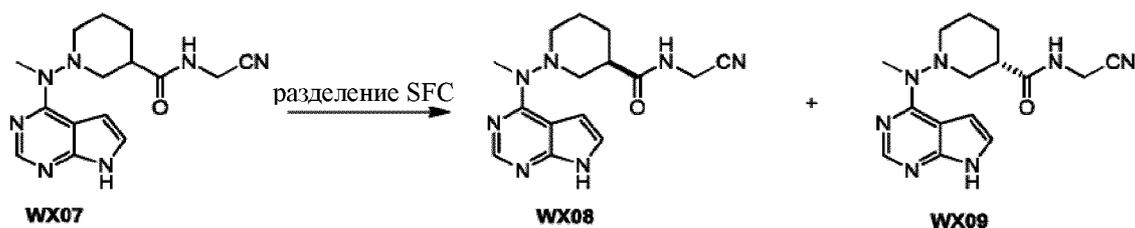
триэтиламин (1,21 мг, 12,0 ммоль). Указанную смесь перемешивали с обеспечением взаимодействия в течение 10 ч при 25°C. ЖХМС показала завершение реакции. Указанную смесь выливали в воду (50 мл), водную фазу экстрагировали с использованием этилацетата (15 мл×4), объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (20 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия и фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остатки очищали с помощью ВЭЖХ препаративного типа (NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O) с получением **WX07**: N-(цианометил)-1-[метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]пиперидил-3-формамида (170,00 мг, выход составил 26,74%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ= 8,43 (br. s., 1H), 8,31 (br. s., 1H), 7,18 (br. s., 1H), 6,87-7,07 (m, 1H), 6,59 (br. s., 1H), 4,11-4,40 (m, 3H), 3,32-3,47 (m, 1H), 3,39 (br. s., 3H), 3,22 (br. s., 1H), 2,74-3,14 (m, 7H), 1,95 (d, J= 15,9 Гц, 2H), 1,74 (d, J= 12,5 Гц, 1H), 1,55 (d, J = 12,7 Гц, 1H). Значение C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O[M+H]<sup>+</sup>314 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 314.

#### Вариант реализации 7



(R и S) N-(цианометил)-1-(метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-

ил)амино) пиперидил-3-формаид



N-(цианометил-1-[метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино] пиперидил)-3-формаид (170,00 мг, 542,51 мкмоль) разделяли с помощью колонки для хирального разделения с получением **WX08**: (R или S)-N-(цианометил)-1-[метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино] пиперидил)-3-формаида (68,00 мг, выход составил 40,00%) и **WX09**: (S или R)-N-(цианометил)-1-[метил(7H пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]пиперидил)-3-формаида (64,00 мг, выход составил 37,65%).

условия разделения SFC:

разделительная колонка: AS-H

подвижная фаза: А: сверхкритический CO<sub>2</sub>, В:30% MeOH (0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O),  
А:В = 50:50

скорость потока: 50 мл/мин

температура колонки: 38°C

длина волны: 220 нм

давление струи: 100 Бар

температура сопла: 60°C

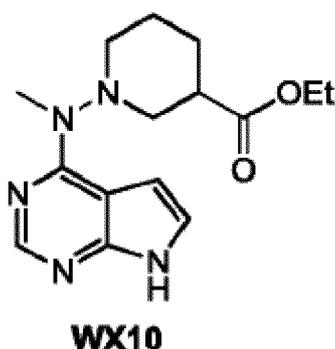
температура испарения: 20°C

температура кондиционирования: 25°C

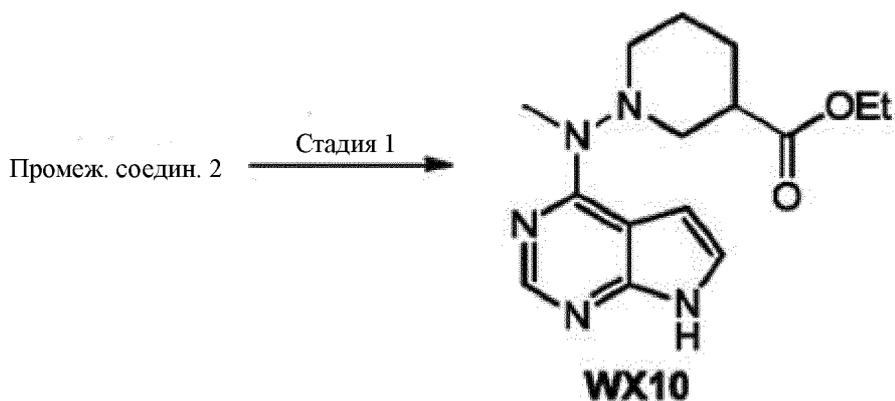
**WX08:** (R или S)-N-(цианометил-1-[метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]пиперидил)-3-формаид, время удерживания: 5,659 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ= 8,11 (s, 1H), 6,97-7,13 (m, 2H), 4,12 (d, *J* = 5,0 Гц, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,79-3,07 (m, 5H), 1,80-2,03 (m, 3H), 1,38-1,55 (m, 1H). Значение C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O[M+H]<sup>+</sup>314 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 314.

**WX09:** (S или R)-N-(цианометил-1-[метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]пиперидил)-3-формаид, время удерживания: 6,872 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ= 8,11 (s, 1H), 6,96-7,12 (m, 2H), 4,03-4,20 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,76-3,09 (m, 5H), 1,84-2,01 (m, 3H), 1,39-1,56 (m, 1H). Значение C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O[M+H]<sup>+</sup>314 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 314.

#### Вариант реализации 8



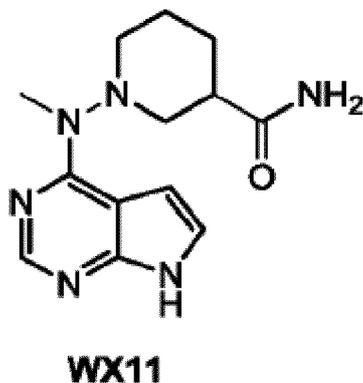
Этил-1-(метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)пиперидил-3-карбоксилат



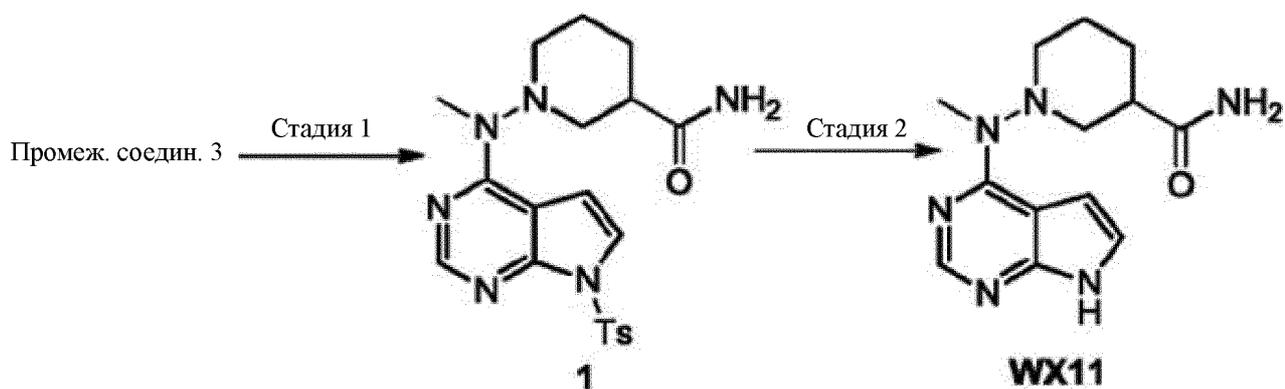
Стадия 1: Карбонат калия (90,62 мг, 655,68 мкмоль) добавляли в этанольный раствор (10,00 мл) промежуточного соединения 2 (100,00 мг, 218,56 мкмоль) при 25°C в защитной атмосфере азота. Указанную смесь перемешивали в течение 16 ч при 25°C. ТСХ показала завершение реакции. Указанную смесь концентрировали при пониженном давлении при 40°C. Остатки разбавляли водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали с использованием этилацетата (50 мл×2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным солевым раствором (20 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия и фильтровали, и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остатки очищали с использованием ВЭЖХ препаративного типа (щелочной метод) с получением **WX10**: Этил-1-[метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]пиперидил-3-карбоксилата (30,00 мг, 98,89 мкмоль, выход составил 45,25%, и чистота составила 100%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ= 8,13 (s, 1H), 7,06 (d, *J*=16,8 Гц, 2H), 4,14 (q, *J* =6,9 Гц, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,15 (d, *J* =6,8 Гц, 1H), 2,94 (br. s., 4H), 2,12 (d, *J* =13,3 Гц, 1H), 1,92 (br. s., 2H), 1,41 (br. s., 1H), 1,26 (t, *J* =6,9 Гц, 3H), 1,00 (br. s., 1H). Значение C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>304 рассчитывали с использованием MS ESI и оно

составило 304.

### Вариант реализации 9



1-[метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино]пиперидил)-3-формаид



Стадия 1: Этил-1-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]пиперидил-3-карбоксилат (470,00 мг, 1,09 ммоль) и триэтиламин (166,10 мг, 1,64 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (20,00 мл). Изопропилхлорформиат (134,11 мг, 1,09 ммоль, 1,00 экв) добавляли по каплям в указанную выше систему растворителей при 0°C. Указанную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 1:1) показала завершение реакции. Указанную смесь непосредственно использовали в следующей реакции. Указанную выше смесь охлаждали до 0°C снова и добавляли водный раствор аммиака (383,56

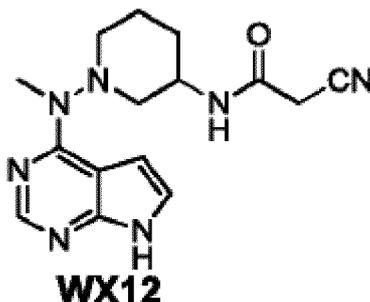
мг, 10,94 ммоль). Наконец полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 25°C. Указанную смесь разбавляли водой (10 мл). Водную фазу экстрагировали с использованием этилацетата (50 мл×3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным солевым раствором (20 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия и фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением 1-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]пиперидил)-3- формамида (470,00 мг, неочищенный продукт), который представлял собой желтое твердое вещество, и непосредственно использовали на следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 2: 1-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]пиперидил)-3- формамид (70,00 мг, 163,36 мкмоль) растворяли в смешанном растворителе тетрагидрофурана (5,00 мл) и метанола (5,00 мл) и добавляли водный раствор (2,50 мл) гидроксида натрия (13,07 мг, 326,72 мкмоль). Указанную смесь перемешивали со взаимодействием в течение 2 ч при 100°C. ТСХ показала завершение реакции. Указанную смесь охлаждали до 25°C и растворитель концентрировали при пониженном давлении при 40°C. Остатки доводили с помощью разбавленной соляной кислоты до pH=8-9. Остатки очищали с использованием ВЭЖХ препаративного типа (щелочной метод) с получением **WX11**: 1-[метил(7*H*-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]пиперидил)-3- формамида (30,00 мг, выход составил 66,94%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ= 8,12 (s, 1H), 7,07 (s,

2H), 3,23 (s, 3H), 3,10 - 2,81 (m, 5H), 2,03 - 1,87 (m, 3H), 1,54 - 1,41 (m, 1H).

Значение  $C_{13}H_{18}N_6O[M+H]^+275$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 275.

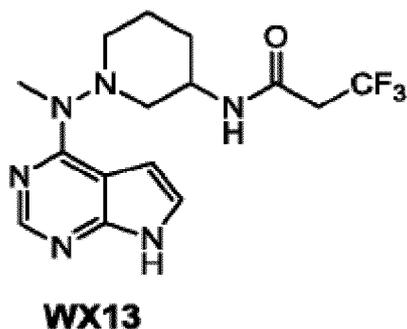
#### Вариант реализации 10



2-циано-N-(1-(метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)пиперидил-3-ацетамид

**WX12** получали с использованием способа получения, аналогичного Варианту реализации 6, и неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ препаративного типа с получением **WX12**: 2-циано-N-(1-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)пиперидил-3-ацетамида  $^1H$  ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$ = 8,13 (s, 1H), 7,09 (br. s., 1H), 7,05 (d,  $J=3,5$  Гц, 1H), 4,24 - 4,08 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,15 (d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 3,06 - 2,83 (m, 2H), 2,68 (t,  $J=10,0$  Гц, 1H), 2,05 (d,  $J=11,5$  Гц, 1H), 1,99 - 1,85 (m, 2H), 1,32 - 1,18 (m, 1H). Значение  $C_{15}H_{19}N_7O[M+H]^+314$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 314.

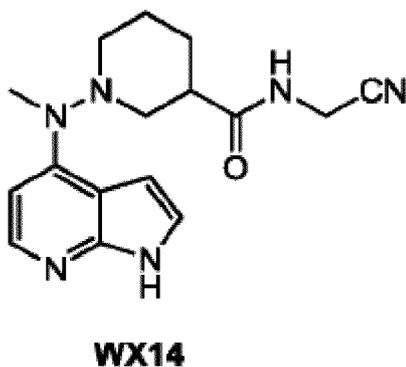
#### Вариант реализации 11



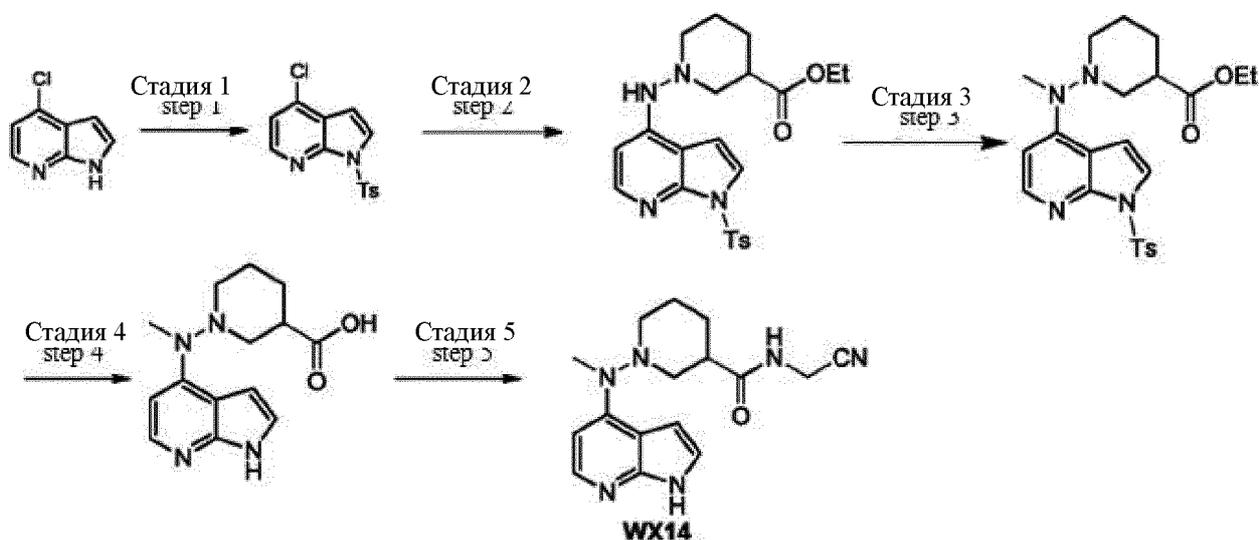
3,3,3-трифторэтил-N-(1-(метил(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино) пиперидил-3-)пропилкарбоксамид

**WX13** получали с использованием способа получения, аналогичного Варианту реализации 6, и неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ препаративного типа с получением **WX13**: 3,3,3-трифторэтил-N-(1-(метил(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино) пиперидил-3-)пропилкарбоксамид.  $^1\text{H MR}$  (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  = 8,13 (s, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 2H), 4,21 (t,  $J$  = 11,2 Гц, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,15 (d,  $J$  = 10,5 Гц, 1H), 2,97 - 2,83 (m, 2H), 2,67 (t,  $J$  = 9,9 Гц, 1H), 2,04 (d,  $J$  = 11,8 Гц, 1H), 1,98 - 1,84 (m, 2H), 1,32 - 1,19 (m, 1H). Значение  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$  357 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 357.

Вариант реализации 12



N-(цианометил)-1-(метил(1H-пиррол[2,3-b]пиридил-4-)амино)пиперидил-3-формамид



Стадия 1: 4-хлор-1H-пиррол[2,3-b]пиридин (20,00 г, 131,08 ммоль) растворяли в дихлорметане (400 мл) и добавляли Et<sub>3</sub>N (39,79 г, 393,24 ммоль); позднее добавляли DMAP (1,60 г, 13,11 ммоль) и охлаждали до 0°C, п-толуолсульфонилхлорид (27,49 г, 144,19 ммоль) добавляли партиями и непрерывно перемешивали в течение 4 ч при указанной температуре, затем нагревали до 25°C и перемешивали в течение 12 ч. ЖХ-МС показала, что исходные вещества полностью прореагировали и целевой продукт был обнаружен. Воду (100 мл) добавляли для гашения, водную фазу экстрагировали дихлорметаном (100 мл×3), органические слои объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого твердого вещества, и неочищенный продукт перекристаллизовывали (этилацетат: петролейный эфир = 10 мл:200 мл) с

получением неочищенного продукта 4-хлор-1-(тозил)пиррол[2,3-b]пиридина (18,90 г). Указанный продукт непосредственно использовали на следующей реакции без дополнительной очистки. Значение  $C_{14}H_{11}ClN_2O_2S_5[M+H]^+$  307,0 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 306,9.

Стадия 2: 4-хлор-1-(тозил)пиррол[2,3-b]пиридил (5,9 г, 19,2 ммоль), и 1-аминопиперидил-3-этилформиат (3,00 г, 17,42) (со ссылкой на способ для ключевого промежуточного соединения) растворяли в безводном толуоле (40 мл) и добавляли  $Cs_2CO_3$  (11,35 г, 34,84 ммоль), три раза замещали  $N_2$ , затем добавляли  $Pd_2(dba)_3$  (1,60 г, 1,74 ммоль) и Xantphos (2,02 г, 3,48 ммоль), три раза замещали  $N_2$ . Указанную смесь подвергали взаимодействию с обратным холодильником в течение 3 ч при  $120^\circ C$ , и ЖХ-МС показала образование продукта. Время реакции было продлено, исходные вещества больше не расходовались, и в то же время образовывались побочные продукты с большой молекулярной массой. Указанную смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали и фильтрат концентрировали, разделяли с помощью колонки (петролейный эфир: этилацетат = 5:1) с получением светло-красного 1-[[1-(толилсульфонил)пиррол[2,3-b]пиридин-4-]амино]пиперидил-3-этилформиата (800,00 мг, выход составил 10,38%). Значение  $C_{22}H_{26}N_4O_4S[M+H]^+$  443,1 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 443,1.

Стадия 3: 1-[[1-(толилсульфонил)пиррол[2,3-b]пиридил-

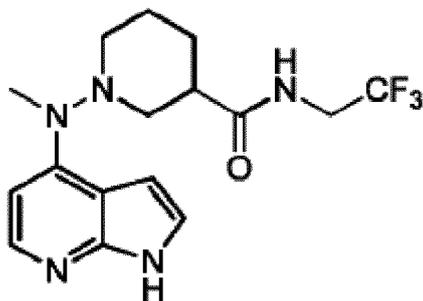
4-]амино]пиперидил-3- этилформиат (543,00 мг, 1,23 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), и NaH (54,00 мг, 1,35ммоль) добавляли партиями при 0°C, и перемешивали в течение 0,5 ч при 25°C. Затем указанную смесь снова охлаждали до 0°C, добавляли CH<sub>3</sub>I (174,17 мг, 1,23 ммоль, 1,00 экв), и затем перемешивали со взаимодействием в течение 1 ч при 25°C. ЖХ-МС показала, что исходные вещества больше не реагировали, затем добавляли воду (10 мл) для гашения и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл×2), сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем фильтровали, концентрировали и разделяли с помощью колонки с силикагелем (100-200 меш силикагель, петролейный эфир: этилацетат = 5:1 - 3:1) с получением желтого маслянистого 1-[метил-[1-(тозил)пиррол[2,3-b] пиридин-4-ил-]амино]пиперидил-3-этилформиата (204,00 мг, выход составил 35,60%). Значение C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup>457,1 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 457,1.

Стадия 4: 1-[метил-[1-(тозил)пиррол[2,3-b]пиридил-4-]амино]пиперидил-3-этилформиат (204,00 мг, 446,82 мкмоль) растворяли в смешанном растворителе H<sub>2</sub>O(4 мл) и CH<sub>3</sub>OH (4 мл) и добавляли NaOH (71,5 мг, 1797,28 мкмоль) и перемешивали с обеспечением взаимодействия в течение 13 ч при 80°C. ЖХ-МС показала, что исходные вещества полностью прореагировали, затем растворитель удаляли с помощью перегонки при пониженном давлении, и HCl (2 M) добавляли для доведения pH до нейтрального, и затем

светло-коричневый неочищенный продукт (122 мг) 1-[метил-[1-(тозил)пиррол[2,3-b]пиридил-4-]амино]пиперидил-3-формиат получали после концентрирования при пониженном давлении. Указанный продукт непосредственно использовали на следующей реакции без дополнительной очистки. Значение  $C_{14}H_{18}N_4O_2[M+H]^+$  274,9 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 274,9.

Стадия 5: 1-[метил-[1-(тозил)пиррол[2,3-b]пиридил-4-]амино]пиперидил-3-формиат (61,00 мг, 222,37 мкмоль) растворяли в ДМФА (4 мл) и добавляли HOBT (72,12 мг, 533,68 мкмоль) и EDCI (102,2 мг, 533,68 мкмоль) и перемешивали со взаимодействием в течение 30 мин при 25°C, затем добавляли 2-глициннитрилгидрохлорид (24,69 мг, 266,84) и Et<sub>3</sub>N (90,01 мг, 889,47 мкмоль) и непрерывно перемешивали с обеспечением взаимодействия в течение 18 ч при 25°C. ЖХ-МС показала, что исходные вещества полностью прореагировали, и была обнаружена целевая молекулярная масса. Проводили разделение ВЭЖХ препаративного типа (щелочной метод) с получением **WX14**: N-(цианометил)-1-(метил(1H-пиррол[2,3-b]пиридил-4-)амино)пиперидил-3-формамида (19,2 мг, выход составил 27,6%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ= 11,27 (br. s., 1H), 8,66 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,85 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7,10 (br. s., 1H), 6,87 (br. s., 1H), 6,23 (d, J=5,3 Гц, 1H), 4,08 (d, J=5,5 Гц, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,91 - 2,62 (m, 6H), 1,79 (br. s., 2H), 1,38 (m, 1H). Значение  $C_{16}H_{20}N_6O[M+H]^+$  313 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 313.

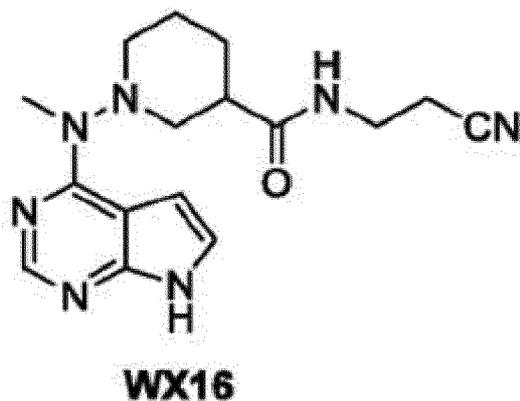
### Вариант реализации 13



N-(2,2,2-трифторэтил)-1-(метил(1H-пиррол[2,3-d]пиридин-4-ил)амино) пиперидил-3-формаид

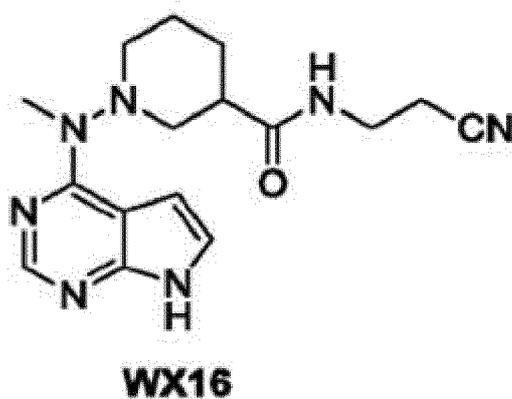
**WX15** получали с использованием способа получения, аналогичного Варианту реализации 12, и неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ препаративного типа с получением **WX15**: N-(2,2,2-трифторэтил)-1-(метил(1H-пиррол[2,3-d]пиридин-4-ил)амино) пиперидил-3-формаид.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ = 11,27 (br. s., 1H), 8,66 (t, J=5,3 Гц, 1H), 7,85 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7,10 (br. s., 1H), 6,87 (br. s., 1H), 6,23 (d, J=5,3 Гц, 1H), 4,08 (d, J=5,5 Гц, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,91 - 2,62 (m, 6H), 1,79 (br. s., 2H), 1,38 (m, 1H). Значение  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+313$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 313.

### Вариант реализации 14



Промеж. соедин. 3

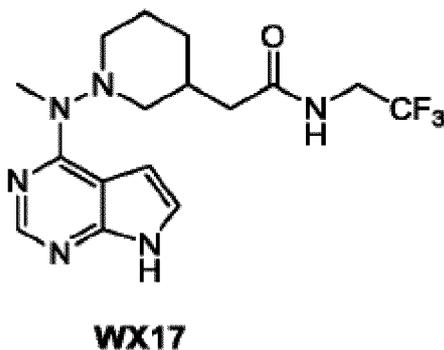
Стадия 1



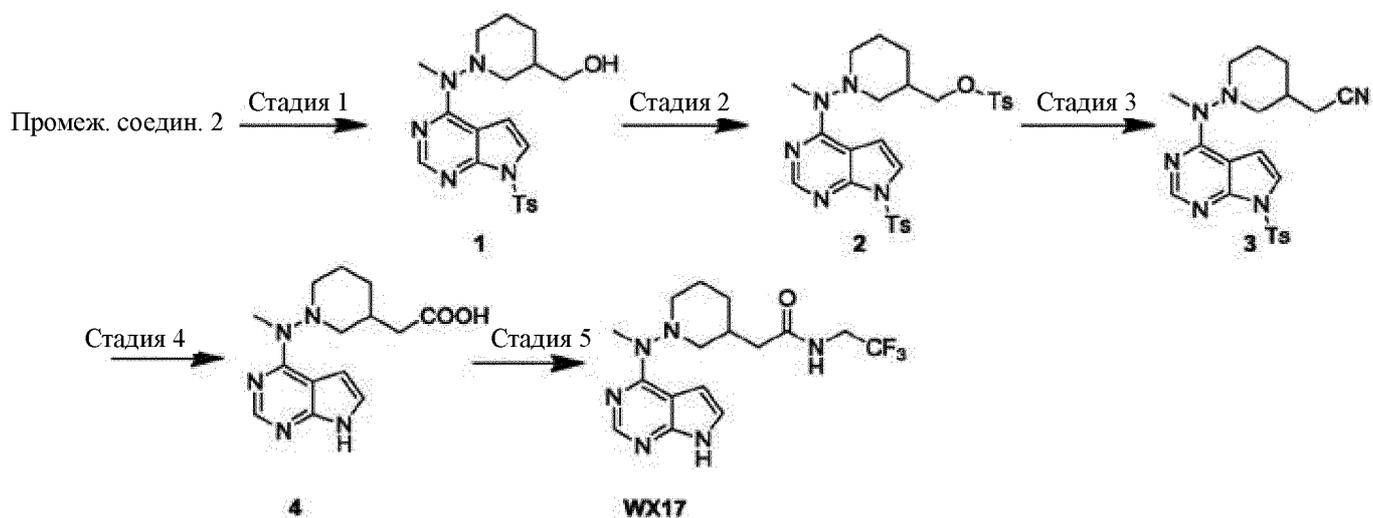
N-(цианоэтил)-1-(метил(1H-пиррол[2,3-d]пиридил-4-)амино)пиперидил-3-формаид

**WX16** получали с использованием способа получения, аналогичного Варианту реализации 12, и неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ препаративного типа с получением **WX16**: N-(цианоэтил)-1-(метил(1H-пиррол[2,3-d]пиридил-4-)амино)пиперидил-3-формаида (32,30 мг, выход составил 35,0%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_4$ )  $\delta$ = 8,12 (s, 1H), 7,12 - 7,02 (m, 2H), 3,42 (t, J =6,4 Гц, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,08-2,99 (m, 2H), 2,98-2,79(m, 3H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,03-1,86(m, 3H), 1,58-1,42(m, 1H), 1,28-1,05(m, 1H). Значение  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$  328,1 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 328,1.

### Вариант реализации 15



N-(2,2,2-трифторэтил)-2-(1-(метил(7-тозил-7Н-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино) пиперидил-3-ацетамид



Стадия 1: Промежуточное соединение 2 (1,65 г, 3,61 ммоль) растворяли в  $C_2H_5OH$  (40 мл) и защищали с помощью  $N_2$ , затем  $NaBH_4$  (546,27 мг, 14,44 ммоль) добавляли при  $0^\circ C$ , и затем перемешивали с обеспечением взаимодействия в течение 16 ч при  $25^\circ C$ . ЖХ-МС показала, что исходные вещества полностью прореагировали, и была обнаружена целевая молекулярная масса. Воду (5 мл) добавляли для гашения, затем указанную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы

объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением желтой вязкой жидкости (1-(метил(7-тозил-7Н-пиррол[2,3-*b*]пиримидин-4-)амино)пиперидин-3-ил) метанола (1,29 г, неочищенный продукт), которую не разделяли и непосредственно использовали на следующей стадии. Значение  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+416$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило *b*416.

Стадия 2: (1-(метил(7-тозил-7Н-пиррол[2,3-*b*]пиримидин-4-)амино)пиперидин-3-ил) метанол (967,50 мг, 2,33 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (706,85 мг, 6,99 ммоль) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30,00 мл), и DMAP (28,45 мг, 232,87 мкмоль, 0,1 экв) и пара-толуолсульфонилхлорид (1,864 г, 9,76 ммоль, 4,2 экв) добавляли в атмосфере  $\text{N}_2$  при  $0^\circ\text{C}$ , затем систему перемешивали с обеспечением взаимодействия в течение 6 ч при  $25^\circ\text{C}$ . ЖХ-МС показала завершение реакции и воду (20 мл) добавляли для гашения. Затем водную фазу экстрагировали с использованием  $\text{AcOEt}$  (10 мл×3) и органические фазы объединяли, последовательно промывали  $\text{HCl}$  (2 М, 10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Разделение с помощью колонки с силикагелем (100-200 меш силикагель, петролейный эфир: этилацетат = 3/1, 1/1) проводили с получением белого п-(1-(метил(7-тозил-7Н-пиррол[2,3-*b*]пиримидин-4-)амино)пиперидин-3-ил)метилбензолсульфоната (993,00 мг, где выход составил 74,73%). Значение  $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2[\text{M}+\text{H}]^+470$

рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 470.

Стадия 3: (1-(метил(7-тозил-7Н-пиррол[2,3-*b*] пиримидин-4-)амино)пиперидин-3-ил)метилбензолсульфонат (943,00 мг, 1,66 ммоль) растворяли в смешанном растворителе ДМФА (30,00 мл) и H<sub>2</sub>O (10,00 мл) и добавляли KCN (440,00 мг, 6,76 ммоль) и перемешивали с обеспечением взаимодействия в течение 6 ч при 80°C. ЖХ-МС показала, что исходные вещества полностью прореагировали и была обнаружена целевая молекулярная масса. AcOEt (5 мл) добавляли для разбавления и указанную смесь перемешивали, затем этилацетат (10 мл×3) использовали для экстракции. Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл×3), сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Разделение с помощью колонки с силикагелем (100-200 меш силикагель, петролейный эфир: этилацетат = 3/1, 1/1) проводили с получением светло-коричневого вязкого вещества 2-(1-(метил(7-тозил-7Н-пирролпиримидин-4-)амино)пиперидин-3-ил) ацетонитрила (665,00 мг, где выход составил 94,37%). Значение C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S[M+H]<sup>+</sup>425 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 425.

Стадия 4: HCl (12,0 мл, 72,18 ммоль, 237,53 экв) добавляли к 2-(1-(метил(7-тозил-7Н-пиррол[2,3-*b*]пиримидин-4-)амино)пиперидин-3-ил)ацетонитрилу (129,00 мг, 303,87 мкмоль) и указанную смесь охлаждали до комнатной температуры после перемешивания с обратным холодильником в течение 15 ч при 100°C, затем добавляли NaOH (24 мг, 600 мкмоль) и указанную смесь

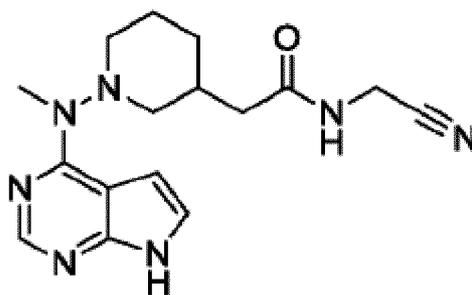
непрерывно перемешивали в течение 4 ч при 100°C. ЖХ-МС показала, что исходные вещества полностью прореагировали и была обнаружена целевая молекулярная масса. Реакционный раствор концентрировали и разделяли с помощью ВЭЖХ препаративного типа (щелочной метод) с получением 2-(1-(метил(7-тозил-7Н-пиррол[2,3-*b*]пиримидин-4-)амино)пиперидил-3-)уксусной кислоты (90,00 мг, выход составил 97,04%). Значение  $C_{14}H_{19}N_5O_2[M+H]^+$  290 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 290.

Стадия 5: 2-(1-(метил(7-тозил-7Н-пиррол[2,3-*b*]пиримидин-4-)амино)пиперидин-3-ил) уксусную кислоту (45,50 мг, 157,26 мкмоль) растворяли в ДМФА (4,00 мл), и добавляли НОВт (85,00 мг, 629,04 мкмоль, 4,00 экв) и EDCI (212,79 мг, 1,11 ммоль, 4,00 экв) и перемешивали со взаимодействием в течение 30 мин при 25°C, затем добавляли 2,2,2-трифторэтиламин (46,73 мг, 471,78 мкмоль, 3,00 экв) и Et<sub>3</sub>N (63,65 мг, 629,04 мкмоль, 4,00 экв) и непрерывно перемешивали с обеспечением взаимодействия в течение 12 ч при указанной температуре. ЖХ-МС показала, что исходные вещества полностью прореагировали и была обнаружена целевая молекулярная масса. Указанную смесь фильтровали и разделяли с помощью ВЭЖХ препаративного типа (щелочной метод) с получением

**WX017:** N-(2,2,2-трифторметил)-2-(1-(метил(7-тозил-7Н-пиррол[2,3-*b*]пиримидин-4-)амино)пиперидин-3-ил)ацетамида (7,40 мг, выход составил 14,37%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-*d*<sub>4</sub>) δ= 8,11 (s, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 2H),

4,65 (br. s., 1H), 4,02 - 3,76 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,01 - 2,80 (m, 3H), 2,62 (t, J=10,5 Гц, 1H), 2,41 (dd, J=3,5, 7,5 Гц, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 2H), 1,99 - 1,77 (m, 3H), 1,12 - 0,93 (m, 1H). Значение  $C_{16}H_{21}F_3N_6O[M+H]^+$  371 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 371.

#### Вариант реализации 16

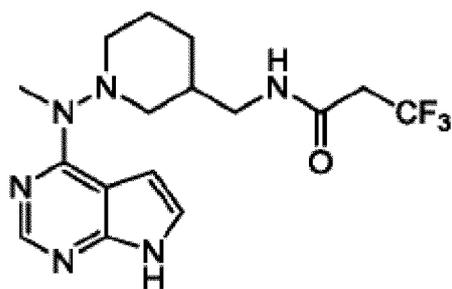


**WX18**

N-(цианометил)-2-(1-(метил(7-тозил-7H-пиррол[2,3-b]пиримидин-4-)амино)пиперидил-3-)ацетамид

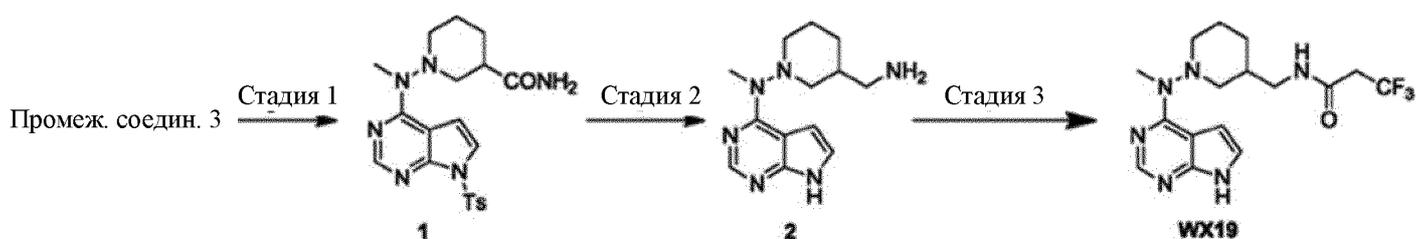
**WX18** получали с использованием способа получения, аналогичного Варианту реализации 15, и неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ препаративного типа с получением WX18 (4,20 мг, выход составил 7,82%).  $^1H$  ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$ = 8,11 (s, 1H), 7,15- 7,03 (m, 2H), 4,14 (d, J=4,0 Гц, 2H), 3,21(s, 3H), 3,01 - 2,79 (m, 3H), 2,68 - 2,53 (m, 1H), 2,48 - 2,53 (m, 2H), 2,34 - 2,28 (m, 1H), 2,22 (d, J=6,0 Гц, 2H), 1,94 - 1,82 (m, 3H). Значение  $C_{16}H_{21}N_7O[M+H]^+$  328 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 328.

#### Вариант реализации 17



**WX19**

3,3,3-трифтор-N-((1-(метил(7H-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-)амино)пиперидил-3-)метил)пропионамид



Стадия 1: Промежуточное соединение 3 (1,15 г, 2,67 ммоль) и изопропилхлорформиат (327,57 мг, 2,67 ммоль, 1,00 экв) растворяли в ТГФ (30 мл), Et<sub>3</sub>N (811,42 мг, 8,02ммоль, 3,00 экв) добавляли по каплям при температуре ниже 10°C, затем указанную смесь перемешивали со взаимодействием в течение 1 ч при 25°C, затем охлаждали до 10°C, добавляли NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O (3,75 г, 26,76 ммоль, 10,01 экв) и затем непрерывно перемешивали с обеспечением взаимодействия в течение 7 ч при 25°C. ЖХ-МС показала, что исходные вещества полностью прореагировали и была обнаружена целевая молекулярная масса. Ледяную воду (10 мл) добавляли и перемешивали в течение 30 мин, и затем этилацетат (20 мл×3)

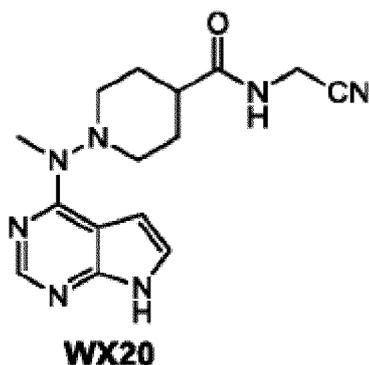
использовали для экстракции; органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали, и разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш силикагель, этилацетат) с получением белого твердого 1-[[1-(толилсульфонил)пиррол[2,3-b]пиридин-4-]амино]пиперидил)-3- формамида (568,00 мг, выход составил 49,65%). Значение  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+429$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 429.

Стадия 2: 1-[[1-(толилсульфонил)пиррол[2,3-b]пиридин-4-]амино]пиперидил)-3- формамид (569,9 мг, 1,33 ммоль) суспендировали в ТГФ (20 мл), добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (807,58 мг, 21,28 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ , затем нагревали и кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч при  $70^\circ\text{C}$ . ЖХ-МС показала завершение реакции. Воду (0,8 мл), раствор  $\text{NaOH}$  (0,8 мл 10%) и воду (2,4 мл) добавляли последовательно при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 15 мин. Указанную смесь фильтровали, концентрировали, разделяли с помощью препаративной ТСХ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH} = 10:1$ ) с получением белого твердого N-(3-аминометил)пиперидил-1-)-N-метил-7H-пиррол[2,3-b]пиримидин-4- амина (147,00 мг, выход составил 42,45%). Значение  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_6[\text{M}+\text{H}]^+261,1$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 261,1.

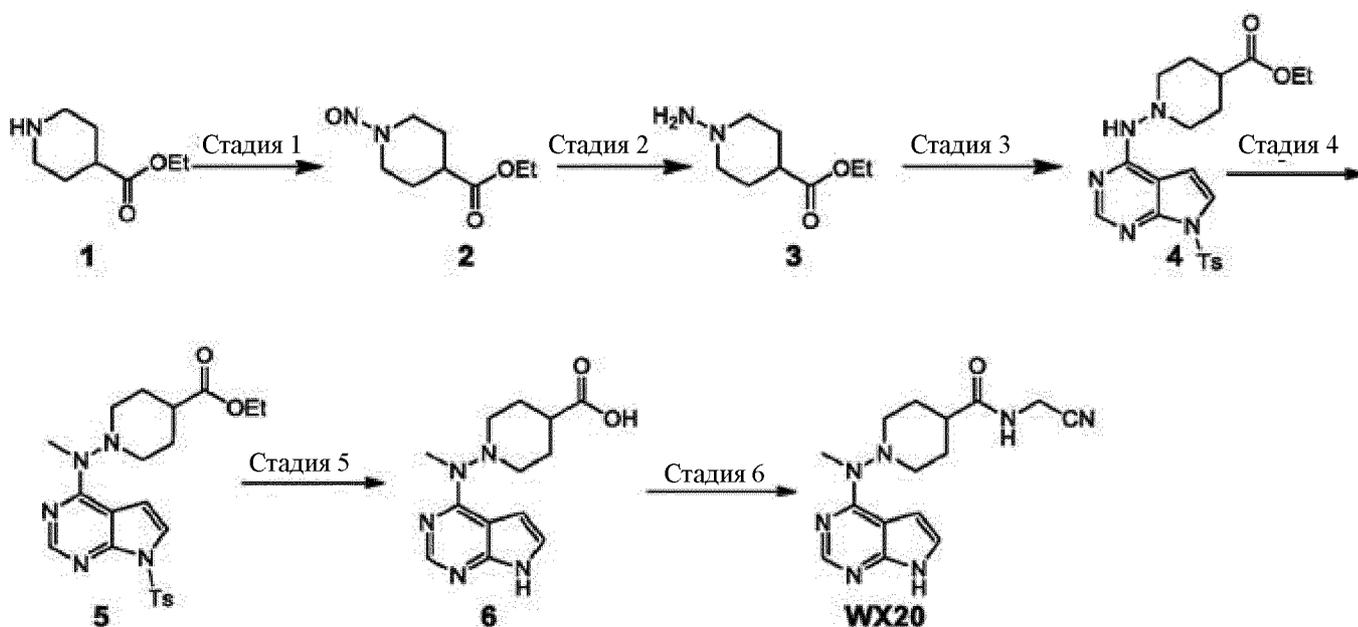
Стадия 3: 3,3,3-трифторпропионат (57,74 мг, 450,94 мкмоль, 2,00 экв) растворяли в ДМФА (4 мл), затем добавляли НОВт (121,86 мг, 901,88 мкмоль,

4,00 экв) и EDCI (172,89 мг, 901,88 мкмоль, 4,00 экв) и перемешивали со взаимодействием в течение 30 мин при 25°C; затем добавляли N-(3-аминометил)пиперидил-1-)-N-метил-7Н-пиррол[2,3-b] пиримидин-4-амин (58,70 мг, 225,47 мкмоль, 1,00 экв) и Et<sub>3</sub>N (182,52 мг, 1,80 ммоль, 8,00 экв). Указанную смесь непрерывно перемешивали с обеспечением взаимодействия в течение 12 ч при 25°C. ЖХ-МС показала завершение реакции. Затем указанную смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и фильтрат разделяли с помощью ВЭЖХ препаративного типа (щелочной метод) с получением **WX19**: 3,3,3-трифтор-N((1-(метил(7Н-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-)амино) пиперидил-3-)метил)пропионамида (7,4 мг, выход составил 8,8%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ= 8,09 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 3,23 - 3,16 (m, 4H), 3,16 - 3,06 (m, 3H), 3,01 - 2,75 (m, 3H), 2,57 (t, J=10,5 Гц, 1H), 2,21 - 2,02 (m, 1H), 1,94 - 1,72 (m, 3H), 1,47 - 1,12 (m, 1H), 1,09 - 0,84 (m, 1H). Значение C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O[M+H]<sup>+</sup>371 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 371.

#### Вариант реализации 18



*N*-(цианометил)-1-(метил(7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино) пиперидил-4-формаид



Стадия 1: этиловый эфир пиперидил-4-карбоновой кислоты (9,00 г, 57,25 ммоль) растворяли в смеси уксусной кислоты (30 мл) и воды (30 мл) и охлаждали до 0°C, затем водный раствор (30 мл) нитрита натрия (7,90 г, 114,50 ммоль) по каплям добавляли в защитной атмосфере азота. После полного добавления по каплям водного раствора реакционный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C, и затем перемешивали в течение 2

ч при 25°C. ТСХ показала завершение реакции. Указанную смесь экстрагировали с использованием этилацетата (100 мл×2), объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (20 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия и фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении и при 70°C с удалением части уксусной кислоты. Остатки растворяли в этилацетате (100 мл) и воде (50 мл), и доводили с помощью NaOH (2 М) до pH=8-9. Указанную смесь экстрагировали с использованием этилацетата (100 мл×2), объединенные органические фазы промывали насыщенным водным соевым раствором (20 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этилового эфира 1-нитрозопиперидил-4-карбоновой кислоты (10,60 г, неочищенный продукт), который представлял собой желтое маслянистое вещество, и непосредственно использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. Значение  $C_8H_{14}N_2O_3[M+H]^+187$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 187.

Стадия 2: этиловый эфир 1-нитрозопиперидил-4-карбоновой кислоты (10,60 г, 58,04 ммоль) растворяли в метаноле (80 мл) и охлаждали до -10°C, затем цинковую пыль (17,68 г, 270,39 ммоль) добавляли в защитной атмосфере азота. Уксусную кислоту (32,47 г, 540,79 ммоль, 10,00 экв) по каплям добавляли в указанный выше раствор в течение 30 мин при -10°C. Указанную смесь перемешивали в течение 30 мин при -10°C и затем

перемешивали в течение 2 ч при 0°C. ТСХ показала завершение реакции. Указанную смесь фильтровали и промывали метанолом (50 мл) и водой (50 мл), соответственно. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении при 70°C. Остатки растворяли в смеси дихлорметан: метанол (5:1, 100 мл), и доводили с помощью NaOH (2 М) до pH=8-9. Указанную смесь фильтровали через диатомит и промывали смешанным раствором дихлорметана и метанола (5:1). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением этилового эфира 1-аминопиперидил-4-карбоновой кислоты (9,80 г, неочищенный продукт), который представлял собой светло-коричневое маслянистое вещество, и непосредственно использовали на следующей реакции без дополнительной очистки. Значение  $C_8H_{16}N_2O_2[M+H]^+173$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 173.

Стадия 3: смесь этилового эфира 1-аминопиперидил-4-карбоновой кислоты (9,80 г, 48,37 ммоль, 1,00 экв) и 4-хлор-7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидина (16,37 г, 53,21 ммоль, 1,10 экв) растворяли в диоксане (100 мл) и триэтиламин (14,68 г, 145,11 ммоль, 3,00 экв) добавляли в защитной атмосфере азота, затем указанную смесь перемешивали в течение 12 ч при 110°C. ТСХ показала завершение реакции. Указанную смесь охлаждали до 25°C и концентрировали при пониженном давлении при 60°C, затем остатки выливали в воду (50 мл). Водную фазу экстрагировали с использованием этилацетата (100 мл×3). Объединенные органические фазы промывали

насыщенным водным солевым раствором (20 мл×3), сушили безводным сульфатом натрия и фильтровали, и сушили в вакууме. Остатки очищали с помощью хроматографии на силикагеле (100-200 меш силикагель, петролейный эфир: этилацетат = 5:1 - 1:1) с получением этилового эфира 1-[[7-(тозил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил) амино]пиперидил-4-карбоновой кислоты (9,50 г, выход составил 44,28%), который представлял собой бледно-желтое твердое вещество. Значение  $C_{21}H_{25}N_5O_4S[M+H]^+$  444 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 444.

Стадия 4: этиловый эфир 1-[[7-(тозил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил) амино]пиперидил-4-карбоновой кислоты (8,80 г, 19,84 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (150 мл) и затем гидрид натрия (1,19 г, 29,76 ммоль) добавляли партиями при 0°C в защитной атмосфере азота. Указанную смесь перемешивали в течение 30 мин при 25°C и охлаждали до 0°C, по каплям добавляли метилйодид (4,22 г, 29,76 ммоль, 1,50 экв) и перемешивали со взаимодействием в течение 2 ч при 25°C. ТСХ показала завершение реакции. Указанную смесь охлаждали до 0°C и воду (20 мл) добавляли для гашения. Водную фазу экстрагировали с использованием этилацетата (100 мл×2), объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остатки очищали с помощью хроматографии на силикагеле (100-200 меш силикагель, петролейный эфир: этилацетат = 3:1-2:1) с получением этилового эфира 1-[метил-[7-

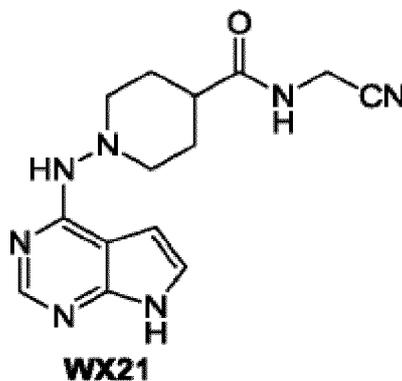
(тозил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]амино] пиперидил-4-карбоновой кислоты (4,10 г, выход составил 45,17%), который представлял собой бледно-желтое твердое вещество. Значение  $C_{22}H_{27}N_5O_4S[M+H]^+$  458 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 458.

Стадия 5: этиловый эфир 1-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин -4-ил]амино]пиперидил-4-карбоновой кислоты (500,00 мг, 1,09 ммоль) растворяли в смешанном растворителе тетрагидрофурана (10 мл) и метанола (10 мл) и добавляли водный раствор (5 мл) гидроксида натрия (87,20 мг, 2,18 ммоль). Указанную смесь перемешивали в течение 30 мин при 100°C. ТСХ показала завершение реакции. Указанную смесь охлаждали до 25°C и затем концентрировали при пониженном давлении при 50°C. Остатки нейтрализовали с помощью водного раствора разбавленный соляной кислоты и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[метил(7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино]пиперидил-4-карбоновой кислоты (400,00 мг, неочищенный продукт), которая представляла собой светло-коричневое твердое вещество, и которую непосредственно использовали в следующей реакции. Значение  $C_{13}H_{17}N_5O_2[M+H]^+$  276 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 276.

Стадия 6: 1-[метил(7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино]пиперидил-4-карбоновую кислоту (150,00 мг, 544,84 мкмоль) растворяли в ДМФА (4 мл) при 25°C и добавляли НОВt (88,34 мг, 653,81 мкмоль) и EDCI (125,34 мг, 653,81 мкмоль). Указанную смесь перемешивали в течение 30 мин при 25°C,

затем добавляли 2-аминоацетонитрил (60,50 мг, 653,81 мкмоль, 1,20 экв) и триэтиламин (220,53 мг, 2,18 ммоль, 4,00 экв), и непрерывно перемешивали с обеспечением взаимодействия в течение 12 ч при указанной температуре. ЖХ-МС показала завершение реакции. Указанную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем остатки очищали с помощью ВЭЖХ щелочного типа с получением **WX20** (35 мг, 25%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ= 8,12 (s, 1H), 7,14 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,09 (d, J=3,5 Гц, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,05 - 2,96 (m, 4H), 2,30 (d, J=12,0 Гц, 1H), 2,16 - 2,04 (m, 2H), 2,01 - 1,91 (m, 2H). Значение C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O[M+H]<sup>+</sup>314 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 314.

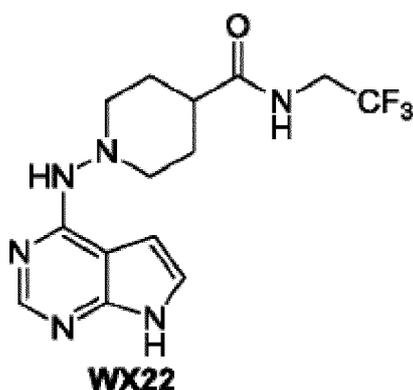
#### Вариант реализации 19



**WX21** получали с использованием способа получения, аналогичного Варианту реализации 18, и неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ препаративного типа с получением **WX21**. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ= 8,08 (s, 1H), 7,13 (d, J=33 Гц, 1H), 6,93 (br. s., 1H), 4,62 (br. s., 1H), 4,18 (s, 2H), 3,23 (d, J=93 Гц, 2H), 2,68 (br. s., 2H), 2,34 (br. s., 1H), 2,10

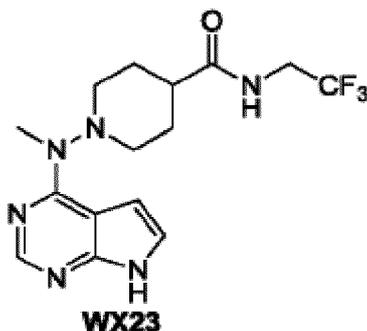
-1,98 (m, 2H), 1,97 - 1,89 (m, 2H). Значение  $C_{14}H_{17}N_7O[M+H]^+300$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 300.

#### Вариант реализации 20



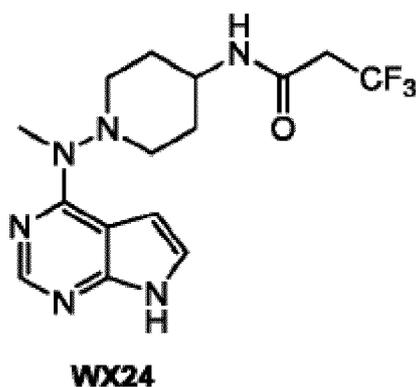
**WX22** получали с использованием способа получения, аналогичного Варианту реализации 18, и неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ препаративного типа с получением **WX22**. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>)  $\delta$ = 8,08 (s, 1H), 7,12 (d,  $J$ =33 Гц, 1H), 6,94 (br. s., 1H), 3,94 (q,  $J$ =93 Гц, 2H), 3,23 (d,  $J$ =10,0 Гц, 2H), 2,68 (t,  $J$ =102 Гц, 2H), 2,41 - 2,29 (m, 1H), 2,10 - 1,98 (m, 2H), 1,96 - 1,87 (m, 2H). Значение  $C_{14}H_{17}F_3N_6O[M+H]^+343$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 343.

#### Вариант реализации 21



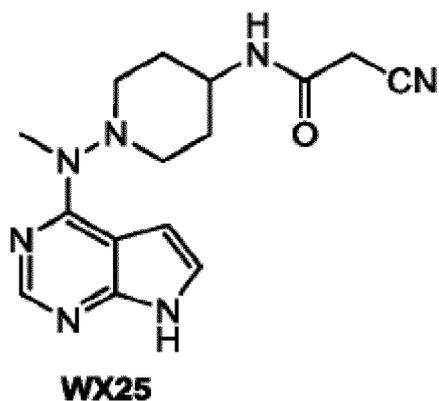
**WX23** получали с использованием способа получения, аналогичного Варианту реализации 18, и неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ препаративного типа с получением **WX23**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$ = 8,12 (s, 1H), 7,14 (d,  $J$ =3,5 Гц, 1H), 7,08 (d,  $J$ =3,3 Гц, 1H), 3,95 (q,  $J$ =9,5 Гц, 2H), 3,21(s, 3H), 3,05 - 2,95 (m, 4H), 2,32 (d,  $J$ =12,5 Гц, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 2H), 1,94 (d,  $J$ =11,8 Гц, 2H). Значение  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 357 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 357.

#### Вариант реализации 22

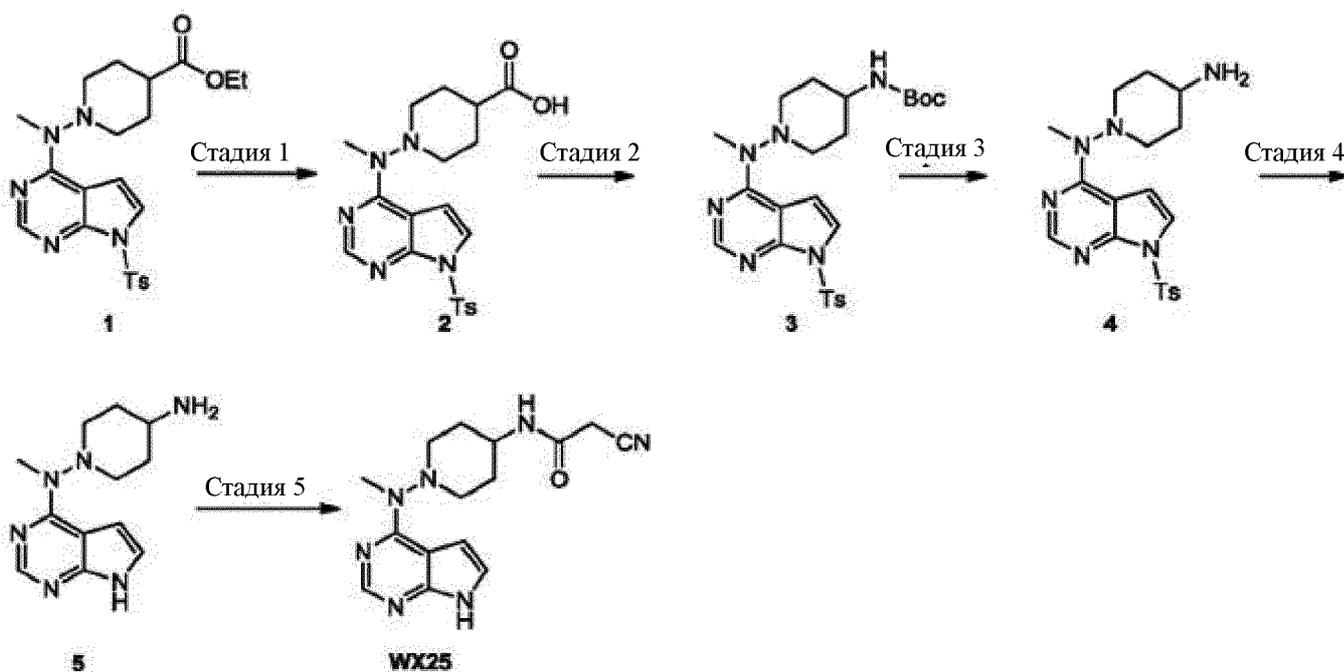


**WX24** получали с использованием способа получения, аналогичного Варианту реализации 18, и неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ препаративного типа с получением **WX24**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$ = 8,12 (s, 1H), 7,12 - 7,09 (m, 1H), 7,09 - 7,06 (m, 1H), 3,84 - 3,69 (m, 1H), 3,26 - 3,13 (m, 5H), 3,12 - 3,02 (m, 2H), 2,98 (br. s., 2H), 2,04 (d,  $J$  =11,3 Гц, 2H), 1,95 - 1,80 (m, 2H). Значение  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 357 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 357.

#### Вариант реализации 23



2-циано-*N*-(1-(метил(7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-4-ил)ацетамид



Стадия 1: этиловый эфир 1-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]амино]пиперидил-4- карбоновой кислоты (3,50 г, 7,65 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл) при 25°C и добавляли водный раствор (20 мл) моногидрата гидроксида лития (481,47 мг, 11,47 ммоль), указанную смесь перемешивали в течение 3 ч при 25°C. ТСХ показала завершение реакции. Указанную смесь концентрировали при пониженном давлении при 40°C.

Остатки подкисляли водным раствором разбавленной соляной кислоты до pH=4-5. Водную фазу экстрагировали с использованием этилацетата (100 мл×2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]амино]пиперидил-4-карбоновой кислоты (3,10 г, выход составил 94,35%), которая представляла собой бледно-желтое твердое вещество. Значение  $C_{20}H_{23}N_5O_4S[M+H]^+$  430 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 430.

Стадия 2: 1-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]амино]пиперидил-4-карбоновую кислоту (2,00 г, 4,66 ммоль) и триэтиламин (706,82 мг, 6,99 ммоль) растворяли в толуоле (100 мл) и перемешивали в течение 0,5 ч, и затем добавляли [азидо(фенокси)фосфорил]оксибензолсульфоновую кислоту (1,28 г, 4,66 ммоль) при 25°C в защитной атмосфере азота и перемешивали в течение 30 мин при 25°C, и затем нагревали до 110°C и перемешивали в течение 2 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Указанную смесь охлаждали до 25°C и добавляли трет-бутиловый спирт (7,70 г, 103,89 ммоль). Указанную смесь перемешивали в течение 12 ч при 110°C. ТСХ показала завершение реакции. Указанную смесь охлаждали до 25°C и затем концентрировали при пониженном давлении и при 50°C. Остатки разбавляли водой (30 мл). Водную фазу экстрагировали с использованием этилацетата (100 мл×2),

объединенные органические фазы промывали насыщенным водным солевым раствором (20 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остатки очищали с помощью хроматографии на силикагеле (100-200 меш силикагель, петролейный эфир: этилацетат = 4:1-2:1) с получением N-[1-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]амино]-4-пиперидинил]-трет-бутилкарбамата (950,00 мг, выход составил 40,46%), который представлял собой бледно-желтое твердое вещество. Значение  $C_{24}H_{32}N_6O_4S[M+H]^+$  501 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 501.

Стадия 3: N-[1-метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]амино]-4-пиперидинил]трет-бутилкарбамат (500,00 мг, 998,78 мкмоль) растворяли в дихлорметане (500,00 мг, 998,78 мкмоль) и затем трифторуксусную кислоту (500,00 мг, 998,78 мкмоль) добавляли по каплям. Указанную смесь перемешивали в течение 30 мин при 25°C. ТСХ показала завершение реакции. Указанную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении при 40°C. Полученные остатки растворяли в воде (10 мл) и подщелачивали твердым бикарбонатом натрия до pH=9, и водную фазу экстрагировали с использованием этилацетата (50 мл×3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным солевым раствором (20 мл), сушили безводным сульфатом натрия и фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением 1-(метил[7-(тозил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]пиперидил-4-амин) (400 мг, 56%), который

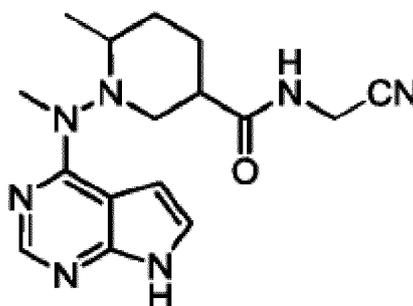
представлял собой светло-коричневое твердое вещество и который непосредственно использовали в следующей реакции. Значение  $C_{19}H_{24}N_6O_2S[M+H]^+401$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 401.

Стадия 4: 1-(метил[7-(тозил-7H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]пиперидил-4-амин (400,00 мг, 998,75 мкмоль) растворяли в смешанном растворителе тетрагидрофурана (10,00 мл) и метанола (10,00 мл) и добавляли водный раствор (5 мл) гидроксида натрия (79,90 мг, 2,00 ммоль). Указанную смесь перемешивали в течение 1 ч при 100°C. ЖХ-МС показала завершение реакции. Указанную смесь концентрировали при пониженном давлении при 40°C, остатки растворяли в воде (10 мл) и доводили с помощью водного раствора разбавленный соляной кислоты до pH=9, и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(метил(7H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино)пиперидил-4-амина (300 мг, неочищенный продукт), который представлял собой светло-коричневое твердое вещество и который непосредственно использовали в следующей реакции. Значение  $C_{12}H_{18}N_6[M+H]^+247$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 247.

Стадия 5: 2-цианоуксусную кислоту (49,73 мг, 584,63 мкмоль), HOBT (78,99 мг, 584,63 мкмоль) и EDCI (112,07 мг, 584,63 мкмоль) растворяли в ДМФА (4,00 мл). Указанную смесь перемешивали в течение 30 мин при 25°C, и затем добавляли 1-(метил(7H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино)

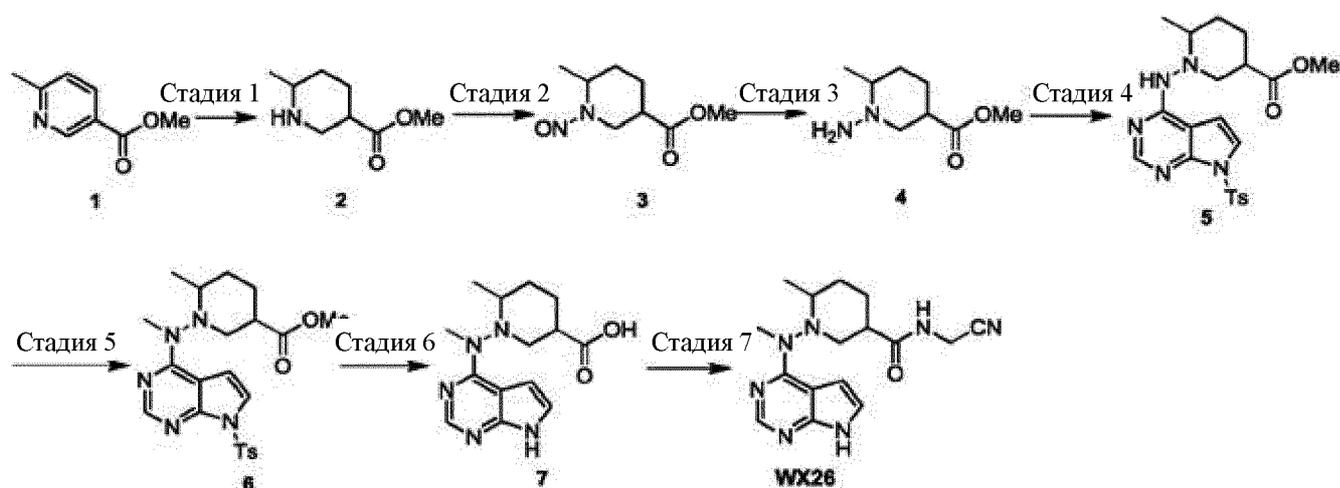
пиперидил-4-амин (120,00 мг, 487,19 мкмоль) и триэтиламин (98,60 мг, 974,38 мкмоль), и затем указанную смесь перемешивали в течение 24 ч при 25°C. ЖХ-МС показала завершение реакции, указанную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении и при температуре ниже 70°C; и полученные остатки очищали с помощью ВЭЖХ щелочного типа с получением **WX25** (25 мг, 35%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ= 8,12 (s, 1H), 7,11 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,07 (d, J=3,3 Гц, 1H), 3,75 (br. s., 1H), 3,23 (s, 3H), 3,13 - 3,04 (m, 2H), 2,99 (br. s., 2H), 2,06 (d, J=10,0 Гц, 2H), 1,96 - 1,81 (m, 2H). Значение C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O[M+H]<sup>+</sup>314 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 314.

#### Вариант реализации 24



**WX26**

N-(цианометил)-6-метил-1-(метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)пиперидил-3-формаид



Стадия 1: PtO<sub>2</sub> (3,00 г) добавляли к метанольному раствору (200 мл) метил-6-метилпиридин-3-карбоксилата (18,00 г, 119,08 ммоль) и затем добавляли воду (10 мл) и соляную кислоту (20 мл); в атмосфере H<sub>2</sub> (50 psi), реакционный раствор нагревали до 50°C и перемешивали в течение 15 ч. ТСХ показала, что реагенты были полностью израсходованы; затем твердое вещество фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остатки растворяли в толуоле (100 мл), затем растворитель толуол сушили вращением с получением метил-6-метилпиперидил-3-карбоксилата, который представлял собой желтое маслянистое вещество (18,00 г, выход составил 96,15%). Значение C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup>157 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 157.

Стадия 2: Метил-6-метилпиперидил-3-карбоксилат (25,00 г, 159,02 ммоль) растворяли в воде (50 мл) и ледяной уксусной кислоте (100 мл), и водный раствор (50 мл) нитрита натрия (21,95 г, 318,05 ммоль) медленно добавляли при 0°C; реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (50 мл), и затем

разделяли; водный слой экстрагировали с использованием этилацетата (100 мл×2), объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = 10:1), с получением метил-6-метил-1-нитрозо-пиперидил-3-карбоксилата, который представлял собой желтое маслянистое вещество (20,00 г, выход составил 67,54%). Значение  $C_8H_{14}N_2O_3[M+H]^+187$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 187.

Стадия 3: метил-6-метил-1-нитрозо-пиперидил-3-карбоксилат (21,00 г, 112,78 ммоль) и цинковую пыль (36,87 г, 563,90 ммоль) растворяли в водном метанольном растворе (1100 мл) и медленно по каплям добавляли ледяную уксусную кислоту (100 мл) при 0°C, где внутреннюю температуру поддерживали ниже 5°C, затем указанную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. После чего, растворитель концентрировали при пониженном давлении, и затем реакционный раствор доводили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия до pH=7, и затем экстрагировали с использованием этилацетата (200 мл×3). Объединенные органические слои сушили и концентрировали с получением метил-1-амино-6-метил-пиперидил-3-карбоксилата, который представлял собой желтое маслянистое вещество (18,00 г, выход составил 92,67%). Значение  $C_8H_{16}N_2O_2[M+H]^+173$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 173

Стадия 4: метил-1-амино-6-метил-пиперидил-3-карбоксилат (15,00 г, 46,16 ммоль) и 4-хлор-7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин (20,00 г, 64,99 ммоль) растворяли в растворе диоксана (200 мл) и добавляли твердый карбонат цезия (15,04 г, 46,16 ммоль) в защитной атмосфере азота при 20°C; реакционный раствор нагревали до 110°C и перемешивали в течение 20 ч. Указанную смесь охлаждали до 20°C и растворитель концентрировали досуха при пониженном давлении. Остатки очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 1:1) с получением метил-6-метил-1-[[7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]пиперидил-3-карбоксилата (3,50 г, выход составил 17,10%), который представлял собой белое твердое вещество. Значение  $C_{21}H_{25}N_5O_4S[M+H]^+$  444 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 444.

Стадия 5: NaH (288,80 г, 7,22 ммоль) добавляли в ТГФ (50 мл) раствор метил-6-метил-1-[[7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино] пиперидил-3-карбоксилата (1,60 г, 3,61 ммоль) в защитной атмосфере азота при 0°C; указанную смесь перемешивали в течение 20 мин при 0°C, и по каплям добавляли MeI (1,02 г, 7,22 ммоль), и затем перемешивали в течение 1 ч при 20°C. ЖХМС показала завершение реакции. Реакционный раствор выливали в смешанный раствор ДХМ (50 мл) и воды (50 мл), и затем отстаивали для разделения слоев. Водную фазу экстрагировали с использованием ДХМ (50 мл×3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым

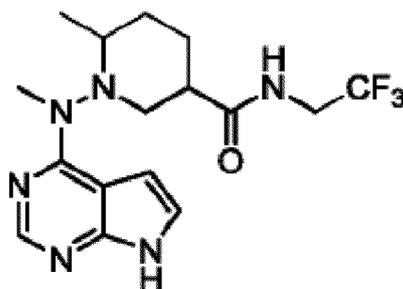
раствором (100 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остатки очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 10/1 - 1/1) с получением метил-6-метил-1-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-D]пиримидин-4-ил)амино] пиперидил-3-карбоксилата (1,50 г, выход составил 90,81%), который представлял собой желтое твердое вещество. Значение  $C_{22}H_{27}N_5O_4S[M+H]^+$  458 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 458.

Стадия 6: NaOH (656,00 мг, 16,40 ммоль) добавляли в смешанный раствор ТГФ (20 мл) и воды (10 мл) и метил-6-метил-1-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-D]пиримидин-4-ил)амино] пиперидил-3-карбоксилата (1,50 г, 3,28 ммоль) при 20°C; и реакционный раствор нагревали до 60°C и перемешивали в течение 15 ч. Добавляли MeOH (10 мл) и затем указанную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 3 ч. ЖХМС показала завершение реакции. Указанную смесь охлаждали до 20°C, доводили с помощью HCl (6 M) до pH=7, и затем концентрировали при пониженном давлении с получением 6-метил-1-[метил-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]пиперидил-3-карбоновой кислоты (1,80 г, неочищенный продукт), которая представляла собой белое твердое вещество. Значение  $C_{14}H_{19}N_5O_2[M+H]^+$  290 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 290.

Стадия 7: EDCI (331,28 мг, 1,73 ммоль) и HOBT (233,51 мг, 1,73 ммоль)

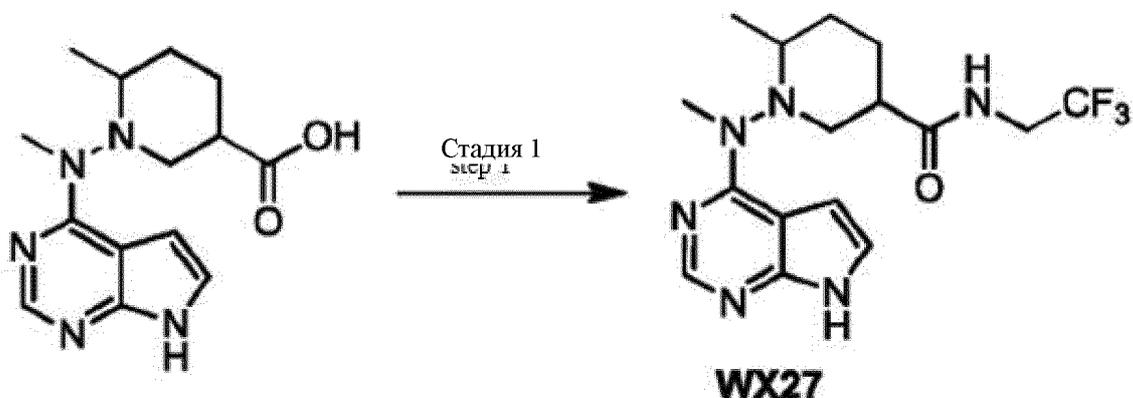
добавляли в раствор ДМФА (5 мл) и 6-метил-1-[метил-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]пиперидил-3-карбоновой кислоты (250,00 мг, 864,07 мкмоль). Указанную смесь перемешивали в течение 5 мин при 20°C, затем добавляли 2-аминоацетонитрил (72,67 мг, 1,30 ммоль) и ТЕА (437,18 мг, 4,32 ммоль), и указанную смесь перемешивали в течение 15 ч при 20°C. ЖХМС показала завершение реакции. Указанную смесь фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ препаративного типа (кислые условия: 0,1%ТФА) с получением **WX26**: N-(цианометил)-6-метил-1-[метил(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин -4-ил)амино]пиперидил-3-формамида (61,95 мг, выход составил 21,90%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ= 8,48 (s, 1H), 7,47 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,01 (d, J=3,6 Гц, 1H), 4,25-4,35 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,17-3,24 (m, 1H), 3,09-3,16 (m, 1H), 2,99-3,08 (m, 1H), 2,95 (br. s., 1H), 2,04-2,14 (m, 1H), 1,78-1,96 (m, 2H), 1,45-1,59 (m, 1H), 0,99 (d, J=6,4 Гц, 3H). Значение C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O[M+H]<sup>+</sup>328 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 328.

#### Вариант реализации 25



**WX27**

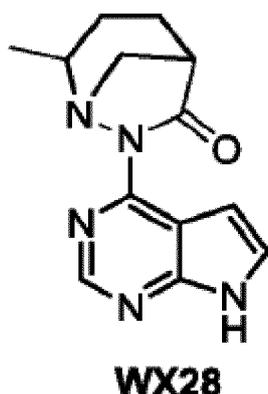
6-метил-1-(метил(7Н-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(2,2,2-трифторэтил)пиперидил-3-форма́мид



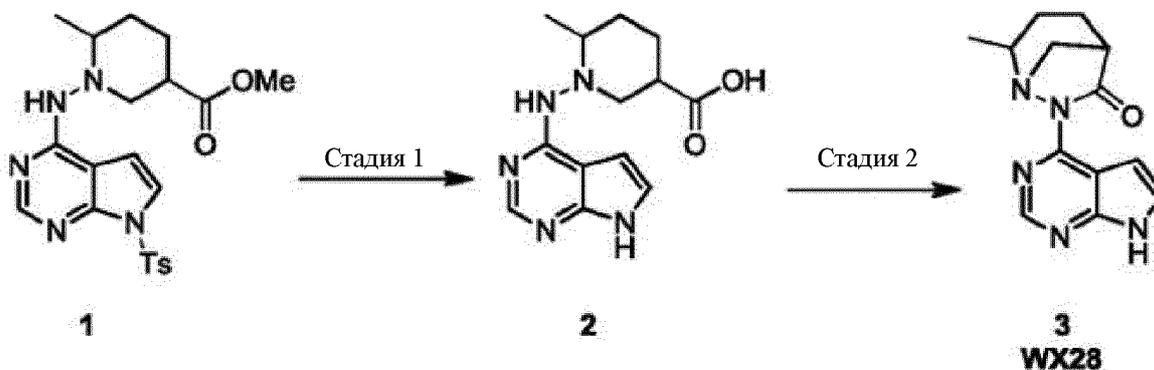
Стадия 1: EDCI (331,28 мг, 1,73 ммоль) и HOBT (233,51 мг, 1,73 ммоль) добавляли в раствор ДМФА (5 мл) и 6-метил-1-[метил-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]пиперидил-3-карбоновой кислоты (250,00 мг, 864,07 мкмоль), указанную смесь перемешивали в течение 5 мин при 20°C, и затем добавляли 2,2,2-трифторацетонитрил (128,38 мг, 1,30 ммоль) и ТЕА (437,18 мг, 4,32 ммоль); указанную смесь перемешивали в течение 15 ч при 20°C. ЖХМС показала завершение реакции. Указанную смесь фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ препаративного типа (кислые условия: 0,1%TFA) с получением WX27: 6-метил-1-(метил(7Н-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(2,2,2- трифторэтил)пиперидил-3-форма́мида (81,80 мг, выход составил 25,56%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ= 8,88 (br. s., 1H), 8,46 (s, 1H), 7,45 (d, J=3,6 Гц, 1H), 6,99 (d, J=3,6 Гц, 1H), 4,10-4,27 (m, 1H), 3,86-4,02 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,09-3,21 (m, 2H), 2,98-3,08 (m, 1H), 2,96 (br. s., 1H), 2,10 (d, J =13,6 Гц, 1H), 1,76-1,97 (m, 2H), 1,42-1,57 (m,

1H),0,98(d,  $J=6,0$  Гц, 3H). Значение  $C_{14}H_{19}F_3N_6O[M+H]^+345$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 345.

### Вариант реализации 26



2-метил-7-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,7-дизабицикло[3.2.1]октан-6-он



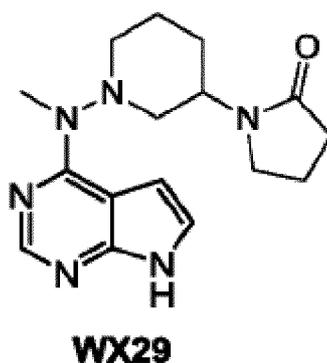
Стадия 1: NaOH (270,00 мг, 6,75 ммоль) добавляли в смешанный раствор ТГФ (20 мл) и воды (10 мл) и метил-6-метил-1-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино] пиперидил-3-карбоксилата (600,00 мг, 1,35 ммоль) при 20°C; и реакционный раствор нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 ч. Затем добавляли MeOH (10 мл), нагревали до

80°C и перемешивали в течение 2 ч. ЖХМС показала завершение реакции. Указанную смесь охлаждали до 20°C, доводили с помощью HCl (6 M) до pH=7, и затем концентрировали в вакууме с получением 6-метил-1-[метил-(7H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил-амино)пиперидил-3-карбоновой кислоты (600,00 мг, неочищенный продукт), которая представляла собой белое твердое вещество. Значение  $C_{13}H_{17}N_5O_2[M+H]^+$  276 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 276.

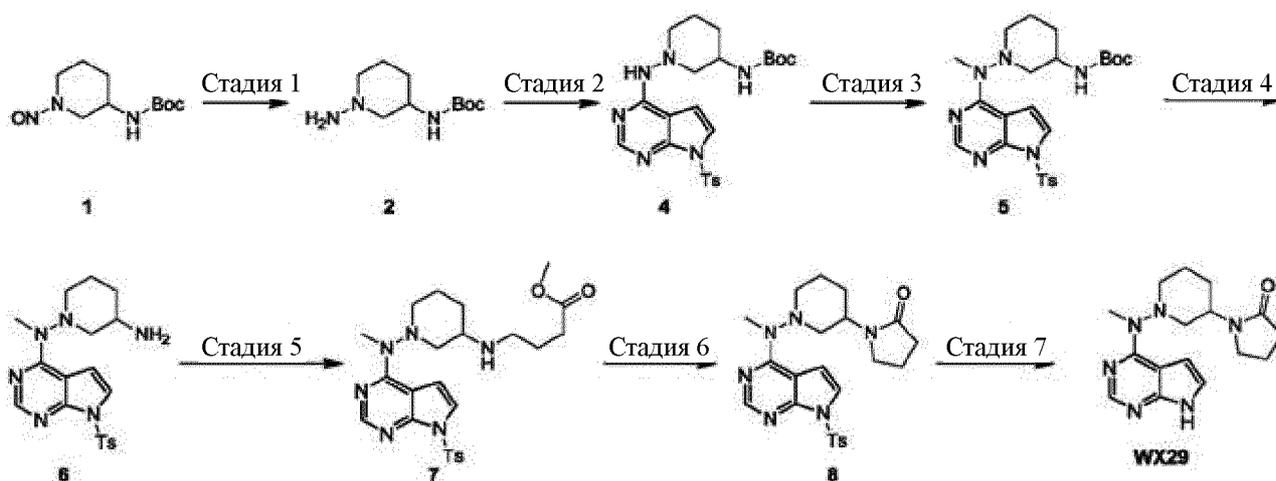
Стадия 2: NATU (513,77 мг, 1,35 ммоль) добавляли в раствор ДМФА (5 мл) и 6-метил-1-(7H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил-амино)пиперидил-3-карбоновой кислоты при 20°C; реакционный раствор перемешивали в течение 5 мин, и затем добавляли 2-аминоацетонитрил (56,82 мг, 1,01 ммоль) и TEA (341,82 мг, 3,38 ммоль), и перемешивали в течение 1 ч при 20°C. ЖХМС показала, что исходное сырье было полностью израсходовано. Указанную смесь выливали в ДХМ (50 мл) и воду (10 мл), органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (50 мл×3), затем органический слой сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ препаративного типа (щелочные условия: 0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) с получением **WX28**: 2-метил-7-(7H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-1,7-дизабицикло[3.2.1]октан-6-она (12,30 мг, выход составил 7,08%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ= 8,50 (s, 1H), 7,39-7,46 (m, 1H), 6,67-6,74 (m, 1H), 5,78 (d, *J*=5,6 Гц, 1H), 3,81 (dd, *J*=4,0,

11,2 Гц, 1H), 2,20 (t,  $J=1,2$  Гц, 1H), 1,96 (dd,  $J=3,2, 6,0$  Гц, 2H), 1,59-1,82 (m, 2H), 1,47 (q,  $J=1,2$  Гц, 1H), 0,96 (t,  $J=1,2$  Гц, 1H), 0,64 (d,  $J=6,8$  Гц, 3H).  
 Значение  $C_{13}H_{15}N_5O[M+H]^+257$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 257.

### Вариант реализации 27



1-(1-(метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино) -3-пиперидинил)-  
 пирролидин-2-он



Стадия 1: трет-бутил-N-(1-нитрозо-3-пиперидинил)карбамат (5,00 г, 21,81 ммоль) и цинковую пыль (7,13 г, 109,05 ммоль) растворяли в безводном метаноле (30 мл), по каплям добавляли ледяную уксусную кислоту (30 мл)

при  $-10^{\circ}\text{C}$ ; затем ледяную уксусную кислоту по каплям добавляли в течение 1 ч, указанную смесь перемешивали в течение 30 мин при  $-10^{\circ}\text{C}$ , и затем нагревали до  $25^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 2 ч. ТСХ показала завершение реакции. Твердые вещества отфильтровывали и остатки концентрировали при пониженном давлении, затем добавляли воду (5 мл) и водную фазу доводили с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (100 мл) до  $\text{pH}=8-9$ , затем экстрагировали дихлорметаном: метанолом (5/1; 50 мл $\times$ 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным солевым раствором (50 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-(1-амино-3-пиперидинил)карбамата (1,80 г, неочищенный продукт), который представлял собой светло-коричневое маслянистое вещество и который непосредственно использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. Значение  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+216$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 216.

Стадия 2: трет-бутил-N-(1-амино-3-пиперидинил)карбамат (1,80 г, 8,36 ммоль) и 4-хлор-7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин (2,83 г, 9,20 ммоль) растворяли в растворе дихлорметана (20 мл), и добавляли триэтиламин (2,54 г, 25,08 ммоль), затем реакционный раствор нагревали до  $60^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 10 ч. ЖХМС показала завершение реакции. Указанную смесь охлаждали до  $25^{\circ}\text{C}$  и растворитель концентрировали досуха при пониженном давлении. Остатки выливали в воду (20 мл), водную

фазу экстрагировали с использованием этилацетата (30 мл×3), объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (15 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия и фильтровали и концентрировали в вакууме. Остатки очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/этилацетат = 5:1/3:1) с получением трет-бутил-N-[1-[[7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин -4-ил)амино]-3-пиперидил]карбамата, который представлял собой желтое вспененное твердое вещество (1,83 г, выход составил 43,18%). Значение  $C_{23}H_{30}N_6O_4S[M+H]^+$  487 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 487.

Стадия 3: раствор трет-бутил-N-[1-[[7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин -4-ил)амино]-3-пиперидил]карбамата (1,80 г, 3,70 ммоль) (25 мл) по каплям добавляли к суспензии тетрагидрофурана (25 мл) с растворенным гидридом натрия (60%, 162,80 мг, 4,07 ммоль) при 0°C. Указанную смесь перемешивали в течение 30 мин в защитной атмосфере азота при 0°C, затем по каплям добавляли метилйодид (577,70 мг, 4,07 ммоль). После полного добавления по каплям метилйодида реакционный раствор нагревали до нормальной температуры и перемешивали в течение 1 ч. ЖХМС показала завершение реакции. Указанную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали с использованием этилацетата (30 мл×2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили безводным сульфатом натрия,

фильтровали и концентрировали в вакууме. Остатки очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 3:1) с получением трет-бутил-N-[1-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-пиперидинил]карбамата (900,00 мг, выход составил 48,59%), который представлял собой светлое вспененное твердое вещество. Значение  $C_{24}H_{32}N_6O_4S[M+H]^+501$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 501.

Стадия 4: соляную кислоту/диоксан (20 мл) добавляли в раствор ДХМ (5 мл) и трет-бутил-N-[1-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-пиперидинил]карбамата (900,00 мг, 1,80 ммоль) при 0°C, затем указанную смесь нагревали до 30°C и перемешивали в течение 1 ч. Твердое вещество образовалось и ТСХ показала завершение реакции. Указанную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением N-метил-N-[7-(тозил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]пиперидил-3-амин гидрохлорида (900,00 мг, неочищенный продукт), который представлял собой светло-коричневое твердое вещество. Указанный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки. Значение  $C_{19}H_{24}N_6O_2S[M+H]^+401$ , рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 401.

Стадия 5: N-метил-N-[7-(тозил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]пиперидил-3-амин гидрохлорид (400 мг, 0,9 ммоль) и метил-4-оксомасляную кислоту (159,43 мг, 1,37 ммоль) растворяли в безводном

метаноле (10 мл), и ацетоксиборгидрид натрия (388,03 мг, 1,83 ммоль) добавляли партиями при нормальной температуре. Реакционный раствор перемешивали с обеспечением взаимодействия в течение 10 ч при 28°C. ЖХ-МС показала образование нового продукта. Избыточный растворитель сушили вращением, остатки выливали в воду (10 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл), и водную фазу экстрагировали с использованием этилацетата (30 мл×2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным солевым раствором (10 мл), сушили безводным сульфатом натрия и фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил-4-[[1-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-пиперидинил]амино]бутирата (600,00 мг, неочищенный продукт), который представлял собой желтое маслянистое вещество, и который непосредственно использовали на следующей реакции без дополнительной очистки. Значение  $C_{24}H_{32}N_6O_4S[M+H]^+501$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 501.

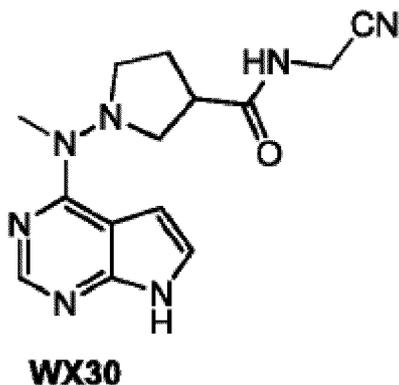
Стадия 6: N-метилпирролидоновый (20 мл) раствор метил-4-[[1-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-пиперидинил]амино]бутирата (1,00 г, 2,00 ммоль) нагревали до 140°C и перемешивали в течение 5 ч. ЖХМС показала завершение реакции. Указанную смесь охлаждали до 30°C, и выливали в воду (50 мл) и водную фазу экстрагировали с использованием этилацетата (20 мл×3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым

раствором (10 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остатки очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 3:1 - 1:1) с получением 1-[1-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-пиперидинил]пирролид-2-она (385,00 мг, выход составил 36,97%), который представлял собой желтое твердое вещество. Значение  $C_{23}H_{28}N_6O_3S[M+H]^+469$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 469.

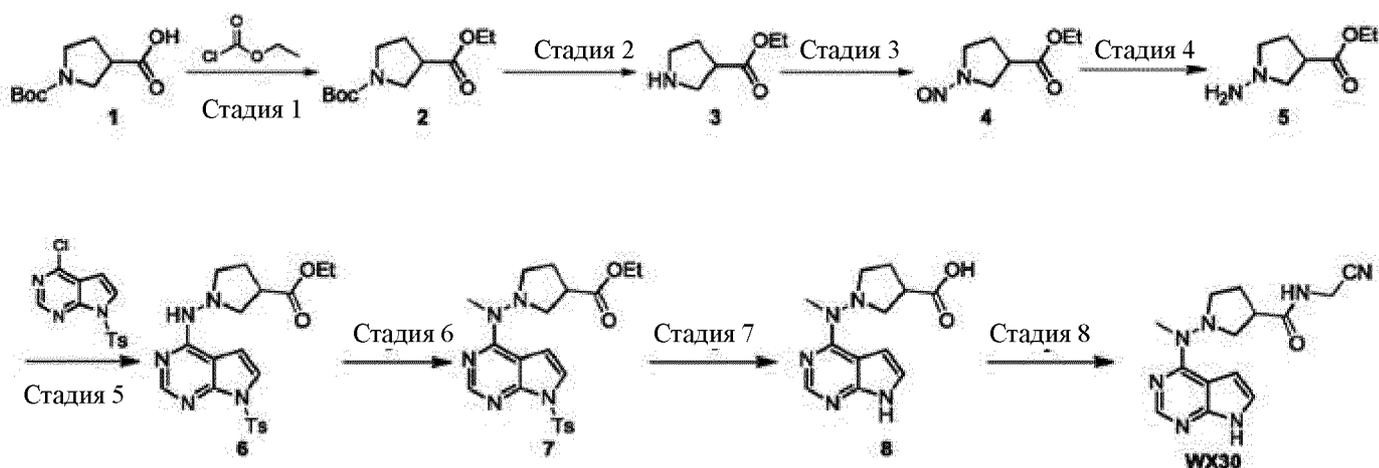
Стадия 7: 1-[1-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-3-пиперидинил]пирролид-2-он (100,00 мг, 213,42 мкмоль) растворяли в смешанном растворе MeOH (3 мл) и воды (3 мл) и добавляли карбонат калия (88,49 мг, 640,26 мкмоль), затем указанную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч. ЖХМС показала завершение реакции. Указанную смесь охлаждали до 30°C и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остатки выливали в воду (5 мл) и водную фазу экстрагировали дихлорметаном: метанолом (5:1, 10 мл×3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (10 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остатки очищали с помощью ВЭЖХ препаративного типа (NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O) с получением **WX29**: 1-[1-[метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]-3-пиперидинил]пирролид-2-она (28,00 мг, выход составил 41,73%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ= 8,07-8,13 (m, 1H), 7,03-7,10 (m, 2H),

4,28-4,46 (m, 1H), 3,44-3,56 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,81-3,07 (m, 4H), 2,30-2,42 (m, 2H), 1,77-2,09 (m, 5H), 1,45-1,62 (m, 1H). Значение  $C_{16}H_{22}N_6O[M+H]^+$  315 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 315.

### Вариант реализации 28



N-(цианометил)-1-[метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]пирролидил-3-формаид



Стадия 1: 1-трет-бутилоксикарбонил-пиррол-3-карбоновую кислоту (5,00 г, 23,23 ммоль) и триэтиламин (2,82 27,88 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (100 мл), затем этилхлорформиат (2,77 г, 25,55 ммоль)

добавляли по каплям в защитной атмосфере азота при 0°C; затем реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C, добавляли этанольный раствор (25 мл) DMAP (56,76 мг, 464,60 мкмоль), затем реакционную смесь нагревали до 30°C и перемешивали в течение 10 ч. ТСХ показала завершение реакции. Указанную смесь выливали в воду (50 мл) и водную фазу экстрагировали с использованием этилацетата (50 мл×3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (50 мл×3), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этилового эфира 1-трет-бутилоксикарбонил-пиррол-3-карбоновой кислоты, который представлял собой бесцветное маслянистое вещество (5,50 г, неочищенный продукт). Указанный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Значение  $C_{12}H_{21}NO_4[M+H]^+$  244 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 244.

Стадия 2: соляную кислоту/диоксан (30 мл) медленно добавляли в растворе дихлорметана (10 мл) и этилового эфира 1-трет-бутилоксикарбонил-пиррол-3-карбоновой кислоты (5,50 г, 22,61 ммоль), и реакционный раствор перемешивали в течение 3 ч при нормальной температуре. ТСХ показала завершение реакции. Указанную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлорида этил-пирролидил-3-карбоксилата (4,00 г, неочищенный продукт), который представлял собой светло-коричневое маслянистое вещество. Указанный продукт непосредственно

использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Значение  $C_7H_{13}NO_2[M+H]^+144$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 144.

Стадия 3: гидрохлорид этил-пиперидил-3-карбоксилата (4,00 г, 22,27 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (30 мл) и воде (10 мл), и водный раствор (20 мл) нитрита натрия (3,07 г, 44,54 ммоль) по каплям добавляли в течение 30 мин при 0°C. В течение этого периода температуру поддерживали ниже 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, затем нагревали до 30°C и непрерывно перемешивали в течение 1 ч. ТСХ (PE: этилацетат = 5:1) показала, что исходные вещества были полностью израсходованы. Реакционный раствор выливали в воду (30 мл), и затем экстрагировали с использованием этилацетата (50 мл×3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл×3) и насыщенным солевым раствором (20 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остатки очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 3:1) с получением этилового эфира 1-нитрозо-пирролидил-3-карбоновой кислоты, который представлял собой светло-коричневое маслянистое вещество (2,40 г, выход составил 59,45%). Значение  $C_7H_{12}N_2O_3[M+H]^+173$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 173.

Стадия 4: этиловый эфир 1-нитрозо-пирролидил-3-карбоновой кислоты

(2,40 г, 13,94 ммоль) и цинковую пыль (4,56 г, 69,70 ммоль) растворяли в безводном растворе метанола (15 мл), затем реакционный раствор охлаждали до  $-10^{\circ}\text{C}$ , и ледяную уксусную кислоту (15 мл) медленно добавляли по каплям в течение 30 мин. Реакционный раствор перемешивали в течение 30 мин при  $-10^{\circ}\text{C}$ , нагревали до  $30^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 1 ч. ТСХ показала завершение реакции. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в воде (10 мл), водную фазу нейтрализовали насыщенным твердым бикарбонатом натрия до  $\text{pH}=7-8$ , и экстрагировали дихлорметаном: метанолом (5:1, 200 мл $\times$ 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (50 мл $\times$ 2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением этилового эфира 1-аминопирролидил-3-карбоновой кислоты (1,60 г, неочищенный продукт), который представлял собой светло-желтое маслянистое вещество. Указанный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки. Значение  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+$  159 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 159.

Стадия 5: этиловый эфир 1-аминопирролидил-3-карбоновой кислоты (1,60 г, 10,11 ммоль) и 4-хлор-7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин (3,42 г, 11,12 ммоль) растворяли в растворе дихлорметана (20 мл), и добавляли триэтиламин (3,07 г, 30,33 ммоль), затем реакционный раствор нагревали до

60°C и перемешивали в течение 10 ч. ЖХМС показала завершение реакции. Растворитель сушили вращением, остатки выливали в воду (20 мл) и водную фазу экстрагировали с использованием этилацетата (20 мл×3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (15 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остатки очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан: этилацетат = 5:1 - 3:1) с получением этилового эфира 1-((7-тозил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)пиперидил-3- карбоновой кислоты, который представлял собой желтое твердое вещество (1,00 г, выход составил 22,11%). Значение  $C_{20}H_{23}N_5O_4S[M+H]^+$  430 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 430.

Стадия 6: этиловый эфир 1-((7-тозил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин -4-ил)амино)пиперидил-3-карбоновой кислоты (1,00 г, 2,33 ммоль) по каплям добавляли к суспензии тетрагидрофурана (15 мл) и NaH (60%, 112,00 мг, 2,80 ммоль) в защитной атмосфере азота при 0°C в течение 30 мин, затем реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C, и добавляли метилйодид (396,86 мг, 2,80 ммоль). Реакционный раствор нагревали до 25°C и перемешивали в течение 1 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционный раствор гасили насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и водную фазу экстрагировали с использованием этилацетата (30 мл×2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым

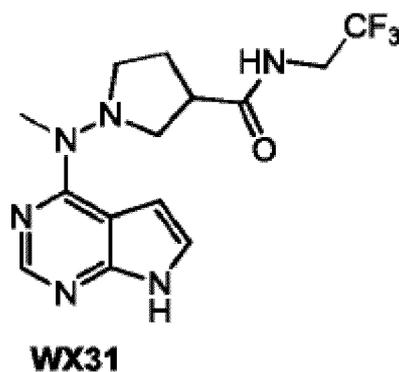
раствором (10 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остатки очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 5/1 - 3/1) с получением этилового эфира 1-(метил-1-(7-тозил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)пиперидил-3-карбоновой кислоты, который представлял собой светло-желтое вспененное твердое вещество (220,00 мг, выход составил 17,67%). Значение  $C_{21}H_{25}N_5O_4S[M+H]^+$ 444 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 444.

Стадия 7: этиловый эфир 1-(метил-1-(7-тозил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)пиперидил-3-карбоновой кислоты (220,00 мг, 496,03 мкмоль) растворяли в смешанном растворе тетрагидрофурана (5 мл) и воды (2 мл), добавляли гидроксид натрия (79,36 мг, 1,98 ммоль), и затем реакционный раствор нагревали до 60°C и перемешивали в течение 10 ч. ЖХМС показала завершение реакции. Реакционный раствор охлаждали до 25°C и концентрировали при пониженном давлении. Водную фазу доводили с помощью 2М HCl (3 мл) до pH=5-6, и водную фазу концентрировали в вакууме с получением 1-[метил(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]пирролидил-3-карбоновой кислоты (65,00 мг, неочищенный продукт), которая представляла собой желтое твердое вещество. Значение  $C_{12}H_{15}N_5O_2[M+H]^+$ 262 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 262.

Стадия 8: HOBT (84,04 мг, 621,95 мкмоль), EDCI (119,23 мг, 621,95 мкмоль),

2-глициннитрил гидрохлорид (38,51 мг, 298,54 мкмоль) и триэтиламин (151,04 мг, 1,49 ммоль) добавляли в раствор ДМФА (10 мл) и 1-[метил(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]пирролидил-3-карбоновой кислоты (65,00 мг, 248,78 мкмоль), и реакционный раствор перемешивали в течение 10 ч при нормальной температуре. ЖХМС показала завершение реакции. Указанную смесь выливали в воду (10 мл) и водную фазу экстрагировали дихлорметаном: метанолом (5/1, 30 мл×4). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили безводным сульфатом натрия, и затем органические фазы концентрировали. Остатки очищали с помощью ВЭЖХ препаративного типа (NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O) с получением **WX30**: N-(цианометил)-1-[метил(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино] пирролидил-3-формамида (34,00 мг, выход составил 44,93%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*<sub>4</sub>) 8,09 (s, 1H), 7,04 (d, *J*= 3,5 Гц, 1H), 6,90 (br. s., 1H), 4,11-4,27 (m, 2H), 3,00-3,27 (m, 8H), 2,18 (br. s., 2H). Значение C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>O[M+H]<sup>+</sup>300 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 300.

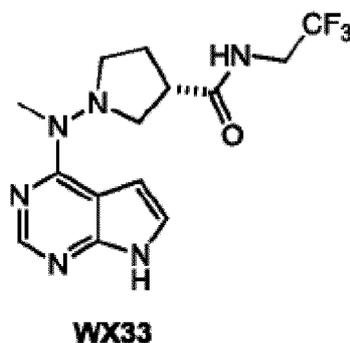
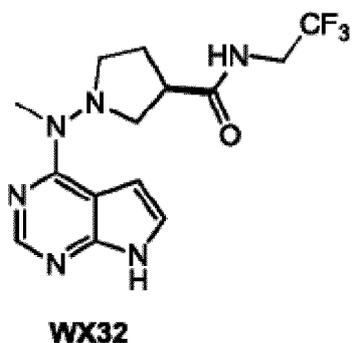
Вариант реализации 29



1-[метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(2,2,2-трифторэтил)пирролидил-3-формамид

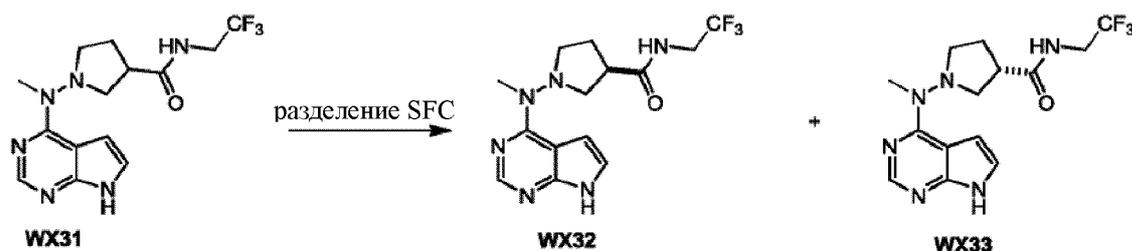
**WX31** получали с использованием способа получения, аналогичного Варианту реализации 28, и неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ препаративного типа с получением **WX31** (56,00 мг, выход составил 62,47%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD- $d_4$ ) 8,09 (s, 1H), 7,03 (d,  $J = 3,3$  Гц, 1H), 6,91 (br. s., 1H), 3,81-4,04 (m, 2H), 3,03-3,27 (m, 8H), 2,01-2,32 (m, 2H). Значение  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$  343 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 343.

Вариант реализации 30



(RиS) 1-[метил(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(2,2,2-трифторэтил)пирролидил-3-формамид

1-[метил(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(2,2,2-



трифторэтил)пирролидил-3-формамид (2,00 г, 5,84 ммоль) разделяли с помощью хиральной колонки с получением WX32: (R или S)-1-[метил(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(2,2,2-трифторэтил)пирролидил-3-формамида (890,00 мг, выход составил 44,52%) и WX33: (S или R)-1-[метил(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(2,2,2-трифторэтил)пирролидил-3-формамида (835,00 мг, выход составил 41,78%).

условия разделения SFC:

Колонка: AD(250мм×30мм, 5мкм) хиральная колонка

подвижная фаза: А: сверхкритический CO<sub>2</sub>, В:20% MeOH (0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O),

А:В = 80:20

скорость потока: 60 мл/мин

температура колонки: 38°C

длина волны: 220 нм

давление струи: 100 Бар

температура сопла: 60°C

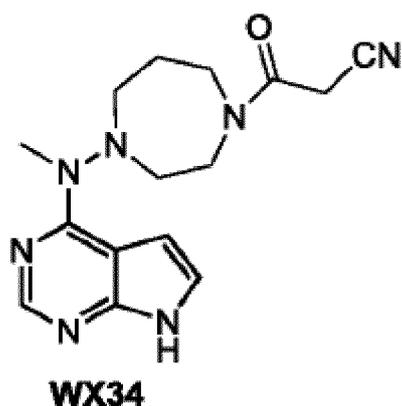
температура испарения: 20°C

температура кондиционирования: 25°C

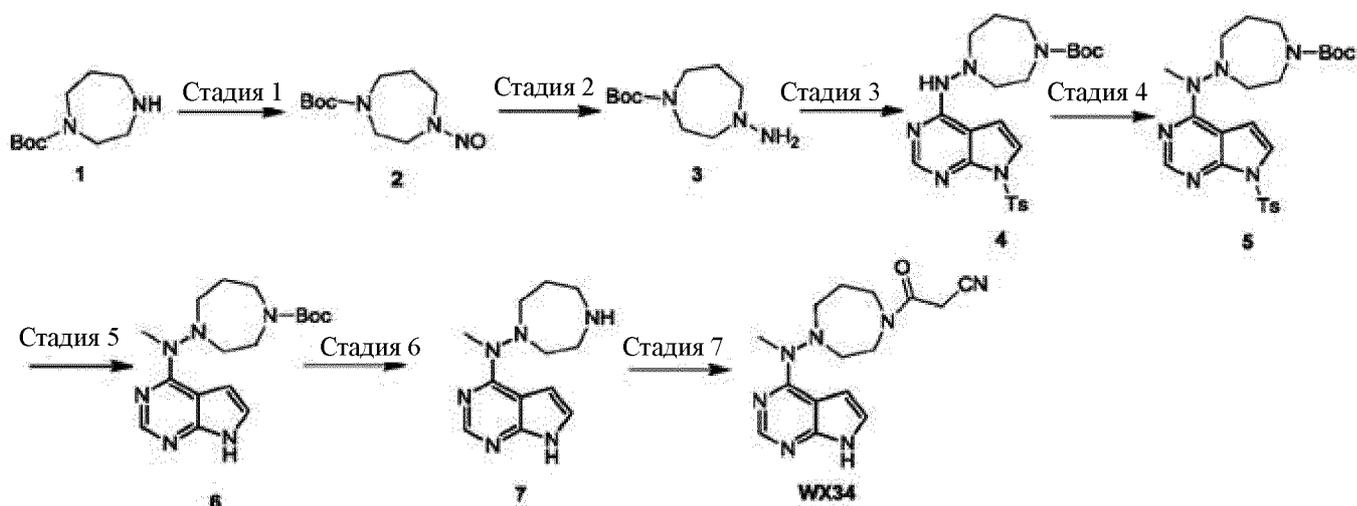
**WX32:** (R или S)-N-(цианометил)-1-[метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин -4-ил)амино]пиперидил-3-формаид, время удерживания: 5,136 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*<sub>4</sub>) = 8,09 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 3,3 Гц, 1H), 6,76- 6,99 (m, 1H), 3,83-4,03 (m, 2H), 3,00-3,27 (m, 8H), 2,19 (br. s., 2H). Значение C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup>343 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 343.

**WX33:** (S или R)-N-(цианометил)-1-[метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин -4-ил)амино]пиперидил-3-формаид, время удерживания: 5,634 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ = 8,09 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 3,3 Гц, 1H), 6,89 (br. s., 1H), 3,85-4,02 (m, 2H), 3,02-3,26 (m, 8H), 2,18 (br. s., 2H). Значение C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup>343 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 343.

Вариант реализации 31



3-(4-(метил(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-1,4-дiazепан-1-ил)-  
3-карбонил-пропионитрил



Стадия 1: трет-бутиловый эфир 1,4-дiazепан-1-карбоновой кислоты (10,00 г, 49,93 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (25 мл) и воде (15 мл) и охлаждали до 0°C, затем водный раствор (10 мл) нитрита натрия (6,89 г, 99,86 ммоль) по каплям добавляли в течение 30 мин, и в то же время температуру поддерживали ниже 0°C. Указанную смесь нагревали до комнатной температуры естественным образом и перемешивали в течение 1,5 ч до того, как ТСХ показала, что исходные вещества были полностью

израсходованы (петролейный эфир: этилацетат = 3:1,  $R_f=0,45$ ). Этилацетат (2\*100 мл) добавляли для экстракции. Органические фазы нейтрализовали с помощью твердого бикарбоната натрия, промывали водой и солевым водным раствором, сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутилового эфира 4-нитрозо-1,4-дiazепан-1-карбоновой кислоты (7,00 г, неочищенный продукт), который представлял собой светло-коричневое маслянистое вещество и который непосредственно использовали на следующей стадии. Значение  $C_{10}H_{19}N_3O_3[M+H]^+230$ , рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 230.

Стадия 2: 4-нитрозо-1,4-дiazепан-1-трет-бутилформиат (5,68 г, 24,77 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (100 мл) и алюмогидрид лития (1,88 г, 49,55 ммоль) добавляли партиями в защитной атмосфере азота при 0°C, и перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Затем указанную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 2 ч. ТСХ показала завершение реакции. Указанную смесь охлаждали до 0°C и последовательно добавляли воду (0,88 мл), 15% раствор гидроксид натрия (1,88 мл) и воды (1,88\*3 мл). Указанную смесь перемешивали в течение 20 мин, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутилового эфира 4-амино-1,4-дiazепан-1-карбоновой кислоты (4,00 г, неочищенного), который представлял собой желтое маслянистое вещество и который непосредственно использовали на следующей стадии. Значение  $C_{10}H_{21}N_3O_2[M+H]^+216$  рассчитывали с

использованием MS ESI и оно составило 216.

Стадия 3: триэтиламин (3,76 г, 37,16 ммоль) добавляли в раствор диоксана (100 мл) и трет-бутилового эфира 4-амино-1,4-дiazепан-1-карбоновой кислоты (4,00 г, 18,58 ммоль) и 4-хлор-7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидина при 25°C. Указанную смесь перемешивали в течение 5 ч при 110°C. ЖХ-МС показала завершение реакции. Указанную смесь охлаждали до 25°C и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остатки очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 3:1 - 1:1) с получением трет-бутилового эфира 4-[[7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]-1,4-дiazепан-1- карбоновой кислоты (1,70 г, выход составил 18,80%), который представлял собой желтое твердое вещество. Значение  $C_{23}H_{30}N_6O_4S[M+H]^+487$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 487.

Стадия 4: трет-бутиловый эфир 4-[[7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин -4-ил]амино]-1,4-дiazепан-1-карбоновой кислоты (800,00 мг, 1,64 ммоль, 1,00 экв) растворяли в тетрагидрофуране (50 мл) и охлаждали до 0°C, и гидрид натрия (118,37 мг, 4,93 ммоль, 3,00 экв) добавляли партиями в защитной атмосфере азота. Указанную смесь перемешивали в течение 30 мин при 25°C. Затем метилйодид (8,40 г, 59,18 ммоль, 36,09 экв) по каплям добавляли при 0°C. Указанную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°C. ТСХ показала завершение реакции. Указанную смесь охлаждали до 0°C, и воду добавляли для гашения указанной смеси. Водную фазу экстрагировали с

использованием смеси дихлорметан: метанол (10:1,100 мл×3), объединенные органические фазы промывали насыщенным водным солевым раствором (200 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутилового эфира 4-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]амино]-1,4-дiazепан-1-карбоновой кислоты (800,00 мг, 1,60 ммоль, выход составил 97,44%), который представлял собой желтое твердое вещество, и который непосредственно использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. Значение  $C_{24}H_{32}N_6O_4S[M+H]^+$  501 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 501.

Стадия 5: трет-бутиловый эфир 4-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]амино]-1,4-дiazепан-1-карбоновой кислоты (400,00 мг, 799,03 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и метаноле (10 мл) и водный раствор (5 мл) гидроксида натрия (191,77 мг, 4,79 ммоль) добавляли при 25°C. Указанную смесь перемешивали в течение 2 ч при 70°C. ТСХ показала завершение реакции. Указанную смесь охлаждали до 25°C и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остатки экстрагировали с использованием смеси дихлорметан: метанол (10:1, 100 мл×3), объединенные органические фазы промывали насыщенным водным солевым раствором (20 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутилового эфира 4-[метил(7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино]

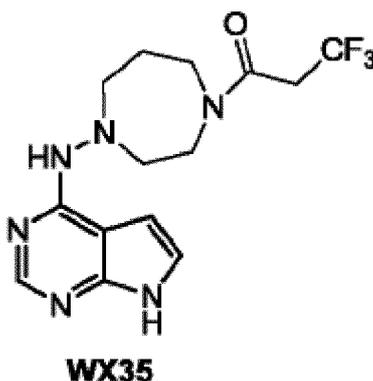
-1,4-дiazепан-1-карбоновой кислоты (270,00 мг, неочищенный продукт), который представлял собой желтое твердое вещество и который непосредственно использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. Значение  $C_{17}H_{26}N_6O_2[M+H]^+$  347 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 347.

Стадия 6: трифторуксусную кислоту (10 мл) добавляли партиями к раствору дихлорметана (10 мл) и трет-бутилового эфира 4-[метил(7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино]-1,4-дiazепан-1- карбоновой кислоты (270,00 мг, 779,38 мкмоль) при 0°C. Указанную смесь перемешивали в течение 30 мин при 25°C. ТСХ показала завершение реакции. Указанную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-(1,4-азациклогептан-1-ил)-*N*-метил-7*H*-пирроло[2,3-*d*] пиримидин-4-амина (180,00 мг, неочищенный продукт), который представлял собой желтое твердое вещество и который непосредственно использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. Значение  $C_{12}H_{18}N_6[M+H]^+$  247 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 247.

Стадия 7: раствор ДМФА (3 мл) и 2-цианоуксусной кислоты (43,94 мг, 516,62 мкмоль), HOBT (93,07 мг, 688,82 мкмоль) и EDCI (132,05 мг, 688,82 мкмоль) перемешивали в течение 30 мин при 25°C, затем добавляли раствор ДМФА (3 мл) и *N*-(1,4-азациклогептан-1-ил)-7*H*- пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амина (80,00 мг, 344,41 мкмоль) и триэтиламина (174,25 мг, 1,72 ммоль). Указанную смесь перемешивали в течение 12 ч при 25°C. ЖХ-МС показала завершение

реакции. Указанную смесь концентрировали при пониженном давлении и остатки очищали щелочной ВЭЖХ препаративного типа с получением **WX34** (10,00 мг, выход составил 9,70%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta = 8,14$  (br. s., 1H), 7,18 (br. s., 1H), 6,83 (br. s., 1H), 3,78 - 3,70 (m, 2H), 3,69 - 3,61 (m, 2H), 3,28 - 3,04 (m, 4H), 2,18 (s, 1H), 2,07 (br. s., 1H), 1,34 - 1,29 (m, 2H). Значение  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$  314 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 314.

#### Вариант реализации 32

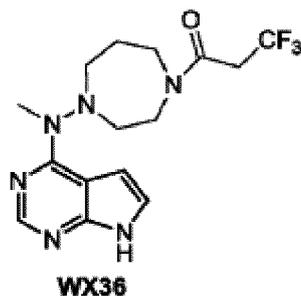


L-(4-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-диазепан-1-ил)-3,3,3-трифтортрифторпропан-1-он

**WX35** получали с использованием способа получения, аналогичного Варианту реализации 31, и неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ препаративного типа с получением **WX35**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta = 8,39 - 8,35$  (m, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 6,70 - 6,65 (m, 1H), 5,13 (dd,  $J=6,7, 13,4$  Гц, 1H), 4,78 - 4,71 (m, 1H), 4,34 (dd,  $J=4,8, 15,3$  Гц, 1H), 4,06 - 4,01 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 1H), 3,84 (d,  $J=3,8$  Гц, 1H), 3,81 - 3,75

(m, 1H), 3,72 - 3,66 (m, 1H), 3,60 - 3,49 (m, 2H), 2,60 - 2,44 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H). Значение  $C_{14}H_{17}F_3N_6O[M+H]^+$  343 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 343.

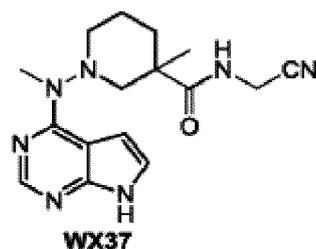
### Вариант реализации 33



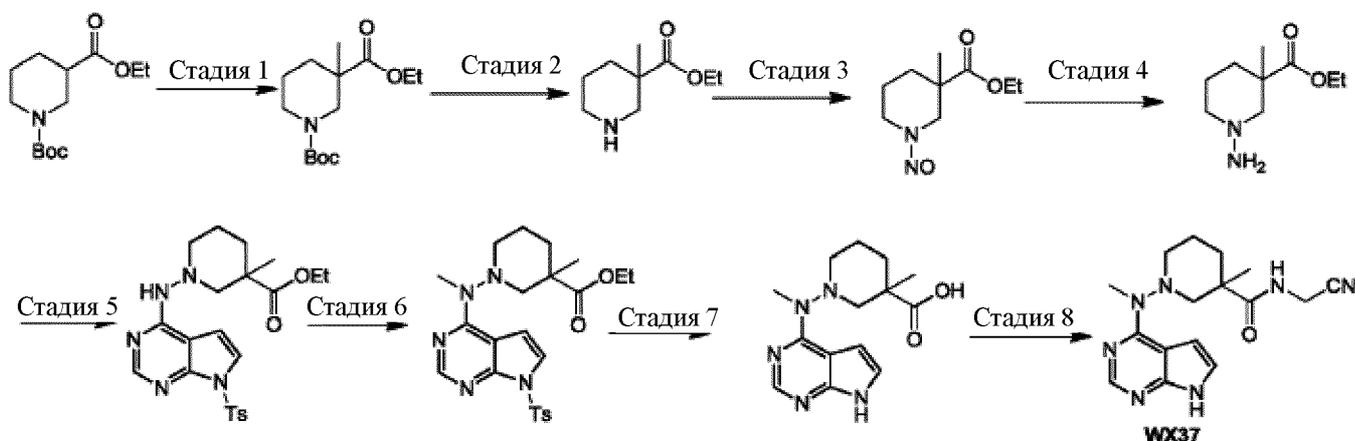
3,3,3-трифтор-1-(4-метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-  
дiazепан-1-ил)пропан-1-он

**WX36** получали с использованием способа получения, аналогичного Варианту реализации 31, и неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ препаративного типа с получением **WX36**.  $^1H$  ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  = 8,33 - 8,29 (m, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 6,85 - 6,82 (m, 1H), 4,32 - 4,14 (m, 1H), 3,85 - 3,70 (m, 3H), 3,58 (d,  $J=7,0$  Гц, 3H), 3,31 - 3,25 (m, 1H), 3,16 - 2,97 (m, 2H), 2,34 - 2,08 (m, 2H). Значение  $C_{15}H_{19}F_3N_6O[M+H]^+$  357 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 357.

### Вариант реализации 34



*N*-(цианометил)-3-метил-1-(метил(7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)пиперидил-3-формаид



Стадия 1: тетрагидрофуран (150 мл) добавляли в круглую колбу с пламенной сушкой в атмосфере аргона и охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ , и затем добавляли диизопропиламин (6,13 г, 60,62 ммоль, 1,20 экв), и затем *n*-бутиллитий (2,5 М, 24,25 мл, 1,20 экв) по каплям добавляли в течение 30 мин. Указанную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при  $0^{\circ}\text{C}$ . Раствор тетрагидрофурана (150 мл) и этилового эфира трет-бутилоксикарбонил-3-пиперидилкарбоновой кислоты (13,00 г, 50,52 ммоль, 1,00 экв) по каплям добавляли в указанный выше раствор при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин; указанный реагент перемешивали в течение 1,5 ч при  $-78^{\circ}\text{C}$ , и затем по каплям добавляли метилйодид (31,94 г, 224,81 ммоль, 4,45 экв). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при

той же температуре, и затем медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь гасили насыщенным хлоридом аммония (50 мл) и экстрагировали с использованием этилацетата (200 мл×2). Объединенную органическую экстракционную жидкость промывали насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) и солевым водным раствором (50 мл), сушили и концентрировали сульфатом натрия с получением неочищенного соединения этилового эфира 1-трет-бутилоксикарбонил-3-метил-3-пиперидилкарбоновой кислоты (15 г, неочищенный продукт), который непосредственно использовали на следующей реакции без дополнительной очистки. Значение  $C_{14}H_{25}NO_4[M+H]^+$  272, рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 272.

Стадия 2: трифторуксусную кислоту (25 мл) добавляли партиями к раствору дихлорметана и этилового эфира 1-трет-бутилоксикарбонил-3-метил-3-пиперидилкарбоновой кислоты ((13,70 г, 50,49 ммоль, 1,00 экв) при 0°C. Указанную смесь перемешивали в течение 30 мин при 25°C. ТСХ показала завершение реакции. Указанную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением этил-3-метилпиперидил-3-карбоксилата (9 г, неочищенный продукт), который представлял собой желтое маслянистое вещество и который непосредственно использовали на следующей реакции без дополнительной очистки. Значение  $C_9H_{17}NO_2[M+H]^+$  172 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 172.

Стадия 3: этил-3-метилпиперидил-3-карбоксилат (8,60 г, 50,22 ммоль, 1,00 экв) растворяли в уксусной кислоте (30 мл) и воде (30 мл), и водный раствор (30 мл) нитрита натрия (6,93 г, 100,44 ммоль, 2,00 экв) по каплям добавляли при 0°C. Водный раствор по каплям добавляли в течение 10 мин. В ходе указанного периода температуру поддерживали ниже 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры (25°C) и перемешивали в течение 3 ч при 25°C. ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 1:1) показала, что исходные вещества были полностью израсходованы. Лед медленно добавляли в реакционный раствор для гашения и затем этилацетат (100 мл×3) использовали для экстракции. Объединенные органические фазы разбавляли водой (100 мл), нейтрализовывали карбонатом натрия, промывали водой (100 мл×2) и насыщенным солевым раствором (20 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остатки очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш силикагель, петролейный эфир: этилацетат = 5:1-3:1) с получением этил-3-метил-1-нитрозо-пиперидил-3-карбоксилата (3,10 г, 15,48 ммоль, выход составил 30,83%), который представлял собой желтое маслянистое вещество. Значение  $C_9H_{16}N_2O_3[M+H]^+201$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 201.

Стадия 4: цинк (5,06 г, 77,41 ммоль, 5,00 экв) добавляли в метанольный раствор (50 мл) этил-3-метил-1-нитрозо-пиперидил-3-карбоксилата (3,10 г, 15,48 ммоль, 1,00 экв) при 0°C. Указанную смесь перемешивали в течение 5

мин при 0°C. Затем уксусную кислоту (15 мл) по каплям добавляли и в то же время температуру поддерживали ниже 0°C. После добавления уксусной кислоты указанную смесь перемешивали в течение 3 ч при 25°C. ТСХ показала завершение реакции. Указанную смесь фильтровали и фильтрат разбавляли водой (100 мл) и дихлорметаном (100 мл), охлаждали до 0°C, и подщелачивали твердым карбонатом натрия до pH=8-9; затем органические фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном: метанолом (10:1, 100 мл×3); объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением этил-1-амино-3-метил-пиперидил-3-карбоксилата (2,80 г, выход составил 97,12%), который представлял собой светло-коричневое маслянистое вещество. Значение  $C_9H_{18}N_2O_2[M+H]^+187$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 187.

Стадия 5: этил-1-амино-3-метилпиперидил-3-карбоксилат (2,80 г, 15,03 ммоль, 1,00 экв) и 4-хлор-7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин (4,86 г, 15,79 ммоль, 1,05 экв) растворяли в диоксане (30 мл) и добавляли триэтиламин (2,28 г, 22,55 ммоль, 1,50 экв). Указанную смесь перемешивали в течение 5 ч при 110°C. ТСХ показала завершение реакции. Указанную смесь охлаждали до 25°C. Указанную смесь разбавляли водой (20 мл), водную фазу экстрагировали с использованием этилацетата (100 мл×2), органические фазы объединяли и последовательно промывали водой (30 мл×2) и

насыщенным соевым водным раствором (20 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остатки очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 5:1 - 1:1) с получением этил-3-метил-1-[[7-(тозил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино] пиперидил-3-карбоксилата (1,10 г, 2,40 ммоль, выход составил 15,96%), который представлял собой желтое твердое вещество. Значение  $C_{22}H_{27}N_5O_4S[M+H]^+$  458 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 458.

Стадия 6: гидрид натрия (124,80 мг, 3,12 ммоль, 1,30 экв) добавляли партиями к раствору тетрагидрофурана и (30 мл) 3-метил-1-[[7-(тозил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино]пиперидил-3-карбоксилата (1,10 г, 2,40 ммоль, 1,00 экв) в защитной атмосфере азота при 0°C. Указанную смесь перемешивали в течение 30 мин при 25°C, затем снова охлаждали до 0°C и добавляли метилйодид (511,87 мг, 3,61 ммоль, 1,50 экв). Указанную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при 25°C. ТСХ показала завершение реакции. Воду (10 мл) добавляли для гашения реакционного раствора. Водную фазу экстрагировали с использованием этилацетата (50 мл×2), объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остатки очищали с помощью хроматографии на силикагеле (100-200 меш силикагель, петролейный эфир: этилацетат = 3:1 - 1:1) с получением метилового эфира 3-метил-1-[метил-[7-

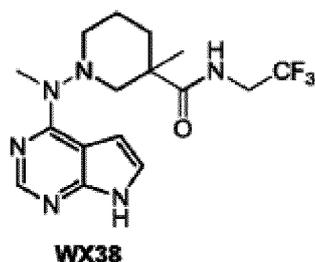
(тозил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино] пиперидил-3-карбоновой кислоты (1,00 г, 2,12 ммоль, где выход составил 88,36%), который представлял собой желтое твердое вещество. Значение  $C_{23}H_{29}N_5O_4S[M+H]^+$ 472 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 472.

Стадия 7: этиловый эфир 3-метил-1-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино] пиперидил-3-карбоновой кислоты (1,00 г, 2,12 ммоль, 1,00 экв) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и метаноле (10 мл) при 25°C, и добавляли водный раствор (5 мл) гидроксида натрия (848,00 мг, 21,20 ммоль, 10,00 экв). Затем указанную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 5 ч. ТСХ показала завершение реакции. Указанную смесь охлаждали до 25°C и концентрировали при пониженном давлении. Остатки подкисляли разбавленной HCl (водный раствор) до pH=5-6, и затем концентрировали при пониженном давлении с получением 3-метил-1-[метил(7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)ил-амино]пиперидил-3-карбоновой кислоты (600,00 мг, неочищенный продукт), которая представляла собой желтое твердое вещество и которую непосредственно использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. Значение  $C_{14}H_{19}N_5O_2[M+H]^+$ 290 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 290.

Стадия 8: 3-метил-1-[метил(7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)ил-амино]пиперидил-3-карбоновую кислоту (300,00 мг, 1,04 ммоль, 1,00 экв),

HOBT (281,05 мг, 2,08 ммоль, 2,00 экв) и EDCI (398,74 мг, 2,08 ммоль, 2,00 экв) растворяли в ДМФА (4 мл) и перемешивали в течение 30 мин при 25°C, затем последовательно добавляли 2-аминоацетонитрил (192,46 мг, 2,08 ммоль, 2,00 экв) и триэтиламин (420,95 мг, 4,16 ммоль, 4,00 экв). Указанную смесь перемешивали в течение 12 ч при 25°C. ЖХ-МС показала завершение реакции. Указанную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным солевым раствором (20 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия и фильтровали, и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остатки очищали с использованием щелочной ВЭЖХ препаративного типа с получением **WX37**: *N*-(цианометил)-3-метил-1-[метил(7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-ил)амино]пиперидил-3-формамида (130,00 мг, 397,09 мкмоль, выход составил 38,18%). Значение C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O[M+H]<sup>+</sup>328 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 328, <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ= 8,18 (br. s., 1H), 7,11 (d, *J*=3,3 Гц, 1H), 6,71 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 4,25 (d, *J*=17,3 Гц, 1H), 3,93 (br. s., 1H), 3,29 (br. s., 3H), 2,99 - 2,80 (m, 4H), 2,24 (d, *J*=11,5 Гц, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,75 (d, *J*=12,3 Гц, 1H), 1,19 (s, 4H). Значение C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O[M+H]<sup>+</sup>328 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 328.

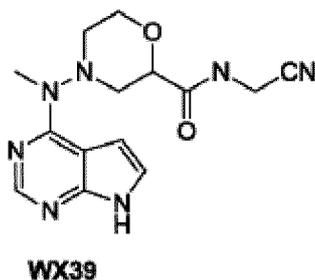
### Вариант реализации 35



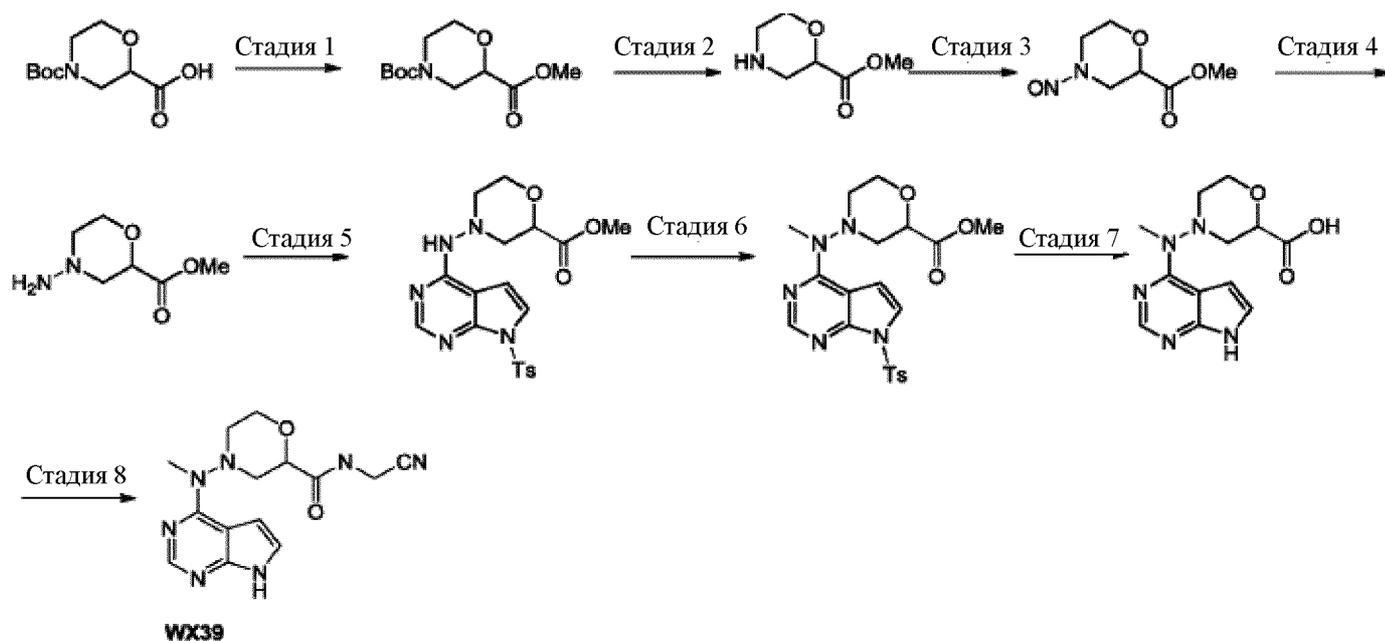
3-метил-1-(метил(7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)пиперидил-3-формаид

**WX38** получали с использованием способа получения, аналогичного Варианту реализации 34, и неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ препаративного типа с получением **WX38**. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-*d*4) δ= 8,15 (s, 1H), 7,08 (d, *J*=3,3 Гц, 1H), 6,73 (br. s., 1H), 4,25 - 4,12 (m, 1H), 3,50 (br. s., 1H), 3,30 (s, 3H), 2,97 - 2,80 (m, 4H), 2,23 (d, *J*=12,5 Гц, 1H), 2,12 - 1,98 (m, 1H), 1,74 (d, *J*=13,1 Гц, 1H), 1,19 (br. s., 4H). Значение C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O[M+H]<sup>+</sup>371 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 371.

Вариант реализации 36



*N*-(цианоэтил)-4-(метил(7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино)морфолин-2-формаид



Стадия 1: 4-(трет-бутилоксикарбонил)морфолин-2-карбоновую кислоту (7,30 г, 31,57 ммоль) растворяли в смешанном растворителе дихлорметана (150,00 мл) и метанола (10,00 мл), и затем раствор гексана и TMSCHN<sub>2</sub> (2 М, 23,68 мл) по каплям добавляли в защитной атмосфере азота при 0°С. Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 25°С. ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 1:1) показала, что исходные вещества полностью прореагировали. Насыщенный раствор хлорида аммония (20 мл) добавляли для гашения, затем дихлорметан использовали для экстракции (100 мл×2), объединенные органические фазы промывали насыщенным водным солевым раствором (20 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метилового эфира 4-(трет-бутилоксикарбонил)морфолин-2-карбоновой кислоты (8,00 г, неочищенный продукт), который представлял собой светло-коричневое твердое вещество и который непосредственно использовали в

следующей реакции без дополнительной очистки. дихлорметан Значение  $C_{11}H_{19}NO_5[M+H]^+246$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 246.

Стадия 2: Раствор диоксана (4 М, 32,62 мл) и соляной кислоты по каплям добавляли к раствору дихлорметана (100,00 мл) и метилового эфира и 4-(трет-бутилоксикарбонил)морфолин-2-карбоновой кислоты (8,00 г, 32,62 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 25°C. ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 3:1) показала, что исходные вещества были полностью израсходованы. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением метилового эфира морфолин-2-карбоновой кислоты (6,00, неочищенный продукт), который представлял собой белое твердое вещество и который непосредственно использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. Значение  $C_6H_{11}NO_3[M+H]^+146$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 146.

Стадия 3: метиловый эфир морфолин-2-карбоновой кислоты (5,70 г, 31,38 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (50,00 мл) и воде (50,00 мл) и водный раствор (50,00 мл) нитрита натрия (4,33 62,77 ммоль) по каплям добавляли в указанный выше раствор при 0°C. Указанную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C и затем перемешивали в течение 2 ч при 25°C. ТСХ показала завершение реакции. Воду (30 мл) добавляли для гашения реакции. Водную фазу экстрагировали с использованием этилацетата (100 мл×2).

Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным солевым раствором (20 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме при 70°C для удаления части уксусной кислоты. Остатки растворяли в смешанном растворе этилацетата (100 мл) и воды (50 мл), и подщелачивали твердым гидрокарбонатом натрия до pH=8-9. Указанную смесь экстрагировали с использованием этилацетата (100 мл×2), объединенные органические фазы промывали насыщенным водным солевым раствором (20 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метилового эфира 4-нитрозо-морфолин-2-карбоновой кислоты (5,40 г, выход составил 97,83%), который представлял собой светло-коричневое твердое вещество. Значение  $C_6H_{10}N_2O_4[M+H]^+$  175 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 175.

Стадия 4: метиловый эфир 4-нитрозо-морфолин-2-карбоновой кислоты (4,40 г, 25,27 ммоль) растворяли в метаноле (50,00 мл) и охлаждали до -10°C, затем цинк (8,26 г, 126,33 ммоль) добавляли в указанный раствор в защитной атмосфере азота, и уксусную кислоту (15,17 г, 252,66 ммоль) по каплям добавляли при температуре от -10°C до 0°C. Указанную смесь перемешивали в течение 60 мин при 0°C и затем перемешивали в течение 4 ч при 25°C. ТСХ показала завершение реакции. Указанную смесь фильтровали и промывали метанолом (1000 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении при 70°C. Остатки разделяли в дихлорметане: метаноле (10:1, 400 мл) и

подщелачивали до pH=8-9. Указанную смесь фильтровали с помощью диатомита и промывали дихлорметаном: метанолом (10:1). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метилового эфира 4-аминаморфолин-2-карбоновой кислоты (5,30 г, неочищенный продукт), который представлял собой желтое маслянистое вещество и который непосредственно использовали на следующей реакции без дополнительной очистки. Значение  $C_6H_{12}N_2O_3[M+H]^+161$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 161.

Стадия 5: метиловый эфир 4-аминаморфолин-2-карбоновой кислоты (4,30 г, 26,85 ммоль) и 4-хлор-7-(тозил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин (8,26 г, 26,85 ммоль) растворяли в диоксане (100,00 мл) и триэтиламин (8,15 г, 80,55 ммоль) добавляли в защитной атмосфере азота. Указанную выше смесь перемешивали в течение 24 ч при 110°C. ТСХ показала отсутствие прогресса реакции. Указанную смесь охлаждали до 25 °C и затем концентрировали при пониженном давлении при 50°C. Остатки разбавляли водой (50 мл), водную фазу экстрагировали этилацетатом (100 мл×3), объединенные органические фазы промывали насыщенным водным солевым раствором (20 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остатки очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш силикагель, петролейный эфир: этилацетат: дихлорметан = 5:1:0,5 - 1:1:1) с получением метилового эфира 4-[[7-(тозил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]амино]морфолин-2-карбоновой

кислоты (3,80 г, 7,93 ммоль, выход составил 29,52%), который представлял собой желтое твердое вещество. Значение  $C_{19}H_{21}N_5O_5S[M+H]^+432$ , рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 432.

Стадия 6: метиловый эфир 4-[[7-(тозил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]амино]морфолин-2-карбоновой кислоты (3,80 г, 8,81 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (100,00 мл) и гидрид натрия (422,80 мг, 10,57 ммоль, 1,20 экв) добавляли партиями в защитной атмосфере азота при 0°C. Реакционный раствор перемешивали в течение 60 мин при 0°C, затем по каплям добавляли метилйодид (7,17 г, 50,48 ммоль) при 0°C и непрерывно перемешивали в течение 4 ч при 25°C. ТСХ показала завершение реакции. Указанную смесь охлаждали до 0°C и воду (20 мл) добавляли для гашения. Водную фазу экстрагировали с использованием этилацетата (100 мл×2), объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остатки очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш силикагель, петролейный эфир: этилацетат = 3:1 - 1:1) с получением метилового эфира 4-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]амино]морфолин-2-карбоновой кислоты (140,00 мг, выход составил 3,39%), который представлял собой желтое твердое вещество. Значение  $C_{20}H_{23}N_5O_5S[M+H]^+446$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 446.

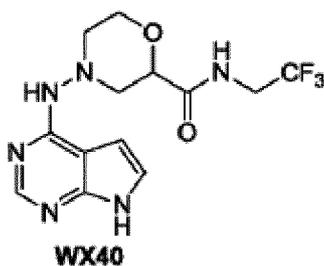
Стадия 7: водный раствор (2,50 мл) гидроксида натрия (50,28 мг, 1,26 ммоль)

добавляли в смешанной раствор тетрагидрофурана (5,00 мл) и метанола (5,00 мл) и метилового эфира 4-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]амино]морфолин-2- карбоновой кислоты (140,00 мг, 314,26 мкмоль). Указанную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100°C. ЖХ-МС показала завершение реакции. Указанную смесь охлаждали до 25 °С и затем концентрировали при пониженном давлении при 50°C. Остатки нейтрализовали с помощью водного раствора разбавленной соляной кислоты и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[метил(7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино]морфолин-2 -муравьиной кислоты (120 мг, неочищенный продукт), которая представляла собой желтое твердое вещество и которую непосредственно использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. Значение  $C_{12}H_{15}N_5O_3[M+H]^+$  278 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 278.

Стадия 8: 4-[метил(7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино]морфолин-2- муравьиную кислоту (45,00 мг, 162,29 мкмоль), НОВt (43,86 мг, 324,58 мкмоль) и EDCI (62,22 мг, 324,58 мкмоль) растворяли в ДМФА (4,00 мл). Указанную смесь перемешивали в течение 30 мин при 25°C, затем добавляли 2-аминоацетонитрил (30,03 мг, 324,58 мкмоль) и триэтиламин (65,69 мг, 649,16 мкмоль), и затем указанную смесь перемешивали в течение 12 ч при 25°C. ЖХ-МС показала завершение реакции. Указанную смесь разбавляли водой (5 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном: метанолом (5:1, 20 мл×3), объединенные органические фазы промывали насыщенным

солевым раствором (20 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остатки очищали с помощью ВЭЖХ щелочного типа с получением WX39 (20,00 мг, выход составил 39,08%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  = 8,16 (s, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 4,63 (br. s., 1H), 4,47 (dd,  $J=2,8, 10,0$  Гц, 1H), 4,24 - 4,13 (m, 3H), 4,05 (t,  $J=10,5$  Гц, 1H), 3,29 - 3,18(m, 5H), 3,00 - 2,84 (m, 2H). Значение  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+316$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 316.

#### Вариант реализации 37

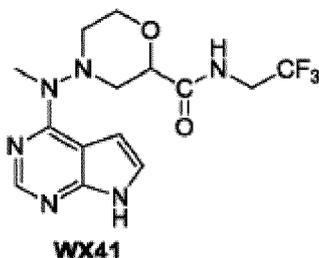


4-((7H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино)-N-(2,2,2-трифторэтил)  
морфолин-2-формаид

**WX40** получали с использованием способа получения, аналогичного Варианту реализации 36, и неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ препаративного типа с получением **WX40**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$ = 8,13 (s, 1H), 7,14 (d,  $J=3,3$  Гц, 1H), 6,86 (br. s., 1H), 4,63 (s, 1H), 4,39 (dd,  $J=2,4, 10,4$  Гц, 1H), 4,12 (d,  $J=11,5$  Гц, 1H), 4,02 - 3,88 (m, 3H), 3,41 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 3,07 (d,  $J=10,8$  Гц, 1H), 2,92 - 2,82 (m, 1H), 2,66 (d,  $J=16,1$  Гц, 1H). Значение  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+345$  рассчитывали с

использованием MS ESI и оно составило 345.

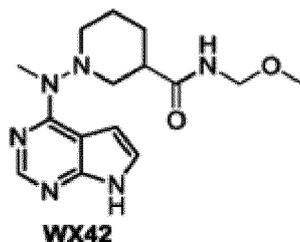
### Вариант реализации 38



4-(метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(2,2,2-трифторэтил)морфолин-2-формаид

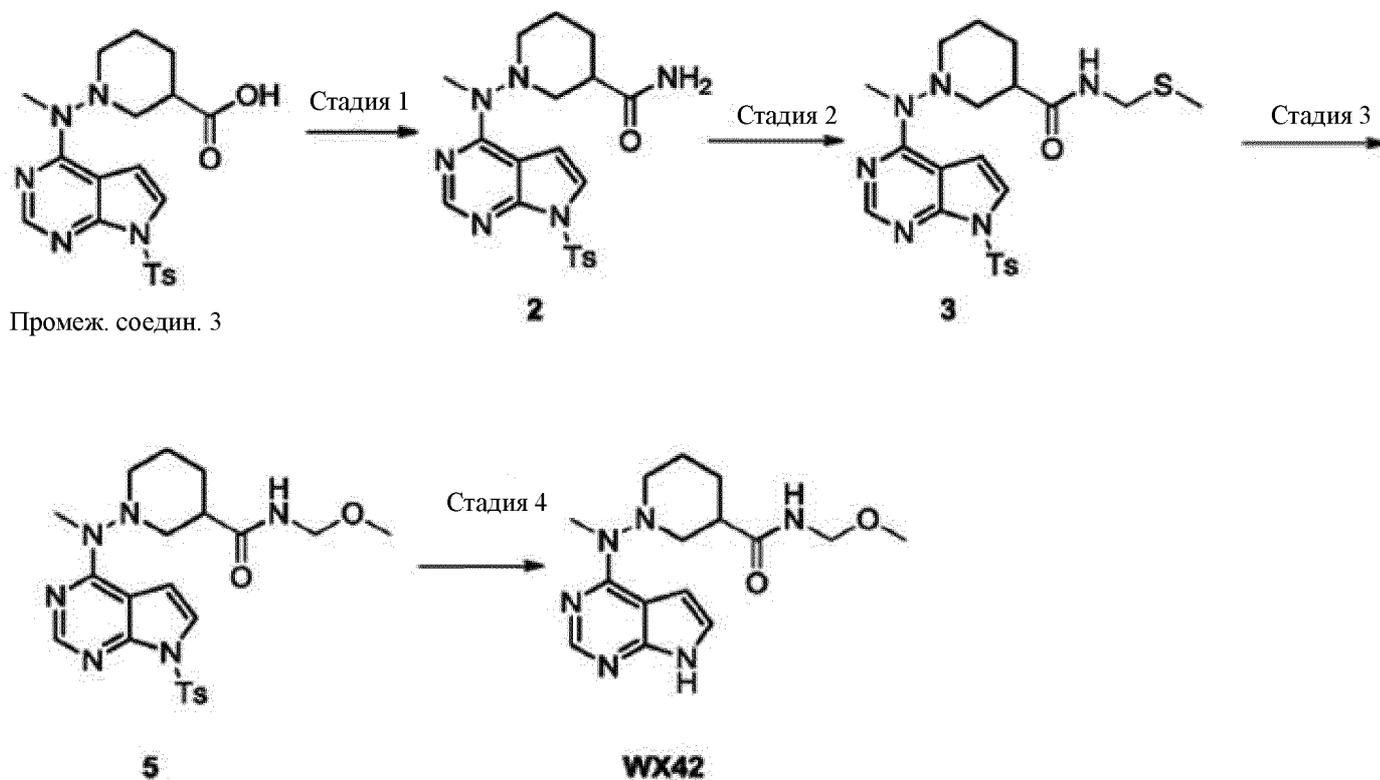
**WX41** получали с использованием способа получения, аналогичного Варианту реализации 36, и неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ препаративного типа с получением **WX41**.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  = 8,16 (s, 1H), 7,11 (br. s., 2H), 4,63 (br. s., 1H), 4,47 (dd,  $J=2,8, 10,0$  Гц, 1H), 4,21 - 4,14 (m, 1H), 4,05 (t,  $J=10,4$  Гц, 1H), 3,94 (d,  $J=9,3$  Гц, 2H), 3,26 - 3,15 (m, 5H), 2,99 - 2,84 (m, 2H). Значение  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+359$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 359.

### Вариант реализации 39



N-(метоксиметил)-1-[метил-(7H-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-)]амино]

пиперидил-3-формаид



Стадия 1: 1-[метил-[7-(тозил)пиррол[2,3-d]пиримидин-4-]амино]пиперидил-3- муравьиную кислоту (672,75 мг, 1,57 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (30,00 мл) и добавляли триэтиламин (474,98 мг, 4,69 ммоль) и изопропилхлорформиат (191,75 мг, 1,56 ммоль) в защитной атмосфере азота, затем указанную смесь перемешивали со взаимодействием в течение 2 ч. ТСХ показала, что исходные вещества полностью прореагировали и образовалось промежуточное соединение. Добавляли  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (548,41 мг, 15,65 ммоль) и непрерывно перемешивали с обеспечением взаимодействия в течение 12 ч. ТСХ показала, что исходные вещества полностью прореагировали. Воду (10 мл) и этилацетат (10 мл×3) добавляли для экстракции. Органические слои объединяли, промывали

насыщенным соевым раствором (10 мл×1), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и проводили перегонку при пониженном давлении с удалением растворителя, получали серое твердое вещество, дополнительно очищали с помощью преп. ТСХ (ДХМ: MeOH=20:1) с получением 1-[метил-[7-(тозил)пиррол[2,3-d]пиримидин-4-]амино] пиперидил)-3-формамида (590,00 мг, 76,92%). Значение  $C_{20}H_{24}N_6O_3S[M+H]^+$  429,16 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 429.

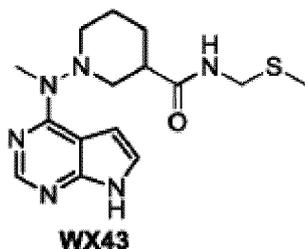
Стадия 2: 1-[метил-[7-(тозил)пиррол[2,3-d]пиримидин-4-]амино]пиперидил)-3- формаamid (195,00 мг, 456,12 мкмоль) растворяли в ДМФА (2 мл), последовательно добавляли  $K_2CO_3$  (157,60 мг, 1,14 ммоль), KI (37,86 мг, 228,06 мкмоль) и хлорметилметилсульфид (65 мг, 684 мкмоль), нагревали до 80°C и перемешивали в течение 12 ч. ТСХ показала, что исходные вещества полностью прореагировали. Воду (15 мл) и этилацетат (10 мл×3) добавляли для экстракции. Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл×1), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и проводили перегонку при пониженном давлении с удалением растворителя, с получением серого твердого вещества и разделяли твердое вещество с помощью преп. ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 1:1) с получением 1-[метил-[7-(тозил)пиррол[2,3-d]пиримидин-4-]амино]-N-[(метилмеркапто)метил]пиперидил-3-формамида (75,00 мг, 33,72%). Значение  $C_{22}H_{28}N_6O_3S_2[M+H]^+$  489,17 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 489.

Стадия 3: 1-[метил-[7-(тозил)пиррол[2,3-d]пиримидин-4-]амино]-N-[(метилмеркапто)метил]пиперидил-3-формаид (121,00 мг, 248,13 мкмоль) разделяли в дихлорметане ДХМ (10,00 мл) и партиями добавляли *m*-CPBA (100,75 мг, 496,27 мкмоль, 2,00 экв), и затем перемешивали с обеспечением взаимодействия в течение 12 ч при 25°C. ТСХ показала, что исходные вещества полностью прореагировали, и ЖХ-МС показала образование продукта. Насыщенный тиосульфат натрия (5 мл×3) добавляли для гашения остаточного *m*-CPBA и дихлорметан (10 мл×3) использовали для экстракции, затем органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл×1), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и проводили перегонку при пониженном давлении с удалением растворителя, с получением серого твердого вещества и разделяли с помощью препаративной ТСХ (ДХМ: MeOH = 10: 1) с получением бледно-желтого вязкого вещества 1-[метил-[7-(тозил)пиррол[2,3-d]пиримидин-4-]амино]-N-[(метилсульфонил)метил]пиперидил-3-формаида (88,00 мг, 68,25%). Вязкое вещество растворяли в метаноле и нагревали с получением N-(метоксиметил)1-[метил-[7-(тозил)пиррол[2,3-d]пиримидин-4-]амино]пиперидил)-3-формаида. Растворитель удаляли и указанный продукт непосредственно использовали на следующей реакции без дополнительной очистки. Значение  $C_{22}H_{28}N_6O_4S$   $[M+H]^+$ 473,19 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 473.

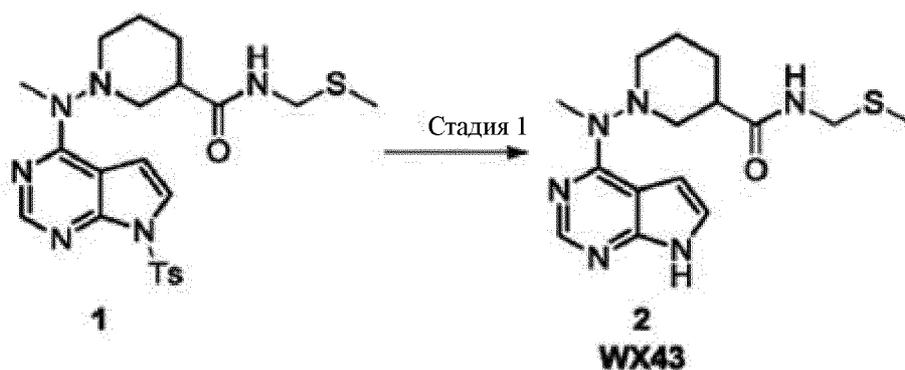
Стадия 4: N-(метоксиметил)1-[метил-[7-(тозил)пиррол[2,3-d]пиримидин-

4-]амино] пиперидил)-3-формаид (80,00 мг, 169,29 мкмоль) растворяли в метаноле (2,00 мл), добавляли NaOH (1 М, 508 мкл) и перемешивали со взаимодействием в течение 24 ч при 25°C. ТСХ показала, что исходные вещества полностью прореагировали и ЖХ-МС показала образование продукта. Добавляли воду (10 мл), указанную смесь фильтровали и указанный продукт промывали смешанным растворителем (ДХМ: MeOH = 5:1) и концентрировали с получением белого твердого, и препаративную ВЭЖХ (щелочной метод) применяли с получением **WX42**: N-(метоксиметил)1-[метил-(7Н-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-]амино] пиперидил)-3-формаида (13,40 мг, 24,86%). Значение  $C_{15}H_{22}N_6O_2[M+H]^+$  319,18 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 319.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  = 8,13 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 4,53-4,61 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,99-3,09 (m, 2H), 2,74-2,98 (m, 3H), 1,83-2,06 (m, 3H), 1,40-1,61 (m, 1H).

#### Вариант реализации 40

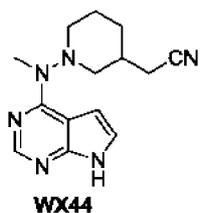


1-[метил-[7Н-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-]амино]-N-(метилтиометил)  
пиперидил-3-формаид



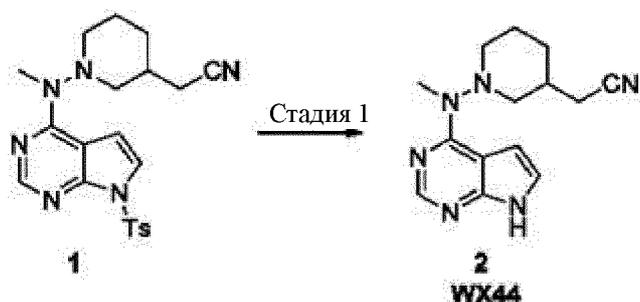
Стадия 1: 1-[метил-[7-(тозил)пиррол[2,3-d]пиримидин-4-]амино]-N-[(метилмеркапто)метил]пиперидил-3-формаид растворяли в смешанном растворителе MeOH (5,00 мл) и H<sub>2</sub>O (2,00 мл), добавляли NaOH (16,95 мг, 423,63 мкмоль), и перемешивали с обеспечением взаимодействия в течение 12 ч при 25°C. ТСХ показала, что исходные вещества полностью прореагировали. ЖХ-МС показала образование продукта. HCl (1 М\*10 мл) добавляли с доведением до pH=7-8, затем указанную смесь концентрировали до 5 мл и разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (щелочной метод) с получением **WX43**: 1-[метил-[7H-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-амино]-N-(метилтиометил) пиперидил-3-формаида (9,30 мг, 9,85%). Значение C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>OS[M+H]<sup>+</sup>334,16 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 335, <sup>1</sup>НЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ = 8,12 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 4,33 - 4,17 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,08 -2,79 (m, 5H), 2,12 (s, 3H), 2,01 - 1,86 (m, 3H), 1,50 (d, J=10,0 Гц, 1H).

### Вариант реализации 41



2-[1-[метил[7Н-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-]амино]-3-пиперидил]

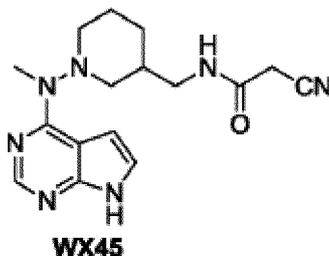
ацетонитрил



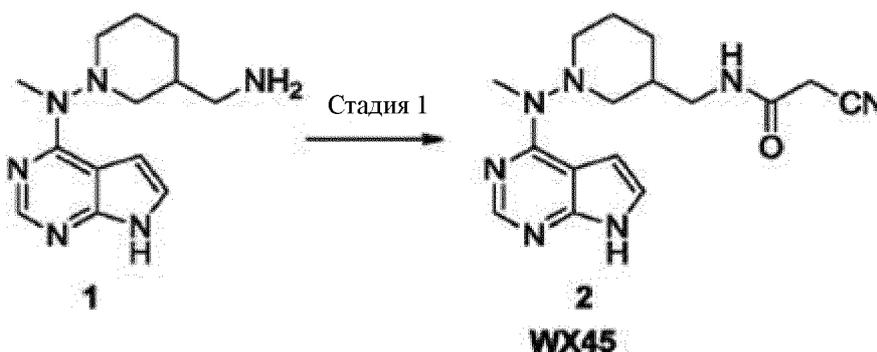
Стадия 1: 2-[1-[метил[7-(тозил)пиррол[2,3-d]пиримидин-4-]амино]-3-пиперидил] ацетонитрил растворяли в смешанном растворителе ТГФ (90,00 мкл)/H<sub>2</sub>O (180,00 мкл)/MeOH (180,00 мкл), добавляли NaOH (26,91 мг, 672,75 мкмоль) и перемешивали с обеспечением взаимодействия в течение 12 ч при 25°C. ЖХ-МС показала завершение реакции. Перемешивание останавливали и указанную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением органического растворителя, доводили с помощью HCl (1 Mx5 мл) до pH=7-8 и разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (щелочной метод) с получением **WX44**: 2-[1-[метил[7Н-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-]амино] -3-пиперидил]ацетонитрила (30,00 мг, 48,55%). Значение C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>[M+H]<sup>+</sup>271,16 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 271. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ = 8,16-8,10 (m, 1H), 7,08 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,03 (d, J=3,3 Гц, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,03 (d, J=7,3 Гц, 1H),

2,97-2,79 (m, 2H), 2,67 (t, J=10,5 Гц, 1H), 2,53 - 2,41 (m, 2H), 2,33-2,19 (m, 1H), 2,04-1,81 (m, 3H), 1,21 - 1,00 (m, 1H).

### Вариант реализации 42



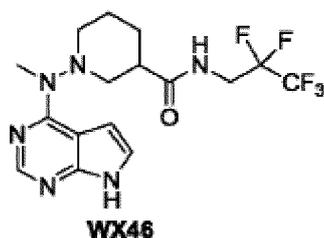
2-циано-N-((метил(7H-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-3-ил)метил)ацетамид



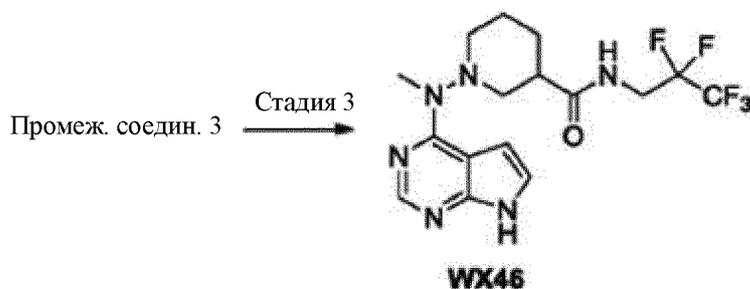
Стадия 1: 2-цианоуксусную кислоту (158,14 мг, 1,86 ммоль) растворяли в ДМФА (4 мл), добавляли HOBT (502,41 мг, 3,72 ммоль) и EDCI (712,78 мг, 3,72 ммоль) и перемешивали со взаимодействием в течение 30 мин при 25°C. добавляли N-[3-(аминометил)пиперидин-1-ил]-N-метил-7H-пиррол [2,3-d]пиримидин-4-амин (134,68 мг, 903,53 мкмоль), затем добавляли Et<sub>3</sub>N (752,49 мг, 7,44 ммоль) и указанную смесь перемешивали с обеспечением взаимодействия в течение 12 ч при 25°C. ТСХ показала, что исходные вещества полностью прореагировали и ЖХ-МС показала образование

продукта. Перемешивание останавливали и указанную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением ДМФА и разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (щелочной метод) с получением **WX45**: 2-циано-N-((метил(7Н-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-3-ил)метил)ацетамида (7,70 мг, 6,27%). Значение  $C_{16}H_{21}N_7O[M+H]^+$  328,18 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 328,  $^1H$  ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$ = 8,11 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,20 - 3,09 (m, 2H), 3,03 -2,82 (m,3H), 2,65 -2,48 (m, 2H), 2,22 - 2,04 (m, 1H), 1,97 - 1,79 (m, 3H), 1,31 - 1,18 (m, 1H), 1,08-0,88 (m, 1H).

### Вариант реализации 43



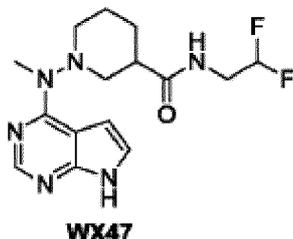
1-[метил(7Н-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-)амино]-N-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)пиперидил-3-формаид



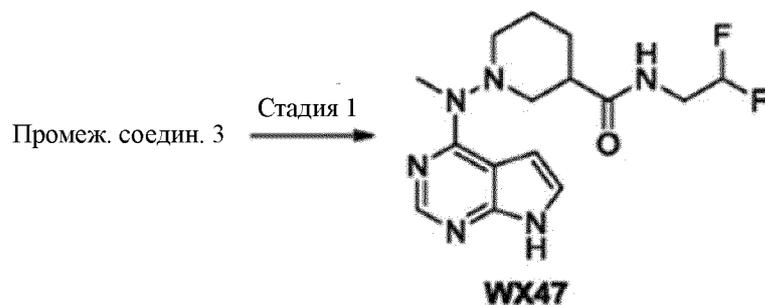
Стадия 1: промежуточное соединение 3 (99,50 мг, 361,41 мкмоль)

растворяли в ДМФА (5,00 мл), добавляли HOBT (146,50 мг, 1,08 ммоль) и EDCI (207,85 мг, 1,08 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при 25°C. Добавляли 2,2,3,3,3-пентафторпропиламин (134,68 мг, 903,53 мкмоль) и триэтиламин (219,43 мг, 2,17 ммоль) и указанную смесь перемешивали с обеспечением взаимодействия в течение 18 ч при 25°C. ЖХ-МС показала, что исходные вещества полностью прореагировали и что образовался продукт. Перемешивание останавливали, указанную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали до 5 мл и разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (щелочной метод) с получением **WX46**: 1-[метил(7Н-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-)амино]-N-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)пиперидил-3-формамида (49,70 мг, 33,84%). Значение  $C_{16}H_{19}F_5N_6O[M+H]^+$  407,15 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 407.  $^1H$  ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  = 8,13 (s, 1H), 7,08 (t, J=3,4 Гц, 2H), 4,09-3,80 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,08 -2,83 (m, 5H), 2,01 - 1,85 (m, 3H), 1,58- 1,40 (m, 1H).

#### Вариант реализации 44

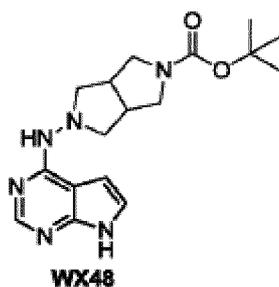


1-[метил(7Н-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-)амино]-N-(2,2-дифторэтил)  
пиперидил-3-формаид

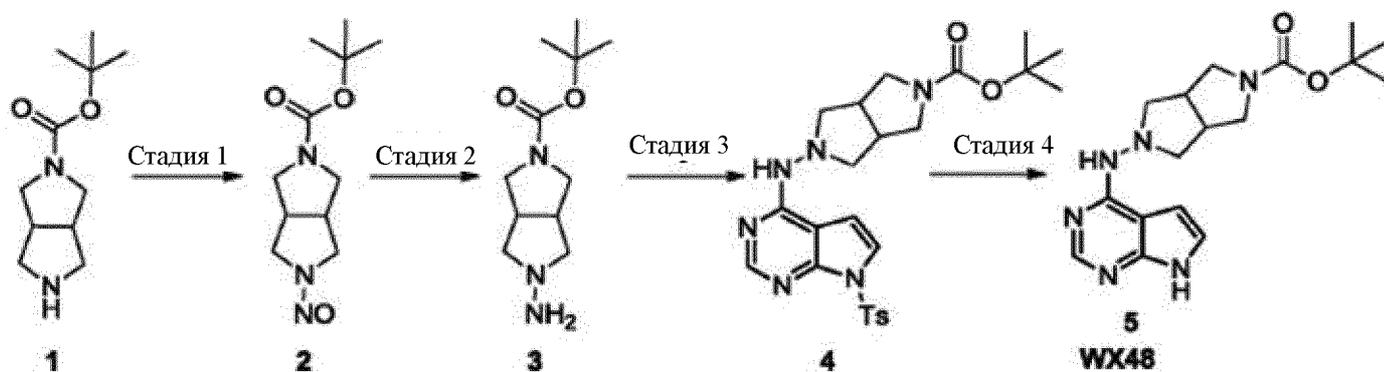


Стадия 1: промежуточное соединение 3 (76,00 мг, 276,05 мкмоль) растворяли в ДМФА (4,00 мл), добавляли HOBT (111,90 мг, 828,15 мкмоль) и EDCI (158,76 мг, 828,15 мкмоль) и перемешивали в течение 30 мин при 25°C. Добавляли 2,2-дифторэтиламин (55,94 мг, 690,13 мкмоль) и триэтиламин (223,47 мг, 2,21 ммоль) и указанную смесь перемешивали с обеспечением взаимодействия в течение 18 ч при 25°C. ЖХ-МС показала, что исходные вещества полностью прореагировали и что образовался продукт. Перемешивание останавливали, указанную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (щелочной метод) с получением **WX47**: 1-[метил(7H-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-)-амино]-N-(2,2-дифторэтил) пиперидил-3-формамида (42,82 мг, 45,85%). Значение  $C_{15}H_{20}F_2N_6O[M+H]^+339,17$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 339.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$ = 8,12 (s, 1H), 7,11 -7,02 (m, 2H), 6,06-5,67 (m, 1H), 3,66-3,45 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,09-2,98 (m, 2H), 2,96 -2,84 (m, 3H), 2,05 - 1,83 (m, 3H), 1,58 - 1,39 (m, 1H).

#### Вариант реализации 45



5-[[7H-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-]амино]-гексагидропирроло[3,4-с]  
пиррол-2(1H)-трет-бутил-формиат



Стадия 1: гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-трет-бутил-формиата (1,50 г, 7,07 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (10,00 мл) и воде (10,00 мл), охлаждали до 0°C, раствор H<sub>2</sub>O (10,00 мл) и NaNO<sub>2</sub> (1,22 г, 17,68 ммоль) по каплям добавляли в течение 30 мин при 0°C и указанную смесь непрерывно перемешивали в течение 2 ч при 0°C. ТСХ (ДХМ: MeOH = 10:1) показала, что исходные вещества полностью прореагировали. Перемешивание останавливали и указанную смесь доводили с помощью твердого карбоната натрия до pH=8-9, и затем экстрагировали смешанным растворителем (ДХМ: MeOH = 10:1, 15 мл×3); органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (25 мл×1), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с

получением серо-белого твердого 5-нитрозо-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-трет-бутил-формиата (1,27 г, неочищенный продукт).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  = 4,57 - 4,43 (m, 1H), 4,25 (dd, J=4,9, 12,7 Гц, 1H), 3,85 (dd, J=7,8, 15,3 Гц, 1H), 3,65 (dd, J=5,3, 11,8 Гц, 2H), 3,49 (dd, J=4,9, 15,4 Гц, 1H), 3,31 - 3,21 (m, 2H), 3,18-2,99 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Стадия 2: 5-нитрозо-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-трет-бутил-формиат (150,00 мг, 621,66 мкмоль) растворяли в метаноле (5,00 мл) и добавляли цинковую пыль (609,76 мг, 9,32 ммоль). Температуру контролировали между  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  и  $5\text{ }^\circ\text{C}$  с защитной атмосферой азота, и по каплям добавляли  $\text{AcOH}$  (3,99 г, 66,44 ммоль), затем указанную смесь непрерывно перемешивали со взаимодействием в течение 1 ч. ТСХ (ДХМ:  $\text{MeOH} = 10:1$ ) показала, что исходные вещества полностью прореагировали. Перемешивание останавливали, указанную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, полученное твердое вещество растворяли в смешанном растворителе (ДХМ:  $\text{MeOH} = 10:1$ , 10 мл) с удалением твердого вещества, и затем фильтрат концентрировали с получением 5-амино-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-трет-бутил-формиата (150,00 мг, неочищенный продукт), который непосредственно использовали на следующей реакции без дополнительной очистки. Значение  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}[\text{M}+23]^+404,17$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 404.

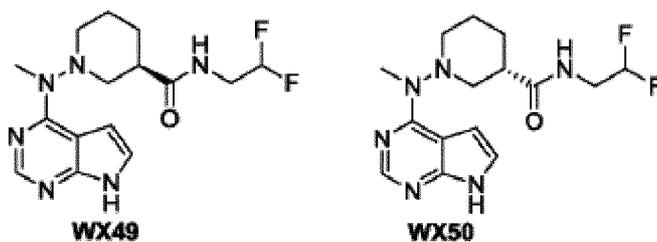
Стадия 3: 4-хлор-7-(тозил)пиррол[2,3-d]пиримидин (169,00 мг, 549,13

мкмоль) и 5-амино-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)- трет-бутил-формиат (149,78 мг, 658,96 мкмоль) растворяли в ДХМ (6,40 мл), добавляли триэтиламин (278,13 мг, 2,75 ммоль) и перемешивали с обеспечением взаимодействия в течение 16 ч при 25°C. ЖХ-МС показала завершение реакции. Перемешивание останавливали и добавляли воду (10 мл), затем указанную смесь экстрагировали ДХМ (5 мл×3) и органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (25 мл×1), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и разделяли с помощью ТСХ препаративного типа (SiO<sub>2</sub>, PE: EA = 1:1) с получением бледно-желтого твердого вещества 5-[[7-(тозил)пиррол[2,3-d]пиримидин-4-]амино]-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-трет-бутил-формиата (161,80 мг, 59,10%). Значение C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S[M+H]<sup>+</sup>499,20 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 499.

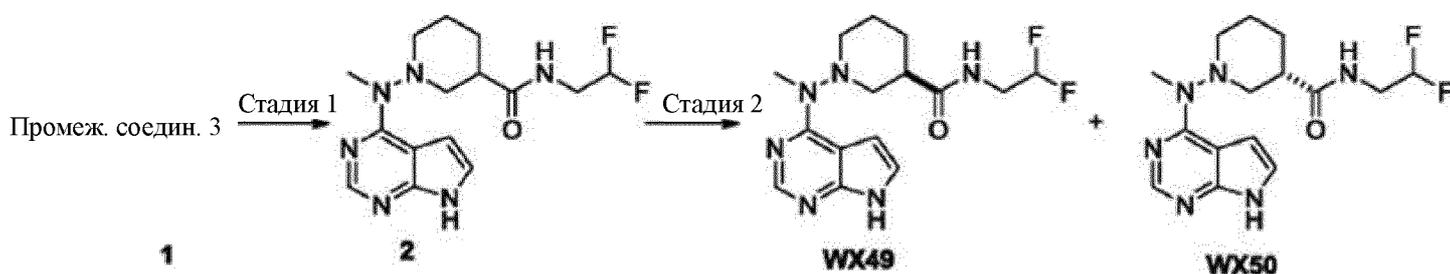
Стадия 4: 5-[[7-(тозил)пиррол[2,3-d]пиримидин-4-]амино]-гексагидропирроло[3,4-с] пиррол-2(1H)-трет-бутил-формиат (161,80 мг, 324,51 мкмоль) растворяли в H<sub>2</sub>O: MeOH (10 мл, 1:1), добавляли NaOH (38,94 мг, 973,53 мкмоль) и перемешивали с обеспечением взаимодействия в течение 12 ч при 15°C. ЖХ-МС показала завершение реакции. Перемешивание останавливали и указанную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем метанол удаляли, и pH доводили до 8-9 соляной кислотой (1 M). Затем указанную смесь разделяли с помощью

препаративной ВЭЖХ (НСООН) с получением **WX48**: 5-[[7*H*-пиррол[2,3-*d*]пиримидин-4-]амино]-гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1*H*)-трет-бутил-формиата (2,20 мг, 1,97%). Значение  $C_{17}H_{24}N_6O_2[M+H]^+$  345,20 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 345,  $^1H$  ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$ =8,16 (br. s., 1H), 7,26 (br. s., 1H), 6,80 (br. s., 1H), 3,62 (br. s., 2H), 3,46 (d,  $J=11,3$ Гц, 2H), 3,02 (br. s., 4H), 2,17 (s, 2H), 1,52 (s, 9H).

### Вариант реализации 46



(3*S* или 3*R*)-1-[метил(7*H*-пиррол[2,3-*d*]пиримидин-4-)амино]-*N*- (2,2-дифторэтил)пиперидил-3-формаид



Стадия 1: промежуточное соединение 3 (600,00 мг, 2,18 ммоль) растворяли в ДМФА (30,00 мл), добавляли НОВт (441,71 3,27 ммоль) и EDCI (626,68 мг, 3,27 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при 25°C. Добавляли 2,2-дифторэтиламин (176,66 мг, 2,18 мкмоль) и триэтиламин (661,59 мг, 6,54

ммоль) и указанную смесь перемешивали с обеспечением взаимодействия в течение 12 ч при 25°C. ЖХ-МС показала завершение реакции. Перемешивание останавливали, затем указанную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением ДМФА и разделяли с помощью ВЭЖХ (щелочной метод) с получением 1-[метил(7Н-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-)амино]-N-(2,2-дифторэтил) пиперидил-3-формамида (210,00 мг, 28,13%). Значение  $C_{15}H_{20}F_2N_6O[M+H]^+$  339,17 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 339.

Стадия 2: 1-[метил(7Н-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-)амино]-N-(2,2-дифторэтил) пиперидил-3-формаимид (соединение 2) (210,00 мг) разделяли с использованием сверхкритической хроматографии.

условия разделения SFC:

колонка: AD(250мм\*30мм,5 мкм) хиральная колонка

подвижная фаза: А: сверхкритический CO<sub>2</sub>, В:30% MeOH (0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O),

А:В = 70:30

скорость потока: 80 мл/мин

температура колонки:38°C

длина волны: 220 нм

давление струи: 100 Бар

температура сопла: 60°C

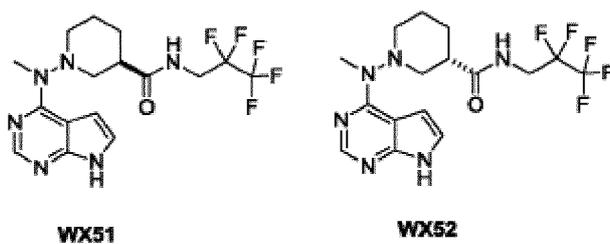
температура испарения: 20°C

температура кондиционирования: 25°C

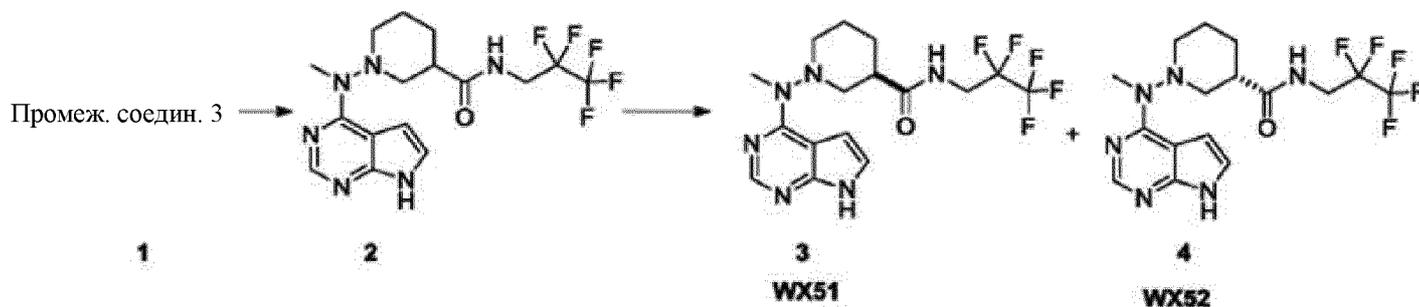
**WX49** (3R или 3S)-1-[метил(7H-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-)амино]-N-(2,2-дифторэтил)пиперидил-3-формаид (156,80 мг, 69,64%), время удерживания: 5,77 мин. Значение  $C_{15}H_{20}F_2N_6O[M+H]^+$  339,17 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 339.  $^1H$  ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$ = 8,17 - 8,06 (m, 1H), 7,14 - 7,01 (m, 2H), 6,06 - 5,67 (m, 1H), 3,60 - 3,47 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,97 -2,85 (m, 3H), 2,02- 1,84 (m, 3H), 1,57 -1,40 (m, 1H).

**WX50**(3S или 3R) -1-[метил(7H-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-)амино]-N-(2,2-дифторэтил)пиперидил-3-формаид (71,30 мг, 31,75%), время удерживания: 6,55 мин. Значение  $C_{15}H_{20}F_2N_6O[M+H]^+$  339,17 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 339.  $^1H$  ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$ = 8,13 (s, 1H), 7,15 - 6,97 (m, 2H), 6,12 - 5,64 (m, 1H), 3,61 - 3,47 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,07-2,97 (m, 2H), 2,97-2,81 (m, 3H), 2,02- 1,84 (m, 3H), 1,57 - 1,39(m, 1H).

#### Вариант реализации 47



(3S или 3R)-1-[метил(7Н-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-)амино]-N-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)пиперидил-3-формамид



Стадия 1: промежуточное соединение 3 (1,20 г, 4,36 ммоль) растворяли в ДМФА (20,00 мл), добавляли НОВт (1,77 г, 13,08 ммоль) и EDCI (2,51 г, 13,08 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при 25°C. Добавляли 2,2,3,3,3-пентафторпропиламид (1,62 г, 10,90 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (2,65 г, 26,15 ммоль) и указанную смесь перемешивали с обеспечением взаимодействия в течение 12 ч при 25°C. ЖХ-МС показала, что исходные вещества полностью прореагировали и что образовался продукт. Перемешивание останавливали, затем указанную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали до 5 мл и разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (щелочной) с получением 1-[метил(7Н-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-)амино]-N-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)пиперидил-3-формамида (800,00 мг, 43,77%). Значение C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>F<sub>5</sub>N<sub>6</sub>O[M+H]<sup>+</sup>407,15 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 407.

Стадия 2: (1-[метил(7Н-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-)амино]-N-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)пиперидил-3-формаид (800,00 мг) разделяли с помощью

сверхкритической хроматографии.

условия разделения SFC:

колонка: AD (250мм\*30мм, 10 мкм) хиральная колонка

Подвижная фаза: А: сверхкритический CO<sub>2</sub>, В:40% MeOH (0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O),  
А:В = 60:40

скорость потока: 70 мл/мин

температура колонки:38°C

длина волны: 220 нм

давление струи: 100 Бар

температура сопла: 60°C

температура испарения: 20°C

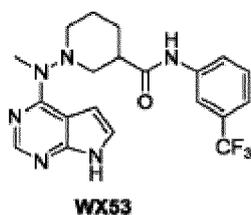
температура кондиционирования:25°C

**WX51** (3R или 3S)-1-[метил(7H-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-)амино]-N-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)пиперидил-3-формаид (401,50 мг, 46,90%),  
время удерживания: 5,77 мин. Значение C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>F<sub>5</sub>N<sub>6</sub>O[M+H]<sup>+</sup>407,15  
рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 407. <sup>1</sup>H ЯМР  
(400МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ=8,13 (s, 1H), 7,13-7,02 (m, 2H), 4,11 -3,80 (m, 2H),  
3,23 (s, 3H), 3,08-2,84 (m, 5H), 2,06- 1,83 (m, 3H), 1,49 (d, J=11,5 Гц, 1H).

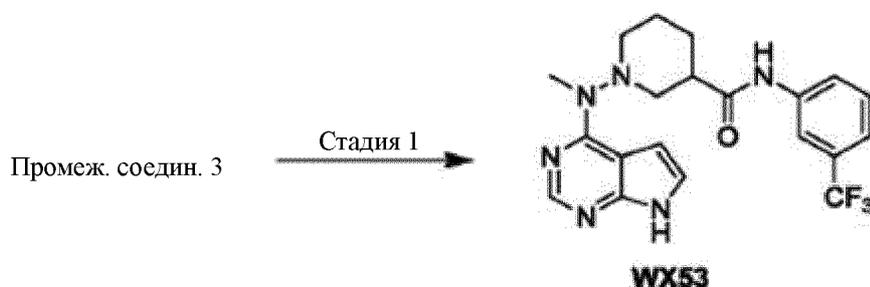
**WX52**(3S или 3R)-1-[метил(7H-пиррол[2,3-d]пиримидин-4-)амино]-N-

(2,2,3,3,3-пентафторпропил)пиперидил-3-формаид (395,60 мг, 46,06%), время удерживания: 6,89 мин. Значение  $C_{16}H_{19}F_5N_6O[M+H]^+$  407,15 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 407.  $^1H$  ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$ = 8,13 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 4,14-3,81 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,11-2,76 (m, 5H), 2,07- 1,84 (m, 3H), 1,63 - 1,41 (m, 1H).

#### Вариант реализации 48



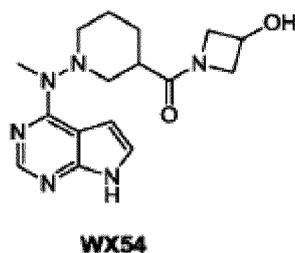
1-[метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]-N-[3-(трифторметил)фенил]пиперидил-3-формаид



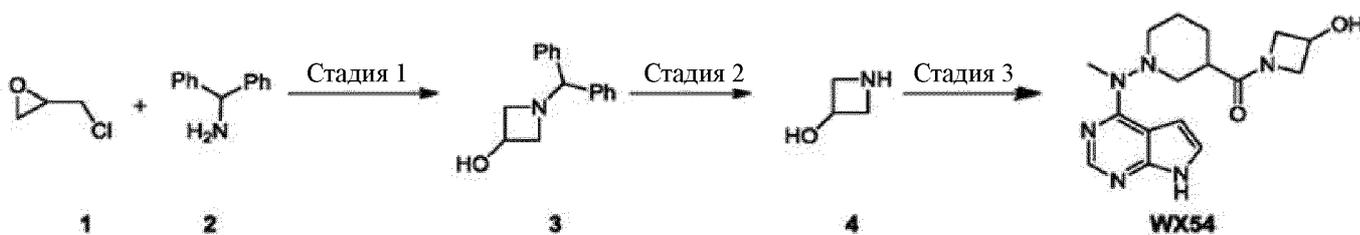
Стадия 1: EDCI (174,08 мг, 908,08 мкмоль) добавляли в раствор пиридина (5,00 мл) и промежуточного соединения 3 (100,00 мг, 363,23 мкмоль), и добавляли затем 3-(трифторметил)фениламин (64,38 мг, 399,55 мкмоль) при 0°C. Указанную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 10 ч при 25°C. ЖХ-МС показала завершение реакции. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остатки разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали

дихлорметаном: метанолом (15 мл×2, 5/1). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением остатков. Остатки очищали с помощью ВЭЖХ препаративного типа (щелочные условия) с получением **WX53**: 1-[метил(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]-N-[3-(трифторметил) фенил]пиперидил-3-формамида (50,00 мг, выход составил 32,90%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ = 8,11 (s, 1H), 8,02 (br. s., 1H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,09 (d, *J* = 5,3 Гц, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,88-3,16 (m, 5H), 1,88-2,09 (m, 3H), 1,40-1,66 (m, 1H). Значение C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O[M+H]<sup>+</sup>419 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 419.

#### Вариант реализации 49



(3-гидроксиазетидин-1-ил)-[1-[метил(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]-3-пиперидинил]кетон



Стадия 1: 2-(хлорметил)этиленоксид (5,05 г, 54,58 ммоль) по каплям

добавляли к метанольному раствору (55 мл) бензгидриламина (10,00 г, 54,58 ммоль) в защитной атмосфере азота при 0°C, затем реакционный раствор нагревали до 28°C и перемешивали в течение 10 ч. ЖХМС показала завершение реакции. Указанную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(бензиламинопиридин)-3-хлорпропил-2-ола (15,00 г, неочищенный продукт), который представлял собой желтую жидкость и который непосредственно использовали на следующей стадии. Затем, DIEA (7,03 г, 54,39 ммоль) добавляли к этанольному раствору (100 мл) 1-(бензиламинопиридин)-3-хлорпропил-2-ола (15,00 г, 54,39 ммоль); реакционный раствор нагревали до 90°C и перемешивали в течение 10 ч. ЖХМС показала завершение реакции. Указанную смесь охлаждали до 25°C и концентрировали при пониженном давлении. Концентрат перекристаллизовывали с помощью ацетона и петролейного эфира с получением 1-бензгидрилазетан-3-ола (7,10 г, выход составил 51,82%) который представлял собой белое твердое вещество. Значение  $C_{16}H_{17}NO[M+H]^+240$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 240.

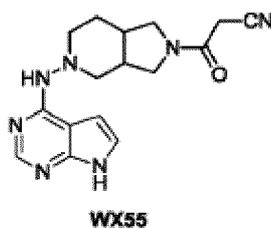
Стадия 2: Pd-C (10%, 500 мг) добавляли в метанольный раствор (15 мл) 1-бензгидрилазетан-3-ола (1,00 г, 4,18 ммоль) в защитной атмосфере азота. Реакционный раствор многократно замещали водородом и затем перемешивали в течение 10 ч в защитной атмосфере водорода (15 psi) при 30°C. ТСХ показала завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали

и концентрировали с получением азетидин-3-ола, который представлял собой бесцветное маслянистое вещество (600,00 мг, неочищенный продукт). Значение  $C_3H_7NO[M+H]^+74$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 74.

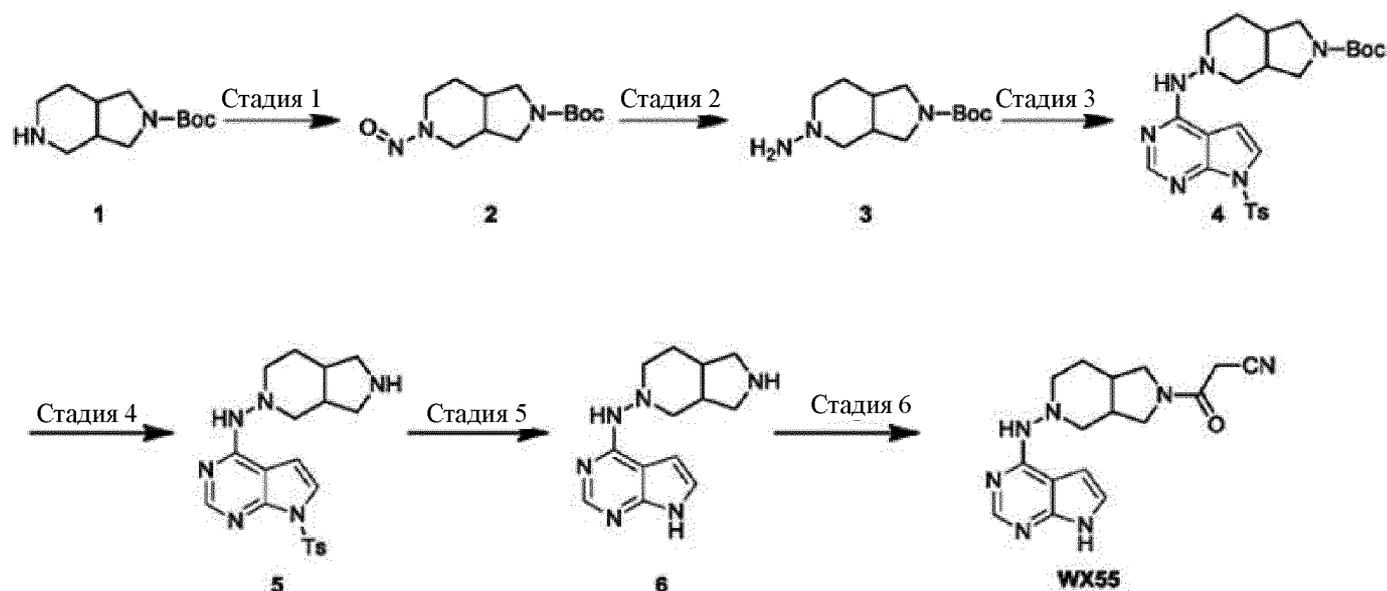
Стадия 3: HOBT (122,70 мг, 908,08 мкмоль), EDCI (174,08 мг, 908,08 мкмоль) и TEA (220,53 мг, 2,18 мкмоль) добавляли к промежуточному соединению 3 (100,00 мг, 363,23 мкмоль) и растворе ДМФА (10 мл) и азетидин-3-ола (26,5 мг, 365 мкмоль). Указанную смесь перемешивали в течение 10 ч при нормальной температуре. ЖХМС показала завершение реакции. Указанную смесь выливали в воду (20 мл). Водную фазу экстрагировали с использованием этилацетата (15 мл×3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остатки очищали с помощью ВЭЖХ препаративного типа (щелочные условия) с получением

**WX54:** (3-гидроксиазетидин-1-ил)-[1-[метил(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-3-пиперидинил]кетона (5,00 мг, выход составил 3,75%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>)  $\delta$  = 8,14 (s, 1H), 7,00-7,22 (m, 2H), 4,35-4,61 (m, 2H), 3,91-4,21 (m, 2H), 3,51-3,78 (m, 2H), 3,21-3,27 (m, 2H), 2,84-3,01 (m, 5H), 1,84-2,03 (m, 3H), 1,36-1,51 (m, 1H). Значение  $C_{16}H_{22}N_6O_2[M+H]^+331$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 331.

Вариант реализации 50



3-[5-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино)-гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил]3-оксопропаннитрил



Стадия 1: водный раствор (10,00 мл) нитрита натрия (420,00 мг, 6,09 мкмоль) по каплям добавляли к смешанному раствору уксусной кислоты (10,00 мл) и воды (10,00 мл) и эфира трет-бутилгексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3H)-карбоновой кислоты (800,00 мг, 3,04 мкмоль) при 0°C. После добавления раствора нитрита натрия указанную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 2 ч. ТСХ показала, что исходные вещества были израсходованы. Реакционный раствор разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл×2). Объединенные органические слои доводили насыщенным бикарбонатом натрия до pH=8-9, промывали

солевым раствором (10 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением эфира трет-бутил-5-нитрозогексагидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3Н)-карбоновой кислоты (650,00 мг, неочищенный продукт), который представлял собой желтое маслянистое вещество. Указанный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Значение  $C_{12}H_{21}N_3O_3[M+H]^+256$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 256.

Стадия 2: уксусную кислоту (5,00 мл) по каплям добавляли к метанольному раствору (10,00 мл) эфира трет-бутил-5-нитрозогексагидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3Н)-карбоновой кислоты (650,00 мг, 2,55 мкмоль) и цинковой пыли (833,72 мг, 12,75 мкмоль) при температуре от -5°C до -10°. После добавления уксусной кислоты указанную смесь медленно нагревали до 25°C и перемешивали в течение 2 ч. ТСХ показала, что исходные вещества были полностью израсходованы. Твердое вещество отфильтровывали, затем указанную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением эфира трет-бутил-5-аминогексагидро-1Н-пирроло[3,4-с] пиридин-2(3Н)-карбоновой кислоты (620,00 мг, неочищенный продукт), который представлял собой белое твердое вещество. Указанный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки. Значение  $C_{12}H_{23}N_3O_2[M+H]^+242$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 242.

Стадия 3: раствор дихлорметана (15,00 мл) и эфира трет-бутил-5-аминогексагидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3Н)- карбоновой кислоты (620,00 мг, 2,06 мкмоль), 4-хлор-7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидина (633,12 мг, 2,06 мкмоль) и триэтиламина (1,25 г, 12,36 ммоль) нагревали до 50° С и перемешивали в течение 10 ч при 50°С. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатков. Остатки очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир: этилацетат = 5/1 - 2/1) с получением эфира трет-бутил-5-(7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аминогексагидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3Н)-карбоновой кислоты (270,00 мг, выход составил 20,97%), который представлял собой белое твердое вещество. Значение  $C_{25}H_{32}N_6O_4S[M+H]^+513$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 513.

Стадия 4: Гидрохлорид диоксана (4 М, 5,00 мл) добавляли к раствору ДХМ (3,00 мл) и эфира трет-бутил-5-(7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)аминогексагидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3Н)-карбоновой кислоты (270,00 мг, 526,71 мкмоль), и указанную смесь перемешивали в течение 2 ч при нормальной температуре. ЖХ-МС показала, что исходное сырье было полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением N-гексагидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6Н)-ил-7-(тозил)7Н-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-амина (340,00 мг, неочищенный продукт), который представлял собой светло-

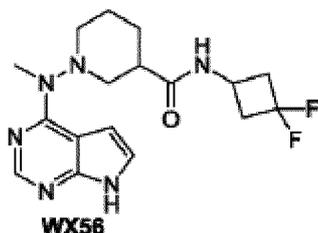
коричневое твердое вещество и который непосредственно использовали на следующей стадии без очистки. Значение  $C_{20}H_{24}N_6O_2S[M+H]^+413$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 413.

Стадия 5: карбонат калия (284,79 мг, 2,06 мкмоль) добавляли в раствор метанола (5,00 мл) и воды (1,00 мл) и N-гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-5(6H)-ил-7-(тозил)7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амина (170,00 мг, 412,11 мкмоль). Указанную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 2 ч. ТСХ показала, что исходные вещества были израсходованы. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением N-гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-5(6H)-ил-7-(тозил)7H-пирроло [2,3-d]пиримидин-4-амина (50,00 мг, неочищенный продукт), который представлял собой светло-коричневое твердое вещество и который непосредственно использовали на следующей стадии без очистки. Значение  $C_{13}H_{18}N_6[M+H]^+259$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 259.

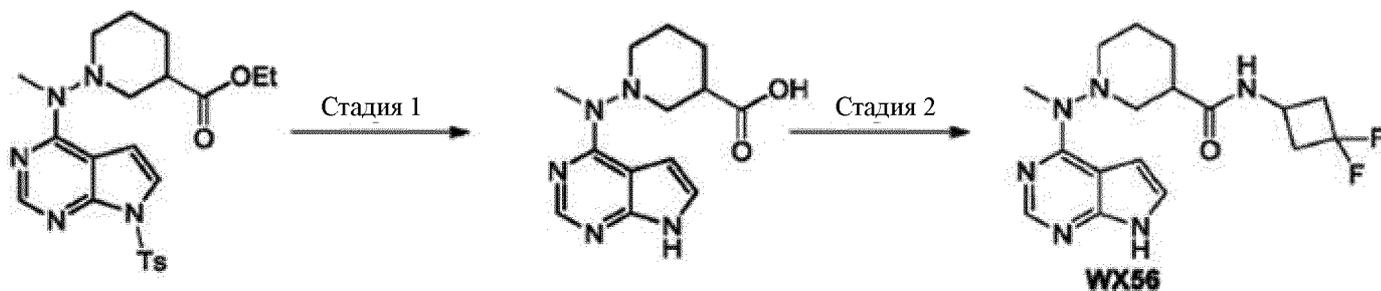
Стадия 6: HOBT (65,38 мг, 483,90 мкмоль) и EDCI (92,76 мг, 483,90 мкмоль) добавляли в раствор ДМФА (5,00 мл) и N-гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-5(6H)-ил-7H-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-амина при 0°C. После чего, указанную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C, и затем добавляли 2-цианоуксусную кислоту (18,11 мг, 212,92 мкмоль) и триэтиламин (117,52 мг, 1,16 ммоль). Указанную смесь перемешивали в течение 10 ч при 25°C. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную

смесь выливали в ледяную воду (5 мл), и затем экстрагировали с использованием смеси дихлорметан: метанол (20 мл×3). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением остатков. Остатки очищали с помощью ВЭЖХ препаративного типа (щелочной метод) с получением **WX55**: 3-[5-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-иламино)-гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-ил]3-оксопропаннитрила (5,00 мг, выход составил 7,52%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ =8,07 (d, J= 6,0 Гц, 1H), 7,10 (t, J= 3,0 Гц, 1H), 6,82 (br. s., 1H), 3,40-4,13 (m, 5H), 1,67-3,24 (m, 9H). Значение C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O[M+H]<sup>+</sup>326 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 326.

#### Вариант реализации 51



N-(3,3-дифтор-циклобутил)-1-[метил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]пиперидил)-3-формаид



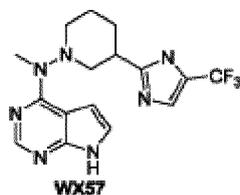
Стадия 1: эфир этил-1-[метил-[7-(тозил)пиррол[2,3-d]пиримидин-4-

ил]амино]пиперидил-3-карбоновой кислоты (130,00 мг, 284,13 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и метаноле (5 мл) и добавляли раствор (2,5 мл) гидроксида натрия (22,73 мг, 568,26 мкмоль). Затем указанную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 2 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Указанную смесь охлаждали до 25 °С и затем концентрировали при пониженном давлении при 50°C. Остатки нейтрализовали с помощью разбавленной HCl (водный раствор) и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[метил(7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино]пиперидил-3- карбоновой кислоты (неочищенный продукт), которая представляла собой желтое твердое вещество и которую непосредственно использовали на следующей стадии. Значение  $C_{13}H_{17}N_5O_2[M+H]^+$  276, рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 276.

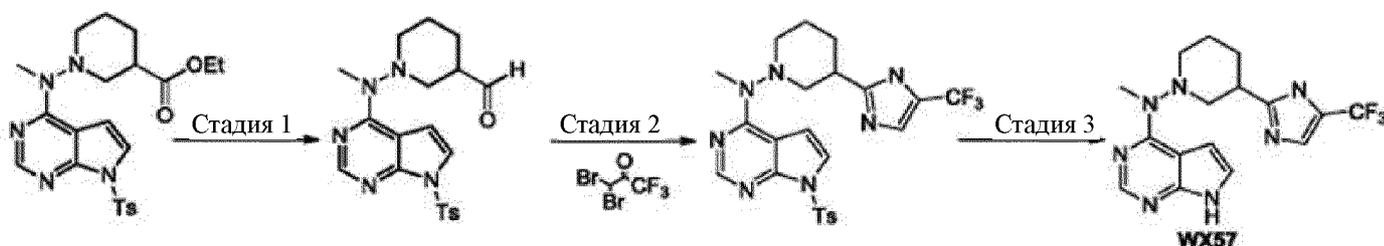
Стадия 2: 1-[метил(7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино]пиперидил-3- карбоновую кислоту (78,00 мг, 283,32 мкмоль), HOBT (76,56 мг, 566,64 мкмоль) и EDCI (108,62 мг, 566,64 мкмоль) растворяли в ДМФА (3,5 мл), перемешивали в течение 35 мин при 25°C и затем добавляли 3,3-дифторциклобутанамин (81,35 мг, 566,63 мкмоль) и триэтиламин (114,68 мг, 1,13 ммоль). Указанную смесь перемешивали в течение 12 ч при 25°C. ЖХ-МС показала завершение реакции. Указанную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном: метанолом (5:1, 50 мл×3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным солевым раствором (20

мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остатки очищали с использованием препаративной ВЭЖХ (щелочной метод) с получением **WX56**: *N*-(3,3-дифтор-циклобутил)-1-[(7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино]пиперидил)-3-формамида (50,00 мг, выход составил 48,43%).  
 Значение  $C_{17}H_{22}F_2N_6O[M+H]^+365$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 365.  $^1H$  ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta = 8,12$  (s, 1H), 7,07 (s, 2H), 4,16 - 4,06 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,05 - 2,82 (m, 6H), 2,61 - 2,44 (m, 2H), 1,92 (br. s., 2H), 1,56 - 1,41 (m, 1H). Значение  $C_{17}H_{22}F_2N_6O[M+H]^+365$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 365.

#### Вариант реализации 52



*N*-метил-*N*-[3-[5-трифторметил-1*H*-имидазол-2-ил]-1-пиперидинил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин



Стадия 1: 1-[метил-[7-(тозил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амин]пиперидил-3- карбоксилат (800,00 мг, 1,75 ммоль) растворяли в

сухом дихлорметане (20,00 мл) и раствор толуола и DIBAL-H (1 М, 1,93 мл) по каплям добавляли при  $-78^{\circ}\text{C}$  и указанную смесь перемешивали в течение 30 мин при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Когда ТСХ показала, что исходные вещества были израсходованы, насыщенный раствор хлорида аммония (2,0 мл) добавляли для гашения, затем желеобразное вещество фильтровали и удаляли с помощью диатомита, и указанную смесь промывали дихлорметаном. После разделения органических фаз водную фазу экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным соевым раствором, сушили сульфатом натрия и концентрировали с получением твердого вещества, остатки очищали с помощью хроматографии на силикагеле (100-200 меш силикагель, петролейный эфир: этилацетат = 4:1 - 2:1), с получением 1-[метил-[7-(тозил)пиррол[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]амино]пиперидил-3- формальдегида (530,00 мг, выход составил 69,58%), который представлял собой бледно-желтое твердое вещество. Значение  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$  414 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 414.

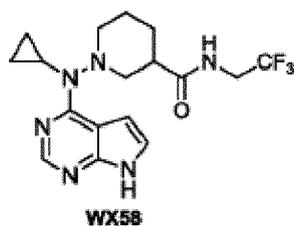
Стадия 2: 3,3-дибром-1,1,1-трифтор-пропан-2-он (215,36 мг, 798,08 мкмоль) добавляли к метанольному раствору 1-[метил-[7-(тозил)пиррол[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]амино]пиперидил-3- формальдегида (300,00 мг, 725,53 мкмоль); указанную смесь перемешивали в течение 24 ч при  $25^{\circ}\text{C}$ , добавляли воду (20 мл) для разбавления и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным

солевым раствором (20 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остатки очищали с помощью ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 1:1) с получением *N*-метил-7-*p*(тозил)-*N*-[3-[5-трифторметил-1*H*-имидазол-2-ил]-1-пиперидинил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амина (230,00 мг, выход составил 58,58%). Значение  $C_{23}H_{24}F_3N_7O_2S[M+H]^+520$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 520.

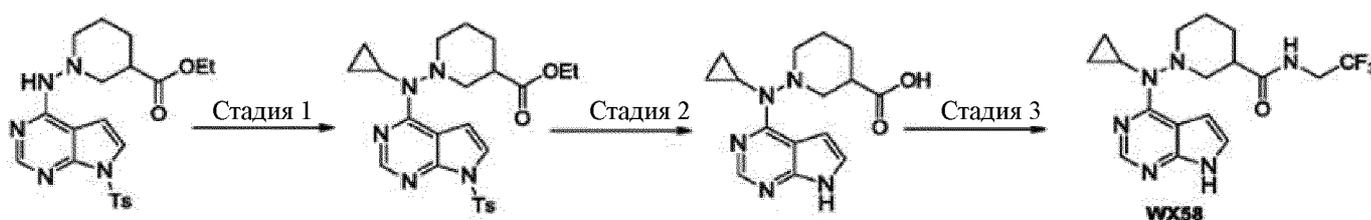
Стадия 3: *N*-метил-7-*p*(тозил)-*N*-[3-[5-трифторметил-1*H*-имидазол-2-ил]-1-пиперидинил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (115,00 мг, 221,35 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и метаноле (5 мл), и добавляли водный раствор (2,5 мл) гидроксида натрия (88,54 мг, 2,21 ммоль). Затем указанную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 2 ч. ТСХ показала завершение реакции. Указанную смесь охлаждали до температуры ниже 30°C и концентрировали при пониженном давлении с удалением тетрагидрофурана. Остатки разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном/метанолом (10:1, 50 мл×2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным солевым раствором (20 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остатки очищали с помощью щелочной препаративной ВЭЖХ с получением **WX57**: *N*-метил-*N*-[3-[5-трифторметил-1*H*-имидазол-2-ил]-1-пиперидинил]-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амина (40,00 мг, выход составил 49,46%).

Значение  $C_{16}H_{18}F_3N_7[M+H]^+366$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 366.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta = 8,13$  (s, 1H), 7,48 (br. s., 1H), 7,12 (d,  $J=15,6$  Гц, 2H), 3,40 (d,  $J=11,5$  Гц, 2H), 3,26 (br. s., 3H), 3,19 (br. s., 1H), 3,14 - 3,07 (m, 1H), 3,02 (br. s., 2H), 2,13 (d,  $J=12,5$  Гц, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,68 - 1,56 (m, 1H). Значение  $C_{16}H_{18}F_3N_7[M+H]^+366$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 366.

### Вариант реализации 53



1-[циклопропил(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино]-N-(2,2,2-трифторэтил)пиперидил-3-формаид



Стадия 1: этил-1-[[7-(тозил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]амино]пиперидил-3- карбоксилат (501,18 мг, 1,13 ммоль) и бромциклопропан (1,00 г, 8,26 ммоль) растворяли в ДМФА (10,00 мл) и добавляли карбонат калия (780,89 мг, 5,65 ммоль) и йодид калия (18,76 мг, 113,00 мкмоль). Указанную смесь перемешивали в течение 48 ч при 50°C.

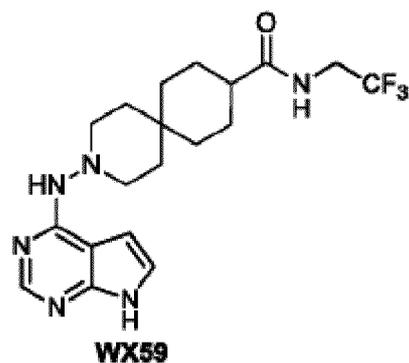
ЖХ-МС показала, что 9% исходных веществ остались, и было определено 6% целевых продуктов. Добавляли еще одну порцию бромциклопропана (5,00 г, 41,33 ммоль) и указанную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 2 ч. ЖХ-МС показала, что 12% исходных веществ остались и было определено 40% целевых продуктов. В реакционный раствор добавляли воду (10 мл) для гашения при 25°C и реакционный раствор экстрагировали с использованием этилацетата (100 мл×2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (20 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остатки очищали с помощью препаративной ТСХ (диоксид кремния, петролейный эфир: этилацетат =3:1) с получением этил-1-[циклогексил-[7-(тозил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]амино] пиперидил-3-карбоксилата (50,00 мг, выход составил 6,86%), который представлял собой бледно-желтое масло. Значение  $C_{24}H_{29}N_5O_4S[M+H]^+$  484 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 484.

Стадия 2: этил-1-[циклопропил-[7-(тозил)пиррол[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]амино] пиперидил-3-карбоксилат (50,00 мг, 103,40 мкмоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и метаноле (5 мл), и добавляли раствор (2,5 мл) гидроксида натрия (8,27 мг, 206,80 мкмоль). Затем указанную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 1 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Указанную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остатки нейтрализовали с помощью разбавляли HCl (2 M, 20

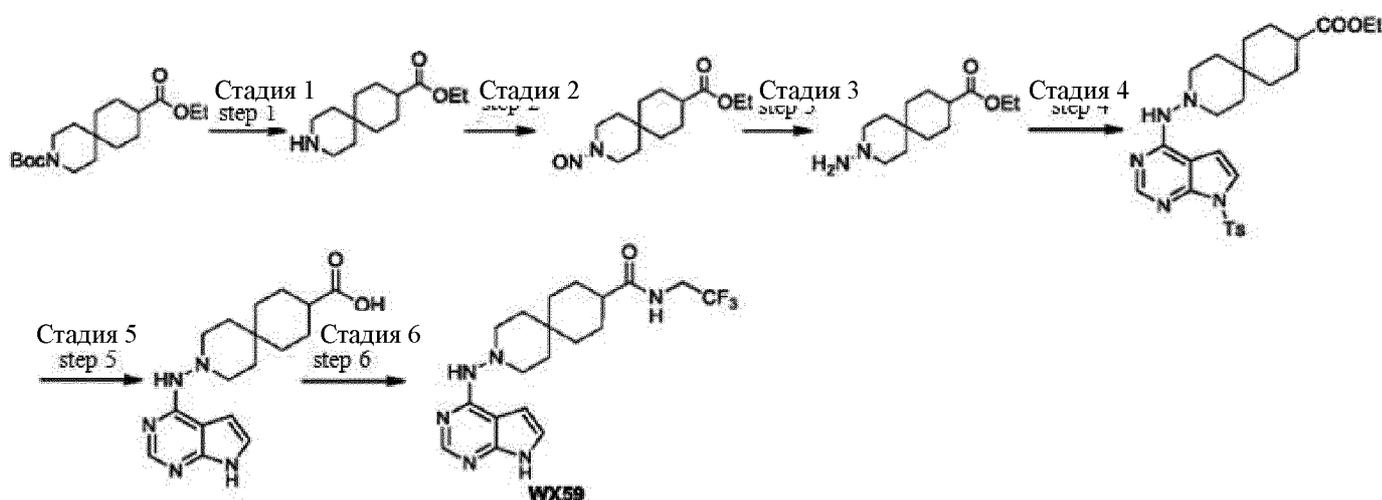
капель) с получением 1-[циклопропил-[7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]амино]пиперидил-3- карбоновой кислоты (80,00 мг, неочищенный продукт), которую непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Значение  $C_{15}H_{19}N_5O_2[M+H]^+302$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 302.

Стадия 3: 1-[циклопропил-[7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]амино]пиперидил-3- карбоновую кислоту (50,00 мг, 165,93 мкмоль), HOBT (44,84 мг, 331,86 мкмоль) и EDCI (63,62 мг, 331,86 мкмоль) растворяли в ДМФА (4 мл), перемешивали в течение 30 мин при 25°C и затем последовательно добавляли 2,2,2-трифторэтиламин (24,65 мг, 248,89 мкмоль) и триэтиламин (50,37 мг, 497,79 мкмоль). Указанную смесь перемешивали в течение 16 ч при 25°C. ЖХ-МС показала завершение реакции. К указанной смеси добавляли воду (10 мл) для гашения и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным солевым раствором (20 мл×2), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и сушили при пониженном давлении. Остатки очищали с помощью щелочной препаративной ВЭЖХ с получением **WX58**: 1-[циклопропил(7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил) амино]-*N*-(2,2,2-трифторэтил)пиперидил-3-формамида (20,00 мг, выход составил 31,52%). Значение  $C_{17}H_{21}F_3N_6O[M+H]^+383$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 383.

Вариант реализации 54



3-(7H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)-3-азаспиро[5,5]ундекан-9-форма́мид



Стадия 1: раствор соляной кислоты/диоксана (4 М, 2,30 мл) добавляли к раствору дихлорметана (10 мл) и этилового эфира 3-трет-бутилоксикарбонил-3-азаспиро[5,5]ундекан-9-карбоновой кислоты (300,00 мг, 921,83 мкмоль). Указанную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 25°C. ТСХ показала завершение реакции. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением этилового эфира 3-азаспиро[5,5]ундекан-9-карбоновой кислоты (300,00 мг, неочищенный продукт), который представлял собой бледно-желтое твердое вещество и

который непосредственно использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. Значение  $C_{13}H_{23}NO_2[M+H]^+226$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 226.

Стадия 2: этиловый эфир 3-азаспиро[5,5]ундекан-9-карбоновой кислоты (300,00 мг, 1,15 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (10,00 мл) и воде (5,00 мл), и водный раствор (5,00 мл) нитрита натрия (158,14 мг, 2,29 ммоль) по каплям добавляли в указанный выше раствор при 0°C. Указанную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°C. ТСХ показала завершение реакции. К указанной смеси добавляли воду (5 мл) для гашения. Водную фазу экстрагировали с использованием этилацетата (50 мл×2) и объединенные органические фазы промывали насыщенным водным солевым раствором (20 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остатки растворяли в воде (10 мл) и подщелачивали твердым гидрокарбонатом натрия до pH=9, и затем экстрагировали с использованием этилацетата (50 мл×2); объединенные органические фазы промывали насыщенным водным солевым раствором (20 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-нитрозо-3-азаспиро[5,5]ундекан-9-этилформиата (200,00 мг, неочищенный продукт), который представлял собой бледно-желтое масло. Значение  $C_{13}H_{22}N_2O_3[M+H]^+225$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 255.

Стадия 3: 3-нитрозо-3-азаспиро[5,5]ундекан-9-этилформиат (200,00 мг,

786,41 растворяли в метаноле (5,00 мл) и охлаждали до  $-10^{\circ}\text{C}$ , цинк (257,12 мг, 3,93 ммоль) добавляли в раствор в защитной атмосфере азота и уксусную кислоту (472,24 мг, 7,86 ммоль) по каплям добавляли при  $-10-0^{\circ}\text{C}$ . Указанную смесь перемешивали в течение 30 мин при  $0^{\circ}\text{C}$  и затем перемешивали в течение 1,5 ч при  $25^{\circ}\text{C}$ . ТСХ показала завершение реакции. Указанную смесь фильтровали и промывали метанолом (30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и при  $70^{\circ}\text{C}$ . Остатки растворяли в дихлорметане:метаноле (10:1 20 мл) и подщелачивали твердым гидрокарбонатом натрия до  $\text{pH}=8-9$ . Указанную смесь фильтровали с помощью диатомита и промывали дихлорметаном: метанолом (10:1 50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-амино-3-азаспиро[5,5]ундекан-9-этилформиата (200,00 мг, неочищенный продукт), который представлял собой желтое маслянистое вещество и который непосредственно использовали на следующей стадии. Значение  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^{+}241$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 241.

Стадия 4: 3-амино-3-азаспиро[5,5]ундекан-9-этилформиат (200,00 мг, 832,15 мкмоль) растворяли в диоксане (10,00 мл) и добавляли триэтиламин (421,03 мг, 4,16 ммоль) и 4-хлор-7-(тозил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин (256,10 мг, 832,15 мкмоль); затем указанную выше смесь перемешивали в течение 16 ч в защитной атмосфере азота при  $110^{\circ}\text{C}$ . ЖХ-МС показала, что 60% 4-хлор-7-(тозил)пирроло[2,3-*d*]пиримидина осталось и более не превращалось. К

указанной смеси добавляли воду (10,00 мл) для гашения при 25°C и экстрагировали с использованием этилацетата (50 мл×2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным солевым раствором (20 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остатки очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, петролейный эфир: этилацетат = 1:1) с получением 3-[[7-(тозил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]амино]-3-азаспиро[5,5]ундекан-9-этилформиата (35,00 мг, выход составил 6,58%), который представлял собой бледно-желтое твердое вещество. Значение  $C_{26}H_{33}N_5O_4S[M+H]^+$  512 рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 512.

Стадия 5: водный раствор (1 мл) гидроксида натрия (5,47 мг, 136,82 мкмоль) добавляли к смешанному раствору тетрагидрофурана (2,00 мл) и метанола (2,00 мл) и 3-[[7-(тозил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]амино]-3-азаспиро[5,5]ундекан-9-этилформиата (35,00 мг, 68,41 мкмоль). Указанную смесь перемешивали в течение 1 ч при 100 °C. ЖХ-МС показала завершение реакции. Указанную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остатки нейтрализовали с помощью разбавленной соляной кислотой (2 М, 20 капель) и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-((7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил]амино)-3-азаспиро[5,5]ундекан-9-муравьиной кислоты (30,00 мг, неочищенный продукт), которая представляла собой бледно-желтое твердое вещество и которую непосредственно использовали в следующей реакции без дополнительной

очистки. Значение  $C_{17}H_{23}N_5O_2[M+H]^+330$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 330.

Стадия 6:  $3-((7H\text{-пирроло}[2,3\text{-}d]\text{пиримидин-4-ил})\text{амино})\text{-}3\text{-азаспиро}[5,5]\text{ундекан-}9\text{-муравьиновую кислоту}$  (30,00 мг, 91,07 мкмоль),  $\text{HOBT}$  (36,92 мг, 273,22 мкмоль) и  $\text{EDCI}$  (52,38 мг, 273,22 мкмоль) растворяли в ДМФА (2,00 мл); затем указанную смесь перемешивали в течение 30 мин при  $20^\circ\text{C}$ , добавляли  $2,2,2\text{-трифторэтиламин}$  (18,04 мг, 182,15 мкмоль) и  $\text{триэтиламин}$  (36,86 мг, 364,30 мкмоль); и полученную смесь непрерывно перемешивали в течение 16 ч при  $20^\circ\text{C}$ . ЖХ-МС показала завершение реакции. Указанную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали смешанным раствором дихлорметана и метанола (10:1, 30 мл $\times$ 2), и объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остатки очищали с помощью ВЭЖХ щелочного типа с получением **WX59**:  $3\text{-}(7H\text{-пирроло}[2,3\text{-}d]\text{пиримидин-4-ил})\text{амино}\text{-}N\text{-}(2,2,2\text{-трифторэтил})\text{-}3\text{-азаспиро}[5,5]\text{ундекан-}9\text{-формамида}$  (10,00 мг, выход составил 26,75%). Значение  $C_{19}H_{25}F_3N_6O[M+H]^+411$  рассчитывали с использованием MS ESI и оно составило 411,  $^1\text{H}$  ЯМР(400МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta=8,06(\text{s}, 1\text{H})$ ,  $7,09(\text{d}, J=3,5\text{Гц}, 1\text{H})$ ,  $6,90(\text{br. S.}, 1\text{H})$ ,  $3,90(\text{q}, J=9,5\text{Гц}, 2\text{H})$ ,  $2,90(\text{br. S.}, 4\text{H})$ ,  $2,33\text{-}2,18(\text{m}, 2\text{H})$ ,  $1,85\text{-}1,04(\text{m}, 12\text{H})$ .

## **Исследование активности *in vitro* в отношении Jak1, Jak 2 и Jak 3**

### **киназы**

### **Исследуемый материал**

Рекомбинантные гуманизированные протеазы JAK1, JAK2 и JAK3 были приобретены у Life technology. Пептид LANCE Ultra ULight™-JAK-1(Tyr1023) и LANCE Eu-W1024 Антифосфотирозин (PT66) были приобретены у PerkinElmer. Envision (PerkinElmer) использовали для считывания планшета.

### **Метод исследования**

Получали три разведения исследуемого соединения и получали 11 конечных концентраций: от 10 мкМ до 0,17 нМ. Каждая концентрация была в двух повторяющихся лунках. Содержание ДМСО в реакции обнаружения составило 1%.

### **Ферментативная реакция JAK1:**

2 нМ JAK1 протеинкиназы, 50 нМ пептида LANCE Ultra ULight™-JAK-1(Tyr1023), 38 мкМ АТФ, 50 мМ HEPES (pH7,5), 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ EGTA, 2 мМ DTT и 0,01% BRIJ-35. Планшет обнаружения представлял собой белый планшет Proxiplate 384-Plus (PerkinElmer), реакцию проводили в течение 90 мин при комнатной температуре и реакционная система составляла 10 мкл.

### **Ферментативная реакция JAK2:**

0,02 нМ JAK2 протеинкиназа, 50 нМ LANCE Ultra ULight™-JAK-1(Tyr1023) пептид, 12 мкМ АТФ, 50 мМ HEPES (pH7,5), 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ EGTA, 2 мМ DTT и 0,01% BRIJ-35. Планшет обнаружения представлял собой белый планшет Proxiplate 384-Plus (PerkinElmer), реакцию проводили в течение 60 мин при комнатной температуре и реакционная система составляла 10 мкл.

### **Ферментативная реакция JAK3:**

0,05 нМ протеинкиназа, 50 нМ LANCE Ultra ULight™-JAK-1(Tyr1023) пептид, 4 мкМ АТФ, 50 мМ HEPES (pH7,5), 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ EGTA, 2 мМ DTT и 0,01% BRIJ-35. Планшет обнаружения представлял собой белый планшет Proxiplate 384-Plus (PerkinElmer), реакцию проводили в течение 90 мин при комнатной температуре и реакционная система составляла 10 мкл.

### **Реакция обнаружения:**

В реакционный планшет добавляли 10 мкл детектирующего реагента, причем конечная концентрация LANCE Eu-W1024 Антифосфотирозин (PT66) составляла 2 нМ, конечная концентрация EDTA составляла 10 мМ, инкубацию проводили в течение 60 мин при комнатной температуре и планшет был считан на Envision.

### **Анализ данных**

Показания преобразовали в коэффициент подавления, как следует из уравнения:  $(\%) = (\text{Мин} - \text{Отношение}) / (\text{Макс} - \text{Мин}) * 100\%$ . Данные IC<sub>50</sub> были обнаружены с помощью подбора 4 параметрической кривой (модель 205 в

XLFIT5, iDBS), см. Таблицу 1.

Вариант реализации	Соединение ID	ЖАК1	ЖАК2	ЖАК3
1	WX01	A	B	B
2	WX02	B	C	B
3	WX03	A	B	B
4	WX04	A	B	B
5	WX05	A	B	A
5	WX06	C	D	D
6	WX07	A	B	A
7	WX08	A	A	A
7	WX09	C	D	D
8	WX10	B	C	B
9	WX11	C	C	C
10	WX12	C	D	C
11	WX13	C	D	C
12	WX14	B	C	C
13	WX15	B	C	C
14	WX16	B	C	C
15	WX17	C	D	C
16	WX18	C	D	C

17	WX19	C	D	C
18	WX20	B	C	B
19	WX21	B	D	C
20	WX22	C	D	C
21	WX23	B	C	B
22	WX24	B	C	C
23	WX25	B	C	C
24	WX26	C	D	C
25	WX27	C	D	C
26	WX28	D	D	D
27	WX29	D	D	C
28	WX30	A	B	B
29	WX31	A	B	B
30	WX32	A	A	B
30	WX33	B	C	B
31	WX34	C	C	C
32	WX35	D	D	D
33	WX36	C	D	D
34	WX37	D	D	D
35	WX38	D	D	D
36	WX39	B	C	C
37	WX40	B	D	D

38	WX41	B	C	C
39	WX42	B	C	B
40	WX43	A	B	B
41	WX44	B	C	C
42	WX45	B	C	C
43	WX46	A	B	B
44	WX47	A	B	A
45	WX48	D	D	D
46	WX49	A	A	A
46	WX50	C	D	C
47	WX51	D	D	D
47	WX52	A	B	B
48	WX53	B	C	C
49	WX54	C	C	C
50	WX55	C	D	D
51	WX56	A	D	B
52	WX57	B	B	B
53	WX58	B	C	C
54	WX59	C	D	D

$A \leq 10 \text{ нМ}; 10 < B \leq 10 \text{ нМ}; 100 < C \leq 1000 \text{ нМ}; D > 1000 \text{ нМ};$

### **Исследование фармакокинетики (ФК)**

Исследуемое соединение растворяли и получали прозрачный раствор, который вводили самцам мышей DBA/1, соответственно, путем инъекции в хвостовую вену и через желудочный зонд (голодание в течение ночи, возраст 7-8 недель). После введения исследуемого соединения, кровь, соответственно, собирали из нижнечелюстной вены от группы внутривенной инъекционной через 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 ч и от группы желудочного зонда через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 ч, и кровь центрифугировали для получения плазмы. Метод ЖХ-МС/МС был модифицирован для определения концентрации лекарственного средства в плазме, и программное обеспечение для исследования фармакокинетики WinNonlin™ Version 6.3 использовали для расчета соответствующих параметров фармакокинетики с использованием некомпартментной модели на основе линейного логарифмического трапециидального метода.

Таблица 2-1 результат исследования ФК WX07 у мышей

Параметры ФК	Среднее
$T_{1/2}$ (ч)	1,35
$Vd_{ss}$ (л/кг)	0,846
$Cl$ (мл/мин/кг)	21,3
$C_{max}$ (нМ)	2287
$T_{max}$ (ч)	0,5
$ППК_{0-last}$ (нМ.ч)	2329

ППК <sub>0-inf</sub> (нМ.ч)	2480
Биодоступность (%) <sup>a</sup>	32,9

Таблица 2-2 результат исследования ФК WX07 у крыс

Параметры ФК	Среднее
T <sub>1/2</sub> (ч)	1,18
Vd <sub>ss</sub> (л/кг)	1,76
Cl(мл/мин/кг)	31,8
C <sub>max</sub> (нМ)	3253
T <sub>max</sub> (ч)	0,333
ППК <sub>0-last</sub> (нМ.ч)	5678
ППК <sub>0-inf</sub> (нМ.ч)	5749
Биодоступность (%) <sup>a</sup>	68,6

Таблица 3-1 результат исследования ФК WX05 у мышей

Параметры ФК	Среднее ВВ
T <sub>1/2</sub> (ч)	0,515
Vd <sub>ss</sub> (л/кг)	0,959
Cl(мл/мин/кг)	57,2
C <sub>max</sub> (нМ)	1227

$T_{max}$ (ч)	0,250
ППК <sub>0-last</sub> (нМ.ч)	664
ППК <sub>0-inf</sub> (нМ.ч)	667
Биодоступность (%) <sup>a</sup>	27,0

Таблица 3-2 результат исследования ФК WX05 у крыс

Параметры ФК	Среднее
$T_{1/2}$ (ч)	1,53
$Vd_{ss}$ (л/кг)	1,49
$Cl$ (мл/мин/кг)	13,1
$C_{max}$ (нМ)	3687
$T_{max}$ (ч)	1,00
ППК <sub>0-last</sub> (нМ.ч)	11243
ППК <sub>0-inf</sub> (нМ.ч)	11513
Биодоступность (%) <sup>a</sup>	64,4

Таблица 4-1 результат исследования ФК WX08 у мышей

Параметры ФК	Среднее ВВ
$T_{1/2}$ (ч)	0,623

$Vd_{ss}$ (л/кг)	0,619
$Cl$ (мл/мин/кг)	26,7
$C_{max}$ (нМ)	2443
$T_{max}$ (ч)	0,25
ППК <sub>0-last</sub> (нМ.ч)	3002
ППК <sub>0-inf</sub> (нМ.ч)	3030
Биодоступность(%) <sup>a</sup>	50,7

Таблица 4-2 результат исследования ФК WX08 у крыс

Параметры ФК	Среднее
$T_{1/2}$ (ч)	0,949
$Vd_{ss}$ (л/кг)	1,51
$Cl$ (мл/мин/кг)	27,1
$C_{max}$ (нМ)	2460
$T_{max}$ (ч)	0,5
ППК <sub>0-last</sub> (нМ.ч)	6356
ППК <sub>0-inf</sub> (нМ.ч)	6498
Биодоступность(%) <sup>a</sup>	61

Соединения WX07, WX05 и WX08 согласно настоящему изобретению обладают превосходной биологической пероральной доступностью и более высокое доступное количество как у мышей, так и у крыс, что преимущественно для эффективности *in vivo*.

## **Исследование фармакокинетики в модели артрита, индуцированного адьювантом, у крыс**

Терапевтический эффект соединения согласно настоящему изобретению для лечения артрита подтверждается моделью артрита, индуцированного адьювантом, у крыс.

После того, как самок крыс Льюиса, от 160 до 180 г, подвернули действию наркоза изофлюраном, осуществляли подкожную инъекцию 0,1 мл жидкой суспензии микобактерий туберкулеза в левую заднюю ногу. Крыс классифицировали через 13 дней после введения, и соответствующее исследуемое соединение вводили, например, в дозировке 1 мг/кг, 3 мг/кг и 10 мг/кг исследуемого соединения WX07 и, соответственно, вводили крысам контрольное соединение тофацитиниб. Тофацитиниб и соединение согласно настоящему изобретению WX07 растворяли в смешанном растворителе ДМСО/PEG400/H<sub>2</sub>O, который перорально давали самкам крыс Льюиса (в каждой дозированной группе было 10 исследуемых животных). Кроме того, крысам, соответственно, давали 1 мг/кг, 3 мг/кг и 10 мг/кг исследуемых соединений WX08 и контрольное соединение филготиниб. Филготиниб и соединение WX08 согласно настоящему изобретению растворяли в смешанном растворителе ДМСО/PEG400/H<sub>2</sub>O, который перорально давали самкам крыс Льюиса (в каждой дозированной группе было 10 исследуемых животных), а вес крыс составлял от 160 до 170 г. Крыс подвергали лечению в течение двух последовательных недель, наблюдали состояние крыс и

регистрировали состояние набухания объема стопы и проводили сортировку. Исследование показало, что соединение WX07 согласно настоящему изобретению демонстрирует хорошее соотношение доза-эффект и ингибирующую активность в отношении артрита, эквивалентную тофацитинибу, и WX08 демонстрирует хорошее соотношение доза-эффект и показало более эффективную ингибирующую активность в отношении артрита, чем филготиниб.

Таблица 5-1

Соединение	Доза (мг/кг)	ППК (%)
Тофацитиниб	1	19,8
	3	41,6
	10	49,2
Соединение WX07	1	1,5
	3	20,4
	10	44,7
Соединение WX08	1	13,6
	3	33,4
	10	49,2
Филготиниб	3	7,9

**Исследование фармакокинетики в модели артрита, вызванной**

**коллагеном, у мышей:**

Эффект соединения согласно настоящему изобретению для лечения артрита был подтвержден моделью артрита, индуцированного коллагеном, у мышей.

Были выбраны самцы мышей линии DBA/1, подкожную инъекцию эмульсии коллагена и полного адъюванта Фрейнда проводили у основания хвоста на 0-й день и на 21-й день, мышей классифицировали примерно на 29-й день, тофацилиниб (15 мг/кг), фитолиниб (15 мг/кг) и соединения согласно настоящему изобретению WX04 (15 мг/кг, 30 мг/кг), WX05 (15 мг/кг), WX07 (15 мг/кг) и WX (15 мг/кг) растворяли в ДМСО/PEG400/H<sub>2</sub>O [5/20/75 (об./об./об.)], который перорально вводили мышам CIA (для Shanghai Slac Laboratory Animal Co., Ltd. в каждой дозированной группе было 10 исследуемых животных), мышей подвергали лечению в течение двух последовательных недель, массу мышей регистрировали в течение указанного периода, была проведена клиническая оценка воспаления суставов мышей, и результат показал, что соединения согласно настоящему изобретению WX04, WX05, WX07 и WX08 обладают очевидным терапевтическим эффектом в отношении ревматоидного артрита у мышей.

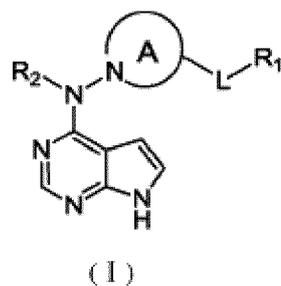
Таблица 5-2

Соединение	Доза (мг/кг)	ППК (%)
Группа контрольного	0	0%

растворителя		
Тофацитиниб	15	34
Филготиниб	15	39,9
Соединение WX04	15	29
	30	27
Соединение WX05	15	31
Соединение WX06	15	30,3
Соединение WX07	15	52,2

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения,



где,

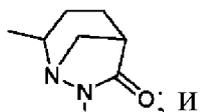
кольцо А выбрано из необязательно замещенного: 5~12-членного гетероциклоалкила или 5~6-членного гетероарила;

R<sub>1</sub> выбран из H или необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> гетероалкила, C<sub>3-6</sub> циклоалкила, 3~6-членного гетероциклоалкила, 5~6-членного арила или 5~6-членного гетероарила;

L выбран из одинарной связи, -C(=O)O-, ацила или необязательно замещенного: амина, аминацила, ациламинометилена и аминацилметилена; необязательно, R<sub>1</sub> и N в L образуют необязательно замещенное 3~6-членное кольцо;

R<sub>2</sub> выбран из H или необязательно замещенного C<sub>1-3</sub> алкила и 3~6-членного циклоалкила;

необязательно, структурное звено  может быть заменено



«гетеро» указывает на присутствие O, S или NO, количество которых выбрано из 1, 2 или 3.

2. Соединение Формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения по п. 1, которое отличается тем, что заместители указанного 5~10-членного гетероциклоалкила, 5~6-членного гетероарила, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> гетероалкила, C<sub>3-6</sub> циклоалкила, 3~6-членного гетероциклоалкила, 5~6-членного арила, 5~6-членного гетероарила, амина, аминацила, ациламинометила, аминацилметилена, C<sub>1-3</sub> алкила и 3~6-членного кольца выбраны из галогена, циано, гидроксид, амина или выбраны из необязательно галогенированного, гидроксидированного и/или аммонизированного C<sub>1-3</sub> алкила и C<sub>1-3</sub> гетероалкила;

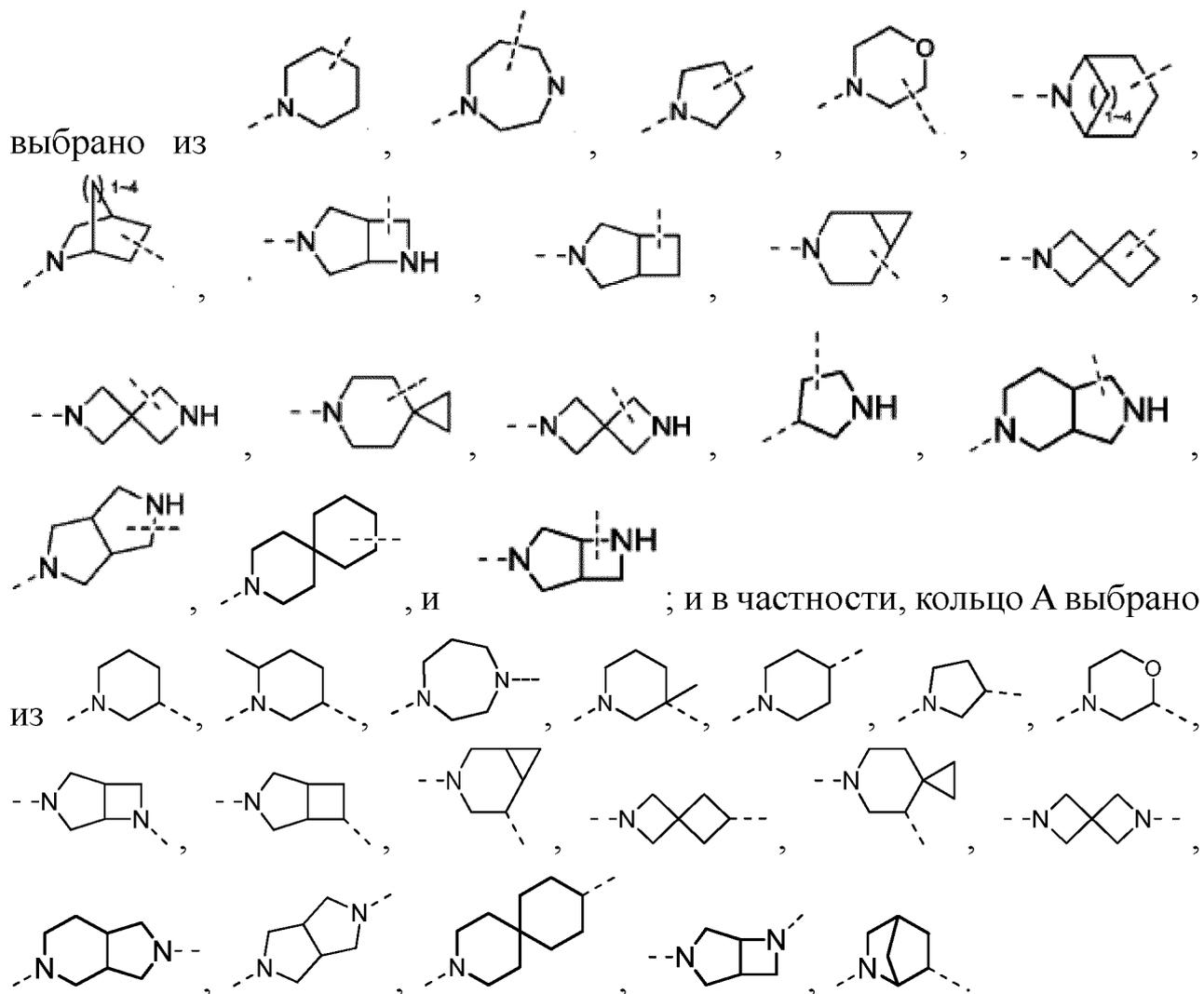
количество заместителей выбрано из 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

указанный заместитель выбран из F, Cl, Br, I, OH, NH<sub>2</sub>, CN, Me, этила, н-пропила, изопропила, циклопропила и трифторметила.

3. Соединение Формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения по п. 1 или 2, которое отличается тем, что кольцо A выбрано из необязательно замещенного пиперидила, пиперазина, морфолина, пирролидина, оксазолина и 7~12-членной

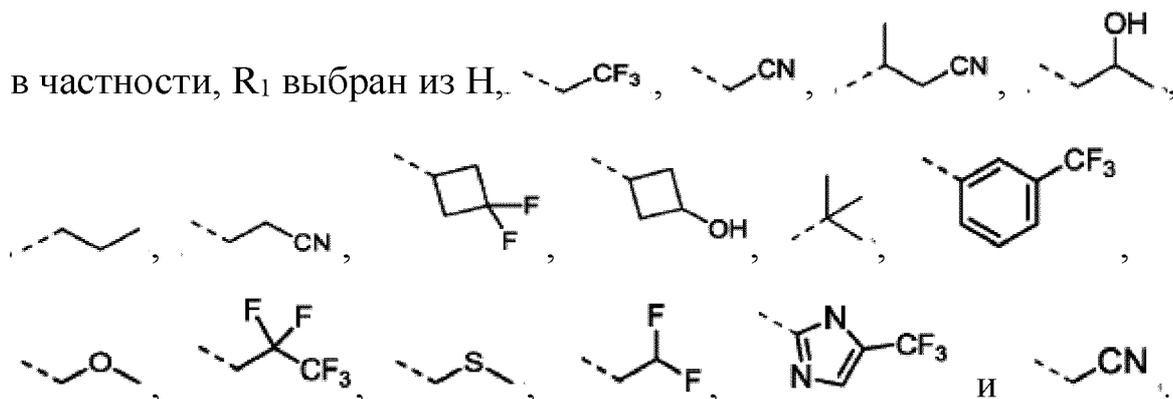
гетероциклической группы с 1~2 гетероатомами.

4. Соединение Формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения по п. 3, которое отличается тем, что кольцо А



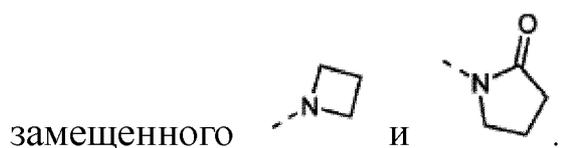
5. Соединение Формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения по п. 1 или 2, которое отличается тем, что R<sub>1</sub> выбран из Н или необязательно замещенного: С<sub>1-4</sub> алкила, С<sub>1-2</sub> алкил-О-С<sub>1-2</sub> алкил-, С<sub>1-2</sub> алкил-S-С<sub>1-2</sub> алкила, С<sub>4-5</sub> циклоалкила, 6-членного арила или 5-членного гетероарила;

в частности, R<sub>1</sub> выбран из H или необязательно замещенного: Me, , , , , , C<sub>1-2</sub> алкил-O-C<sub>1-2</sub> алкил-, C<sub>1-2</sub> алкил-S-C<sub>1-2</sub> алкил, имидазолила и фенила; и

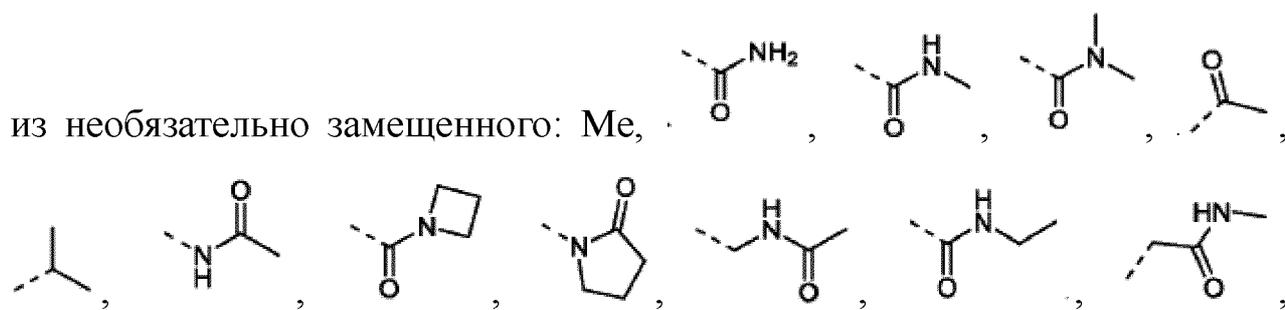


6. Соединение Формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения по п. 1, которое отличается тем, что R<sub>1</sub> и N в L образуют необязательно замещенное 4-5-членное кольцо; и

в частности, кольцо, образованное R<sub>1</sub> и N в L, выбрано из необязательно

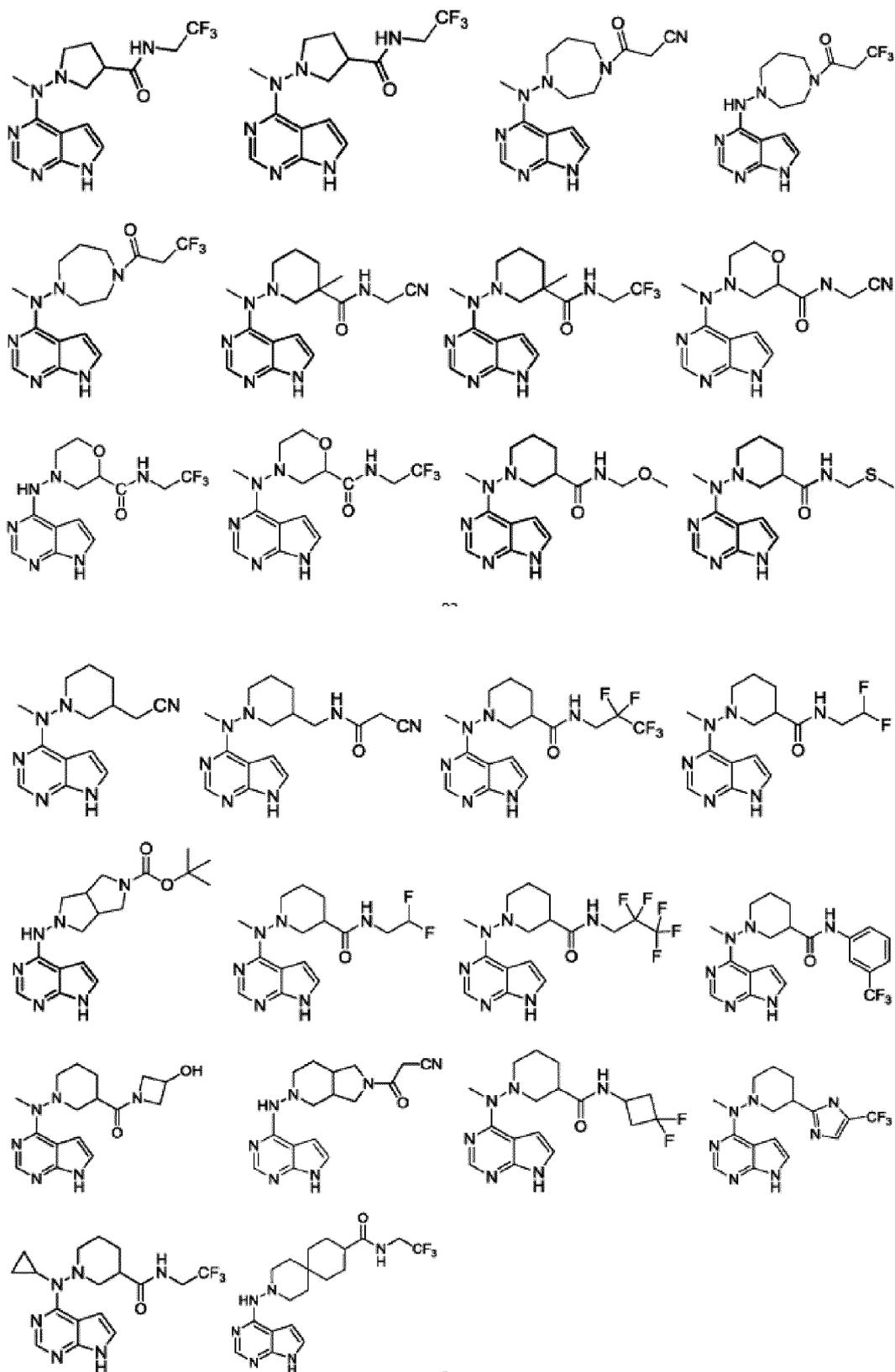


7. Соединение Формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения по п. 1, которое отличается тем, что R<sub>1</sub>-L- выбран









10. Применение соединения или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения по любому из пп. 1 - 9 для получения

лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с JAK.