

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035036**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.04.20

(21) Номер заявки
201891463

(22) Дата подачи заявки
2017.02.10

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛО[1,5-А]ПИРАЗИН-4-ИЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ЯНУС-КИНАЗЫ (ЖАК)

(31) 62/299,130

(32) 2016.02.24

(33) US

(43) 2019.03.29

(86) PCT/IB2017/050748

(87) WO 2017/144995 2017.08.31

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

**Брайан Стивен, Хэйворд Мэттью
Меррилл, Оуэн Дэфидд Рис, Райт
Стивен Уэйн, Син Ли Хуан, Ян
Сяоцзин (US)**

(74) Представитель:

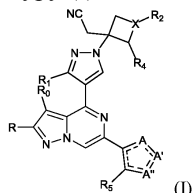
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В. (RU)**

(72) Изобретатель:

**Браун Мэттью Фрэнк, Дерменчи
Алпэй, Фенсом Эндрю, Герштенбергер**

(56) WO-A1-2011130146
WO-A1-2016090285

(57) Предложено соединение, имеющее структуру (I)



или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват указанных соединения или фармацевтически приемлемой соли, где А, А' и А'' независимо представляют собой О, С=О, С-Н или N-R'', где R' и R'' могут независимо представлять собой Н, amino, -NR₇COR₆, COR₆, -CONR₇R₈, C₁-С₆алкил или гидроксигруппы(C₁-С₆алкил) и R'' может присутствовать или отсутствовать и присутствует, когда правила валентности позволяют, и где не более чем один из А, А' и А'' представляет собой О или С=О; R₀ и R независимо представляют собой Н, Br, Cl, F или C₁-С₆алкил; R₁ представляет собой Н, C₁-С₆алкил или гидроксигруппы(C₁-С₆алкил); R₂ выбран из группы, состоящей из Н, C₁-С₆алкила, C₁-С₆алкокси, групп гидроксигруппы(C₁-С₆алкил), фенил(C₁-С₆алкил), формула, гетероарила, гетероциклила, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, -CONR₇R₈ и -(CH₂)_n-W, где W представляет собой циано, гидроксигруппы, C₃-С₈циклоалкил, -SO₂NR₇R₈ и -SO₂-R₉, где R₉ представляет собой C₁-С₆алкил, C₃-С₈циклоалкил, гетероарил или гетероциклил; где каждый из указанных алкила, циклоалкила, гетероциклила или гетероарила может быть незамещенным или замещенным группами галоген, циано, гидроксигруппы или C₁-С₆алкил; X представляет собой C-R₃ или N, где R₃ может представлять собой Н или C₁-С₆алкил; R₄ и R₅ независимо представляют собой Н, amino, C₁-С₆алкил или гидроксигруппы(C₁-С₆алкил); R₆, R₇ и R₈, каждый независимо, представляет собой Н, C₁-С₆алкил, C₁-С₄алкокси(C₁-С₆алкил) или C₃-С₈циклоалкил, где указанный C₁-С₆алкил возможно замещен галогеном, CN или гидроксигруппы; или R₇ и R₈ вместе с атомом, связанным с ними, образуют 5- или 6-членное кольцо, причем указанное кольцо возможно замещено галогеном, гидроксигруппы, CN или C₁-С₆алкилом и n равен 0, 1, 2 или 3. Также предложены способы лечения в качестве ингибиторов Янус-киназы и фармацевтические композиции, содержащие соединения по изобретению, и их комбинации с другими терапевтическими агентами.

B1**035036****035036****B1**

Область изобретения

В настоящем изобретении предложены фармацевтически активные пиразоло[1,5-а]пирозин-4-ил ТУК2 лиганды и аналоги. Такие соединения полезны для ингибирования Янус-киназ (JAK). Данное изобретение также относится к композициям и способам получения таких соединений, а также к способам лечения и предупреждения состояний, опосредованных JAK.

Предшествующий уровень техники

Протеинкиназы представляют собой семейства ферментов, катализирующих фосфорилирование специфических остатков в белках, в широком смысле классифицируемых на тирозин- и серин/треонинкиназы. Неприемлемая киназная активность, возникающая в результате мутации, сверхэкспрессии или неприемлемой регуляции, нарушения регулирования или отсутствия регулирования, а также сверх- или недостаточной продукции факторов роста или цитокинов, вовлечена во многие заболевания, включая, без ограничения, рак, сердечно-сосудистые заболевания, аллергии, астму и другие респираторные заболевания, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, заболевания скелета, метаболические расстройства, а также неврологические и нейродегенеративные расстройства, такие как болезнь Альцгеймера. Неприемлемая киназная активность запускает ряд биологических клеточных ответов, относящихся к клеточному росту, клеточной дифференцировке, клеточной функции, выживанию, апоптозу и клеточной подвижности, вовлеченных в вышеупомянутые и родственные заболевания.

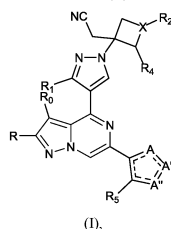
Таким образом, протеинкиназы стали важным классом ферментов как мишени терапевтического воздействия. В частности, JAK семейство клеточных белков тирозинкиназ (JAK1, JAK2, JAK3 и Tyk2) играет центральную роль в передаче сигналов цитокинов (Kisseleva et al., Gene, 2002, 285, 1; Yamaoka et al. Genome Biology 2004, 5, 253)). После связывания со своими рецепторами цитокины активируют JAK, которые затем фосфорилируют цитокиновый рецептор, тем самым создавая стыковочные сайты для передающих сигналы молекул, в особенности, членов семейства передатчиков сигнала и активаторов транскрипции (STAT), которые в итоге приводят к генной экспрессии.

Известно, что множество цитокинов активируют семейство JAK. Эти цитокины включают семейство интерферонов (IFN) (IFN-альфа, IFN-бета, IFN-омега, лимитин, IFN-гамма, IL-10, IL-19, IL-20, IL-22), семейство gp130 (IL-6, IL-11, OSM, лейкоз-ингибирующий фактор (LIF), цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), NNT-1/фактор стимуляции В-клеток (BSF-3), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), CT-1, лептин, IL-12, IL-23), семейство гамма C (IL-2, IL-7, тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP), IL-9, IL-15, IL-21, IL-4, IL-13), семейство IL-3 (IL-3, IL-5, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF)), одноцепочечное семейство (эритропоэтин (EPO), гормон роста (GH), пролактин (PRL), тромбопоэтин (TPO)), рецепторные тирозинкиназы (эпидермальный фактор роста (EGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), колониестимулирующий фактор-1 (CSF-1), фактор роста гепатоцитов (HGF)) и рецепторы, сопряженные с G-белками (ATP).

Остается необходимость в новых соединениях, которые эффективно и избирательно ингибируют специфические JAK ферменты: в частности ТУК2. ТУК2 представляет собой член семейства JAK-киназ и является важной в передаче сигналов интерферонов I типа (включая IFN-альфа, INF-бета), IL-6, IL-10, IL-12 и IL-23 (Liang, Y. et al., Expert Opinion on Therapeutic Targets, 18, 5, 571-580 (2014)). Как таковая, ТУК2 передает сигнал вместе с другими членами семейства JAK-киназ в следующих комбинациях: ТУК2/JAK1, ТУК2/JAK2, ТУК2/JAK1/JAK2. Было показано, что ТУК2 является важной в дифференцировке и функционировании множества типов клеток, важных в воспалительном заболевании и аутоиммунном заболевании, включающих типы клеток: естественные клетки-киллеры, В-клетки и Т-хелперы. Аберрантная экспрессия ТУК2 ассоциирована с множеством аутоиммунных и воспалительных состояний. Модулирование иммунной активности через ингибирование ТУК2 киназной активности может быть полезным в лечении различных иммунных расстройств (O'Shea JJ, Plenge R, Immunity, 36, 542-50 (2012); Murtaugh, P.J., J. Immunol., 178, 2623-2629 (2007); Kisseleva T., et. al., Gene, 285, 1-24 (2002)), в то же время избегая JAK2-зависимой передачи сигнала эритропоэтина (EPO) и тромбопоэтина (TPO) (Neubauer H., et. al., Cell, 93(3), 397-409 (1998); Parganas E., et al., Cell, 93(3), 385-95 (1998)).

Краткое изложение сущности изобретения

Согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы I, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанных соединений или фармацевтически приемлемой соли, где А, А' и А'' независимо представляют собой О, С=О, С-Р' или N-Р'', где Р' и Р'' могут независимо представлять собой Н, amino, -NR₇COR₆, COR₆, -CONR₇R₈, C₁-C₆алкил или гидроксип(C₁-C₆алкил)-, и Р'' может присутствовать или отсутствовать и при-

сутствует, когда правила валентности позволяют, и где не более чем один из А, А' и А" представляет собой О или С=О; R₀ и R независимо представляют собой Н, Br, Cl, F или C₁-C₆алкил; R₁ представляет собой Н, C₁-C₆алкил или гидрокси(C₁-C₆алкил); R₂ выбран из группы, состоящей из Н, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, групп гидрокси(C₁-C₆алкил), фенил(C₁-C₆алкил), формила, гетероарила, гетероциклила, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, CONR₇R₈ и -(CH₂)_n-W, где W представляет собой циано, гидрокси, C₃-C₈циклоалкил, -SO₂NR₇R₈ и -SO₂-R₉, где R₉ представляет собой C₁-C₆алкил, C₃-C₈циклоалкил, гетероарил или гетероциклил; где каждый из указанных алкила, циклоалкила, гетероциклила или гетероарила может быть незамещенным или замещенным группами галоген, циано, гидрокси или C₁-C₆алкил; X представляет собой C-R₃ или N, где R₃ может представлять собой Н или C₁-C₆алкил; R₄ и R₅ независимо представляют собой Н, amino, C₁-C₆алкил или гидрокси(C₁-C₆алкил); R₆, R₇ и R₈, каждый независимо, представляет собой Н, C₁-C₆алкил, C₁-C₄алкокси(C₁-C₆алкил) или C₃-C₈циклоалкил, где указанный C₁-C₆алкил возможно замещен галогеном, CN или гидрокси; или R₇ и R₈ вместе с атомом, связанным с ними, образуют 5-6-членное кольцо, причем указанное кольцо возможно замещено галогеном, гидрокси, CN или C₁-C₆алкилом; и n равен 0, 1, 2 или 3.

В других аспектах настоящего изобретения также предложены: фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы I; способы лечения состояний или расстройств, включая воспаление, аутоиммунное заболевание, системную красную волчанку, волчаночный нефрит, дискоидную волчанку, кожную красную волчанку, красную волчанку с поражением центральной нервной системы, ревматоидный артрит, псориатический артрит, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, астму, аллергическую астму, диабет I типа, полимиозит, дерматомиозит, интерферопатии I типа, включая синдром Айкарди-Гутьерес и другие менделевские заболевания со сверхэкспрессией интерферона I типа, рассеянный склероз, первичный прогрессирующий рассеянный склероз, рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз, первичный билиарный цирроз, также известный как первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит, неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, псориаз, дерматомиозит, склеродермию, атопический дерматит, витилиго, гнездную алопецию, спондилопатию, анкилозирующий спондилоартрит, болезнь Альцгеймера, нейровоспаление, миозит, васкулит, пузырчатку, болезнь Крона, волчанку, нефрит, псориаз, рассеянный склероз, большое депрессивное расстройство, аллергию, астму, болезнь Шегрена, синдром сухого глаза, отторжение трансплантата, рак, воспалительное заболевание кишечника, септический шок, сердечно-легочную дисфункцию, витилиго, алопецию, острое респираторное заболевание, анкилозирующий спондилоартрит, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз, болезнь Альцгеймера или кахексию, путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли;

способы лечения состояний или расстройств, включая атопический дерматит, экзему, псориаз, склеродермию, волчанку, зуд, усталость, другие зудящие состояния, аллергические реакции, включая аллергический дерматит у млекопитающего, аллергические заболевания лошадей, включая гиперчувствительность от укусов, летнюю экзему, аллергическую реакцию на укусы у лошадей, припухлости, воспалительное заболевание дыхательных путей, рецидивирующую обструкцию дыхательных путей, гиперчувствительность дыхательных путей и хроническую обструктивную болезнь легких, путем введения млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли; и

способы получения соединений по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение далее будет понятно из следующего описания, представленного только для примера. Настоящее изобретение относится к классу производных пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ила. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ила, полезным в качестве ингибиторов JAK и особенно TYK2. Хотя настоящее изобретение этим не ограничивается, понимание различных аспектов улучшится в свете следующего обсуждения и примеров.

Термин "алкил", один или в комбинации, означает ациклическую насыщенную углеводородную группу формулы C_nH_{2n+1}, которая может быть прямой или разветвленной. Примеры таких групп включают метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изоамил и гексил. Если не указано иное, алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода. Содержание атомов углерода в алкиле и разных других углеводород-содержащих группировках указано префиксом, обозначающим нижний и верхний предел числа атомов углерода в группировке, то есть, префикс C_i-C_j указывает на группировку из атомов углерода в количестве от целого числа "i" до целого числа "j" включительно. Таким образом, например, C₁-C₆алкил относится к алкилу из одного-шести атомов углерода включительно.

Термин "гидрокси," как он использован здесь, означает группу OH. Термин "гетероциклический" относится к насыщенному или частично насыщенному (то есть неароматическому) гетероциклу, который содержит от трех до десяти кольцевых атомов, где один или более, предпочтительно один, два или три, кольцевых атома представляют собой гетероатом(ы), выбранный(е) из N, O и S, а остальные представляют собой атом углерода, и который может быть присоединен через кольцевой атом азота или кольцевой

атом углерода. Равнозначно, в случае замещения, заместитель может находиться по кольцевому атому азота (если заместитель присоединен через атом углерода) или кольцевому атому углерода (во всех случаях). Конкретные примеры включают оксиранил, азиридирил, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, 1,4-диоксанил, морфолинил, пиперазинил, азапанил, оксепанил, оксазепанил и диазепинил.

Термин "арил" относится к ароматическому моноциклическому или бициклическому углеводороду, содержащему от шести до десяти кольцевых атомов углерода, который может быть присоединен через кольцевой атом углерода. Равнозначно, в случае замещения, заместитель может находиться по кольцевому атому углерода. Конкретные примеры включают, без ограничения, фенил, толил, ксилил, триметилфенил и нафтил. Примеры заместителей арила включают, без ограничения, алкил, гидроксил, галоген, нитрил, алкокси, трифторметил, карбоксамида, SO_2Me , бензил и замещенный бензил.

Термин "гетероарил" относится к моновалентному ароматическому моноциклическому или бициклическому гетероциклу из пяти-десяти кольцевых атомов, где один или более, предпочтительно один, два или три, кольцевых атома представляют собой гетероатом(ы), выбранный(е) из N, O и S, а остальные представляют собой атом углерода, и который может быть присоединен через кольцевой атом углерода или кольцевой атом азота с подходящей валентностью. Равнозначно, в случае замещения, заместитель может находиться по кольцевому атому углерода или кольцевому атому азота с подходящей валентностью. Конкретные примеры включают, без ограничения, тиенил, фуранил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил и пиразинил. Термин "циклоалкил" означает моноциклическую насыщенную углеводородную группу формулы $\text{C}_n\text{H}_{2n-1}$. Примеры включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил и циклогептил. Если не указано иное, циклоалкильная группа содержит от 3 до 8 атомов углерода.

Термины "галогено" и "галоген" относятся к фториду (F), хлориду (Cl), бромиду (Br) или йодиду (I).

Термин "млекопитающее" относится к человеку, домашнему скоту или животному-компаньону.

Термин "животное-компаньон" или "домашний питомец" относится к животным, которых содержат в качестве любимцев или домашних животных. Примеры животных-компаньонов включают собак, кошек и грызунов, в том числе хомяков, морских свинок, песчанок и тому подобное, кроликов, хорьков и птиц.

Термин "домашний скот" относится к животным, которых разводят или выращивают в сельском хозяйстве для получения продуктов, таких как пищевые продукты или волокна, или для воспроизводства. В некоторых воплощениях домашний скот является подходящим для потребления млекопитающими, например людьми. Примеры домашнего скота включают крупный рогатый скот, коз, лошадей, свиней, овец, в том числе ягнят, и кроликов, а также птиц, таких как куры, утки и индейки.

Термин "лечить" или "лечение" означает ослабление симптомов, ассоциированных с заболеванием, расстройством или состоянием, или прекращение дальнейшего прогрессирования или ухудшения этих симптомов. В зависимости от заболевания или состояния пациента термин "лечение", как он использован здесь, может включать одно или более из терапевтического, паллиативного и профилактического лечения. Лечение также может включать введение фармацевтической композиции по настоящему изобретению в комбинации с другими терапиями.

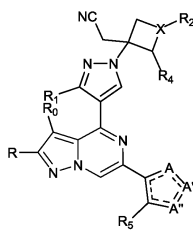
Термин "терапевтически эффективное" указывает на способность агента предупреждать или ослаблять тяжесть расстройства. Следует понимать, что фраза "терапевтически эффективное" эквивалентна фразе "эффективное для лечения, предупреждения или ослабления симптомов", и обе фразы предназначены для определения количества агента, которое будет достигать цели улучшения состояния при раке, сердечно-сосудистом заболевании или боли и воспалении, а также снижения заболеваемости по сравнению с лечением каждым агентом самим по себе.

"Фармацевтически приемлемый" означает подходящий для применения у млекопитающих, животных-компаньонов или домашнего скота.

Если заместители описаны как являющиеся "независимо выбранными" из группы, каждый заместитель выбирают независимо от другого. Каждый заместитель, таким образом, может быть идентичен или отличаться от другого(их) заместителя(ей).

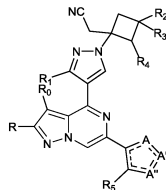
Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые являются модуляторами ТУК2, полезными для лечения заболеваний и состояний, ассоциированных с нарушением регуляции ТУК2. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие модуляторы фермента JAK, а также к способам лечения и/или предупреждения таких заболеваний и состояний. Соответственно настоящее изобретение относится к соединению формулы I, как представлено выше, имеющему структуру:



(I).

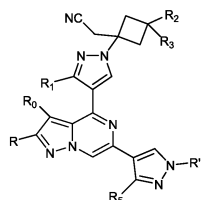
В настоящем изобретении также предложено соединение, имеющее структуру (Ia):



(Ia).

или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанных соединений или фармацевтически приемлемой соли, где A, A' и A'' независимо представляют собой O, C=O, C-R' или N-R'', где R' и R'' могут независимо представлять собой H, amino, -NR₇COR₆, COR₆, -CONR₇R₈, C₁-C₆алкил или гидрокси(C₁-C₆алкил)-, и R'' может присутствовать или отсутствовать и присутствует когда правила валентности позволяют, и где не более чем один из A, A' и A'' представляет собой O или C=O; R₀ и R независимо представляют собой H, Br, Cl, F или C₁-C₆алкил; R₁ представляет собой H, C₁-C₆алкил или гидрокси(C₁-C₆алкил)-; R₂ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, групп C₁-C₆алкокси-, гидрокси(C₁-C₆алкил)-, фенил(C₁-C₆алкил)-, формула, гетероарила, гетероциклила, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, -CONR₇R₈ и -(CH₂)_n-W, где W представляет собой циано, гидрокси, C₃-C₈циклоалкил, -SO₂NR₇R₈ и -SO₂-R₉, где R₉ представляет собой C₁-C₆алкил, C₃-C₈циклоалкил, гетероарил или гетероциклил; где каждый из указанных алкила, циклоалкила, гетероциклила или гетероарила может быть незамещенным или замещенным группами галоген, циано, гидрокси или C₁-C₆алкил; R₃ может представлять собой H или C₁-C₆алкил; R₄ и R₅ независимо представляют собой H, amino, C₁-C₆алкил или гидрокси(C₁-C₆алкил); R₆, R₇ и R₈, каждый независимо, представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₁-C₄алкокси(C₁-C₆алкил) или C₃-C₈циклоалкил, где указанный C₁-C₆алкил возможно замещен галогеном, CN или гидрокси; или R₇ и R₈ вместе с атомом, связанным с ними, образуют 5-6-членное кольцо, причем указанное кольцо возможно замещено галогеном, гидрокси, CN или C₁-C₆алкилом; и n равен 0, 1, 2 или 3.

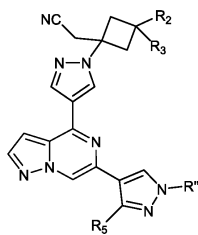
В настоящем изобретении также предложено соединение, имеющее структуру (Ib)



(Ib).

или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанных соединений или фармацевтически приемлемой соли, где R'' представляет собой H, -COR₆, -CONR₇R₈, C₁-C₆алкил- или гидрокси(C₁-C₆алкил)-; R₀ и R независимо представляют собой H, Br, Cl, F или C₁-C₆алкил; R₁ представляет собой H, C₁-C₆алкил или гидрокси(C₁-C₆алкил); R₂ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, групп гидрокси(C₁-C₆алкил), фенил(C₁-C₆алкил), формула, гетероарила, гетероциклила, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, -CONR₇R₈ и -(CH₂)_n-W, где W представляет собой циано, гидрокси, C₃-C₈циклоалкил, -SO₂NR₇R₈ и -SO₂-R₉, где R₉ представляет собой C₁-C₆алкил, C₃-C₈циклоалкил, гетероарил или гетероциклил; где каждый из указанных алкила, циклоалкила, гетероциклила или гетероарила может быть незамещенным или замещенным группами галоген, циано, гидрокси или C₁-C₆алкил; R₃ может представлять собой H или C₁-C₆алкил; R₅ независимо представляет собой H, amino, C₁-C₆алкил или гидрокси(C₁-C₆алкил); R₆, R₇ и R₈, каждый независимо, представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₁-C₄алкокси(C₁-C₆алкил) или C₃-C₈циклоалкил, где указанный C₁-C₆алкил возможно замещен галогеном, CN или гидрокси; или R₇ и R₈ вместе с атомом, связанным с ними, образуют 5-6-членное кольцо, причем указанное кольцо возможно замещено галогеном, гидрокси, CN или C₁-C₆алкилом; и n равен 0, 1, 2 или 3.

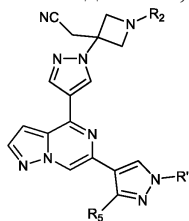
В настоящем изобретении также предложено соединение, имеющее структуру (Ic)



(Ic).

или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанных соединения или фармацевтически приемлемой соли, где R'' представляет собой H, -COR₆, -CONR₇R₈, C₁-C₆алкил или гидрокси(C₁-C₆алкил); R₂ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, групп C₁-C₆алкокси-, гидрокси(C₁-C₆алкил)-, фенил(C₁-C₆алкил)-, формила, гетероарила, гетероцикла, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, -CONR₇R₈ и -(CH₂)_n-W, где W представляет собой циано, гидрокси, C₃-C₈циклоалкил, -SO₂NR₇R₈ и -SO₂-R₉, где R₉ представляет собой C₁-C₆алкил, C₃-C₈циклоалкил, гетероарил или гетероцикл; где каждый из указанных алкила, циклоалкила, гетероцикла или гетероарила может быть незамещенным или замещенным группами галоген, циано, гидрокси или C₁-C₆алкил; R₃ представляет собой H или C₁-C₆алкил; R₅ представляет собой H, amino, C₁-C₆алкил- или гидрокси(C₁-C₆алкил)-; R₆, R₇ и R₈ каждый независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил-, C₁-C₄алкокси(C₁-C₆алкил)- или C₃-C₈циклоалкил, где указанный C₁-C₆алкил возможно замещен галогеном, CN или гидрокси; или R₇ и R₈ вместе с атомом, связанным с ними, образуют 5-6-членное кольцо, причем указанное кольцо возможно замещено галогеном, гидрокси, CN или C₁-C₆алкилом; и n равен 0, 1, 2 или 3. В конкретном воплощении изобретения предложено указанное соединение, где R'' представляет собой C₁-C₆алкил и R₅ представляет собой H.

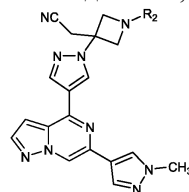
В настоящем изобретении также предложено соединение, имеющее структуру (Id)



(Id).

или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанных соединения или фармацевтически приемлемой соли, где R'' представляет собой H, -COR₆, -CONR₇R₈, C₁-C₆алкил или гидрокси(C₁-C₆алкил); R₂ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, групп гидрокси(C₁-C₆алкил), фенил(C₁-C₆алкил), формила, гетероарила, гетероцикла, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -CONR₇R₈ и -(CH₂)_n-W, где W представляет собой циано, гидрокси, C₃-C₈циклоалкил, -SO₂NR₇R₈ и -SO₂-R₉, где R₉ представляет собой C₁-C₆алкил, C₃-C₈циклоалкил, гетероарил или гетероцикл; где каждый из указанных алкила, циклоалкила, гетероцикла или гетероарила может быть незамещенным или замещенным группами галоген, циано, гидрокси или C₁-C₆алкил; R₅ представляет собой H, amino, C₁-C₆алкил- или гидрокси(C₁-C₆алкил)-; R₆, R₇ и R₈, каждый независимо, представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₁-C₄алкокси(C₁-C₆алкил) или C₃-C₈циклоалкил, где указанный C₁-C₆алкил возможно замещен галогеном, CN или гидрокси; или R₇ и R₈ вместе с атомом, связанным с ними, образуют 5-6-членное кольцо, причем указанное кольцо возможно замещено галогеном, гидрокси, CN или C₁-C₆алкилом; и n равен 0, 1, 2 или 3. В конкретном воплощении изобретения предложено указанное соединение, где R'' представляет собой C₁-C₆алкил и R₅ представляет собой H.

В настоящем изобретении также предложено соединение, имеющее структуру (Ie)

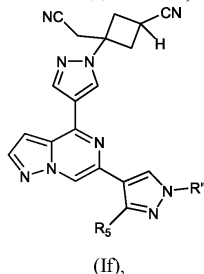


(Ie).

или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанных соединения или фармацевтически приемлемой соли, где R₂ выбран из группы, состоящей из H, групп C₁-C₆алкил-, C₁-C₆алкокси-, гидрокси(C₁-C₆алкил)-, фенил(C₁-C₆алкил)-, формила, гетероарила, гетероцикла, -COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -CONR₇R₈ и -(CH₂)_n-W, где W представляет собой циано, гидрокси, C₃-C₈циклоалкил, -SO₂NR₇R₈ и -SO₂-R', где R' представляет собой C₁-C₆алкил, C₃-C₈циклоалкил, гетероарил или гетероцикл; где каждый из указанных алкила, циклоалкила, гетероцикла или гетероарила может

быть незамещенным или замещенным группами галоген, циано, гидрокси или C_1 - C_6 алкил; R_5 , R_7 и R_8 , каждый независимо, представляет собой H , C_1 - C_6 алкил-, C_1 - C_4 алкокси(C_1 - C_6 алкил)- или C_3 - C_8 циклоалкил, где указанный C_1 - C_6 алкил возможно замещен галогеном, CN или гидрокси; или R_7 и R_8 вместе с атомом, связанным с ними, образуют 5-6-членное кольцо, причем указанное кольцо возможно замещено галогеном, гидрокси, CN или C_1 - C_6 алкилом; и n равен 0, 1, 2 или 3. В конкретном воплощении изобретения предложено указанное соединение, где R_2 представляет собой $-(CH_2)_n-W$, где W представляет собой циано и n равен 1, 2 или 3.

В настоящем изобретении также предложено соединение, имеющее структуру (If)



или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанных соединения или фармацевтически приемлемой соли, где R'' представляет собой H , $-COR_6$, $-CONR_7R_8$, C_1 - C_6 алкил- или гидрокси(C_1 - C_6 алкил)-; R_5 представляет собой H , amino, C_1 - C_6 алкил- или гидрокси(C_1 - C_6 алкил)-; R_6 , R_7 и R_8 , каждый независимо, представляет собой H , C_1 - C_6 алкил-, C_1 - C_4 алкокси(C_1 - C_6 алкил)- или C_3 - C_8 циклоалкил, где указанный C_1 - C_6 алкил возможно замещен галогеном, CN или гидрокси; или R_7 и R_8 вместе с атомом, связанным с ними, образуют 5-6-членное кольцо, причем указанное кольцо возможно замещено галогеном, гидрокси, CN или C_1 - C_6 алкилом; и n равен 0, 1, 2 или 3. В конкретном воплощении изобретения предложено указанное соединение, где R'' представляет собой C_1 - C_6 алкил. В другом конкретном воплощении изобретения предложено указанное соединение, где R'' представляет собой метил.

В определенных предпочтительных воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из

(1r,3r)-3-(4-(6-(3-амино-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)циклобутан-1-карбонитрила;

2,2'-(3-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-1,3-диил)диацетонитрила;

2-((1s,3r)-1-(4-(6-(5-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрила;

5-(4-((1s,3r)-1-(цианометил)-3-метоксициклобутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксамида;

(1s,3s)-3-(цианометил)-3-(4-(6-(5-(гидроксиметил)изоксазол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила;

(1r,3r)-3-(цианометил)-3-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила;

(1s,3s)-3-(цианометил)-3-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила;

(1r,3r)-3-(цианометил)-3-(4-(3-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила;

2-((1r,3s)-1-(4-(6-(3-амино-1Н-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрила;

(1r,3r)-3-(цианометил)-3-(4-(6-(1-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила и

2-(1-этил-3-(4-(6-(5-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила,

или его фармацевтически приемлемая соль.

В конкретном воплощении изобретения предложено соединение, представляющее собой (1r, 3r)-3-(4-(6-(3-амино-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)циклобутан-1-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В конкретном воплощении изобретения предложено соединение, представляющее собой 2,2'-(3-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-1,3-диил)диацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В конкретном воплощении изобретения предложено соединение, представляющее собой 2-((1s, 3r)-1-(4-(6-(5-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В конкретном воплощении изобретения предложено соединение, представляющее собой 5-(4-(1-

((1s,3r)-1-(цианометил)-3-метоксициклобутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В конкретном воплощении изобретения предложено соединение, представляющее собой (1s,3s)-3-(цианометил)-3-(4-(6-(5-(гидроксиметил)изоксазол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В конкретном воплощении изобретения предложено соединение, представляющее собой (1r,3r)-3-(цианометил)-3-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом конкретном воплощении изобретения предложено соединение, представляющее собой (1s,3s)-3-(цианометил)-3-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном конкретном воплощении изобретения предложено соединение, представляющее собой (1r,3r)-3-(цианометил)-3-(4-(3-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном конкретном воплощении изобретения предложено соединение, представляющее собой 2-((1r,3s)-1-(4-(6-(3-амино-1Н-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном конкретном воплощении изобретения предложено соединение, представляющее собой 2-(1-этил-3-(4-(6-(5-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая или ветеринарная композиция, содержащая соединение формулы I и Ia-f или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения расстройства или состояния, для которого показан ингибитор Tyc2, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или Ia-f или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемого сольвата указанных соединения или соли.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения или предупреждения расстройства или состояния, выбранного из аллергического ринита, заложенности носа, ринореи, круглогодичного ринита, назального воспаления, астмы всех типов, хронической обструктивной болезни легких, хронического или острого бронхоспазма, хронического бронхита, обструкции верхних дыхательных путей, эмфиземы, хронической эозинофильной пневмонии, респираторного дистресс-синдрома взрослых, обострения гиперреактивности дыхательных путей вследствие другой лекарственной терапии, легочного сосудистого заболевания, артериальной легочной гипертензии, острого повреждения легких, бронхоэктаза, синусита, аллергического конъюнктивита, идиопатического легочного фиброза или атопического дерматита, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I и Ia-f или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемого сольвата указанных соединения или соли.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения первичного билиарного цирроза, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или Ia-f или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемого сольвата указанных соединения или соли.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения заболевания или состояния, выбранного из воспаления, воспаления, аутоиммунного заболевания, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, дискоидной волчанки, кожной красной волчанки, красной волчанки с поражением центральной нервной системы, ревматоидного артрита, псориатического артрита, воспалительного заболевания

кишечника, болезни Крона, неспецифического язвенного колита, астмы, аллергической астмы, диабета I типа, полимиозита, дерматомиозита, интерферопатий I типа, включая синдром Айкарди-Гутьерес и другие менделевские заболевания со сверхэкспрессией интерферона I типа, рассеянного склероза, первичного прогрессирующего рассеянного склероза, рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза, первичного билиарного цирроза, также известного как первичный билиарный холангит, первичного склерозирующего холангита, аутоиммунного гепатита, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, псориаза, дерматомиозита, склеродермии, атопического дерматита, витилиго, гнездной алопеции, спондилопатии, анкилозирующего спондилоартрита, болезни Альцгеймера, нейровоспаления, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или Ia-f или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемого сольвата указанных соединения или соли.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения симптомов воспалительного или аутоиммунного заболевания, включая зуд и усталость.

В некоторых воплощениях терапевтически эффективное количество, используемое согласно способу, составляет от 0,01 мг/кг массы тела/сутки до 100 мг/кг массы тела/сутки. В некоторых других вопло-

щениях терапевтически эффективное количество, используемое согласно способу, составляет от 0,1 мг/кг массы тела/сутки до 10 мг/кг массы тела/сутки.

Соединения, которые имеют такую же молекулярную формулу, но отличаются по природе или порядку связывания их атомов или расположению их атомов в пространстве, называют "изомерами". Изомеры, которые отличаются по расположению их атомов в пространстве, называют "стереоизомерами". Специалисту в данной области техники понятно, что соединение формулы I может существовать в виде цис- и транс- ахиральных диастереомеров.

В объем описанных соединений включены все изомеры (например, цис-, транс-или диастереомеры) описанных здесь соединений в отдельности, а также в виде любых смесей. Все эти формы, включая энантиомеры, диастереомеры, цис-, транс-, син, анти, сольваты (включая гидраты), таутомеры и их смеси включены в объем описанных соединений. Стереоизомерные смеси, например смеси диастереомеров, могут быть разделены на их соответствующие изомеры известным образом с помощью подходящих методов разделения. Диастереомерные смеси, например, могут быть разделены на их индивидуальные диастереомеры посредством фракционной кристаллизации, хроматографии, распределения в растворителе и подобными методами. Такое разделение может быть осуществлено на уровне одного из исходных соединений или в самом соединении формулы I. Энантиомеры могут быть разделены посредством образования диастереомерных солей, например, образованием соли с энантиомерно чистой хиральной кислотой, или посредством хроматографии, например высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), с использованием хроматографических субстратов с хиральными лигандами. Настоящее изобретение включает все фармацевтически приемлемые меченные изотопом соединения формулы I, где один или более чем один атом заменен на атом, имеющий атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе.

Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, такие как ^2H и ^3H , углерода, такие как ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C , хлора, такие как ^{36}Cl , фтора, такие как ^{18}F , йода, такие как ^{123}I и ^{125}I , азота, такие как ^{13}N и ^{15}N , кислорода, такие как ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O , фосфора, такие как ^{32}P , и серы, такие как ^{35}S .

Некоторые меченные изотопом соединения формулы I, например те, в которые инкорпорирован радиоактивный изотоп, полезны в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы трития, т.е. ^3H , и углерода-14, т.е. ^{14}C , могут быть особенно предпочтительны ввиду простоты их получения и простых средств обнаружения.

Замещение на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий, т.е. H , может давать некоторые возможные терапевтические преимущества, обусловленные возможно более высокой метаболической стабильностью, например, возможно увеличенный период полувыведения *in vivo* или возможное снижение дозировки, и поэтому может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Замещение позитрон-излучающими изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть полезным в исследованиях позитронно-эмиссионной томографии (PET) для изучения занятости рецептора субстратом. В общем, меченные изотопом соединения формулы I могут быть получены традиционными методами, известными специалистом в данной области техники, или способами, аналогичными описанным здесь в сопровождающих примерах и получениях, используя соответствующий меченный изотопом реагент вместо ранее используемого немеченого реагента.

В терапевтическом применении для лечения расстройств у млекопитающего соединение по настоящему изобретению или его фармацевтические композиции могут быть введены перорально, парентерально, местно, ректально, трансмукозально или интестинально. Парентеральные введения включают не прямые инъекции для генерирования системного эффекта или прямые инъекции в пораженную область. Местные введения включают обработку кожи или органов, легко доступных для местного нанесения, например глаз или ушей. Также включена трансдермальная доставка для генерирования системного эффекта. Ректальное введение включает форму суппозитория. Предпочтительные пути введения представляют собой пероральный и парентеральный.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы I и Ia-f включают соли присоединения кислоты и основания. Подходящие соли присоединения кислоты получают из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли ацетат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, борат, камсилат, цитрат, цикламат, эдисилат, эзилат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидройодид/йодид, изэтионат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтиллат, 2-напсилат, никотинат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, пироглутамат, сахарат, стеарат, сукцинат, таннат, тартрат, тозилат, трифторацетат и ксинофоат.

Подходящие соли оснований получают из оснований, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглумамина, оламина, калия, натрия, трометамина и цинка.

Могут быть получены гемисоли кислот и оснований, например соль гемисульфат и соль гемикальция. Для обзора по подходящим солям см. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use

by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы I и Ia-f могут быть получены, соответственно, одним или более чем одним из трех методов: (1) путем взаимодействия соединения формулы I и Ia-f с желаемой кислотой или основанием; (2) путем удаления чувствительной к кислоте или основанию защитной группы с подходящего предшественника соединения формулы I и Ia-f или путем раскрытия кольца подходящего циклического предшественника, например лактона или лактама, с использованием желаемой кислоты или основания; или (3) путем превращения одной соли соединения формулы I или Ia-f в другую посредством взаимодействия с подходящей кислотой или основанием или с помощью подходящей ионообменной колонки. Все три взаимодействия, как правило, осуществляют в растворе. Полученную соль можно осадить и собрать фильтрованием или можно выделить путем выпаривания растворителя. Степень ионизации полученной соли может варьировать от полностью ионизированной до почти неионизированной.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть изготовлены способами, хорошо известными в данной области техники, например, посредством традиционного смешивания, растворения, гранулирования, дражжирования, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, включения, лиофилизации или распылительной сушки.

Фармацевтические композиции для применения в соответствии с настоящим изобретением могут быть изготовлены общепринятыми методиками с использованием одного или более фармацевтически приемлемых носителей, включающих эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активного соединения в препараты, которые могут быть использованы фармацевтически. Подходящий препарат зависит от выбранного пути введения. Фармацевтически приемлемые эксципиенты и носители в целом известны специалистам в данной области техники и, таким образом, включены в объем настоящего изобретения. Такие эксципиенты и носители описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Pub. Co., New Jersey (1991). Препараты по изобретению могут быть разработаны таким образом, чтобы иметь свойства быстрого действия, быстрого высвобождения, длительного действия и непрерывного высвобождения. Так, фармацевтические препараты также могут быть изготовлены для контролируемого высвобождения или для медленного высвобождения.

Фармацевтические композиции, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают композиции, где активные ингредиенты содержатся в количестве, достаточном для достижения нужного назначения, то есть, контролирования или лечения расстройств или заболеваний. Более конкретно, терапевтически эффективное количество означает количество соединения, эффективное для предупреждения, улучшения или ослабления симптомов/признаков заболевания или продления выживания субъекта, подвергаемого лечению.

Количество активного компонента, которое представляет собой соединение по данному изобретению, в фармацевтической композиции и ее стандартной лекарственной форме может широко варьировать или регулироваться в зависимости от способа введения, эффективности конкретного соединения и желаемой концентрации. Определение терапевтически эффективного количества находится в компетенции специалистов в данной области техники. В общем, количество активного компонента находится в диапазоне от 0,01 до 99% по массе композиции.

В общем, терапевтически эффективное количество дозировки активного компонента находится в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 100 мг/кг массы тела/сутки, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 10 мг/кг массы тела/сутки, более предпочтительно от примерно 0,3 до 3 мг/кг массы тела/сутки, еще более предпочтительно от примерно 0,3 до 1,5 мг/кг массы тела/сутки. Следует понимать, что дозировки могут варьировать в зависимости от потребности каждого субъекта и тяжести расстройств или заболеваний, подлежащих лечению.

Требуемая доза может традиционно быть представлена в виде однократной дозы или в виде разделенных доз, вводимых через подходящие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более суб-доз в сутки. Суб-доза сама по себе может быть дополнительно разделена, например, по числу отдельных введений с произвольными интервалами, таких как несколько ингаляций из инсuffлятора, или путем внесения нескольких капель в глаз.

Также следует понимать, что исходная вводимая дозировка может быть увеличена больше верхнего уровня дозировки с целью быстрого достижения желаемой концентрации в плазме. С другой стороны, исходная дозировка может быть меньше оптимальной и суточная дозировка может быть постепенно увеличена в течение курса лечения в зависимости от конкретной ситуации. При необходимости суточная доза также может быть разделена на несколько доз для введения, например, от двух до четырех раз в сутки.

В настоящем изобретении также предложены любые из применений, способов или композиций, как они определены здесь, где соединение формулы I или Ia-f, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтически приемлемый сольват указанных соединения или соли, используют в комбинации с другим фармакологически активным соединением, в частности одним из функционально определенных классов или конкретных соединений, перечисленных ниже. Эти агенты могут быть введены как часть одной или отдельных лекарственных форм, посредством одного и того же или разных путей введения и

по одной или разным схемам введения согласно стандартной фармацевтической практике, известной специалисту в данной области техники.

Подходящие агенты для использования в комбинированной терапии с соединением формулы I или Ia-f, или его фармацевтически приемлемой солью, или фармацевтически приемлемым сольватом указанных соединения или соли, включают сульфасалазин, мезалазин, преднизон, азатиоприн, инфликсимаб, адалимумаб, белимумаб, бецертолизумаб, натализумаб, ведолизумаб, гидрокортизон, будесонид, циклоспорин, такролимус, фексофенадин, 6-меркаптопурин, метотрексат, урсодезоксихолиновую кислоту, обетихолиновую кислоту, антигистаминные средства, рифампин, преднизон, метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид, гидроксихлорохин, мофетил, микофенолят натрия, такролимус, лефлуномид, хлорохин и квинакрин, талидомид, ритуксан, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), солумедрол, депомедрол и дексаметазон.

Другие подходящие агенты для использования в комбинированной терапии с соединением формулы I или Ia-f, или его фармацевтически приемлемой солью, или фармацевтически приемлемым сольватом указанных соединения или соли, включают: антагонист белка-активатора 5-липоксигеназы (FLAP); антагонист лейкотриеновых рецепторов (LTRA), такой как антагонист LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄, CysLT₁ или CysLT₂, например монтелукаст или зафирлукаст; антагонист гистаминовых рецепторов, такой как антагонист гистаминового рецептора 1 типа или антагонист гистаминового рецептора 2 типа, например лоратадин, фексофенадин, деслоратадин, левоцетиризин, метапирелен или цетиризин; агонист α_1 -адренорецепторов или агонист α_2 -адренорецепторов, например фенилэфрин, метоксамин, оксиметазолин или метилнорэфрин; антагонист мускаринового рецептора M3, например тиотропий или ипратропий; двойной антагонист мускаринового рецептора M3/ β_2 -агонист; ингибитор фосфодиэстеразы (PDE), такой как ингибитор PDE3, ингибитор PDE4 или ингибитор PDE5, например теofilлин, силденафил, варденафил, тадалафил, ибудиаст, циломиласт или рофлумиласт; хромогликат натрия или недокромил натрия; ингибитор циклооксигеназы (COX), такой как неселективный ингибитор (например, аспирин или ибупрофен) или селективный ингибитор (например, целекоксиб или валдекоксиб); глюкокортикостероид, например, флутиказон, мометазон, дексаметазон, преднизолон, будесонид, циклесонид или бекламетазон; противовоспалительное моноклональное антитело, например, инфликсимаб, адалимумаб, танезумаб, ранибизумаб, бевацизумаб или меполизумаб; β_2 -агонист, например сальметерол, альбутерол, салбутамол, фенотерол или формотерол, в частности β_2 -агонист длительного действия; антагонист интегрина, например натализумаб; ингибитор молекулы адгезии, такой как антагонист VLA-4; антагонист рецепторов кинина B₁ или B₂; иммунодепрессант, такой как ингибитор пути IgE (например, омализумаб) или циклоспорин; ингибитор матриксной металлопротеазы (MMP), такой как ингибитор MMP-9 или MMP-12; антагонист рецептора тахикинина NK₁, NK₂ или NK₃; ингибитор протеазы, такой как ингибитор эластазы, химазы или катепсина G; агонист рецептора аденозина A_{2a}; антагонист рецептора аденозина A_{2b}; ингибитор урокиназы; агонист рецептора дофамина (например, ропинирол), в частности агонист рецептора дофамина D2 (например, бромкриптин); модулятор NF κ B пути, такой как ингибитор IKK; дополнительный модулятор пути передачи сигнала цитокинов, такой как ингибитор JAK-киназы, syk-киназы, p38-киназы, SPHK-1-киназы, Rho-киназы, EGF-R или MK-2; муколитический, мукокинетический или противокашлевой агент; антибиотик; противовирусный агент; вакцина; хемокин; блокатор эпителиального натриевого канала (ENaC) или ингибитор эпителиального натриевого канала (ENaC); агонист рецептора нуклеотидов, такой как агонист P2Y₂; ингибитор тромбосана; ниацин; ингибитор 5-липоксигеназы (5-LO), например, зилейтон; фактор адгезии, такой как VLA₄, ICAM или ELAM; антагонист CRTH2-рецептора (DP₂); антагонист рецептора D₂ простагландинов (DP₁); ингибитор гематопоетической синтазы простагландина D2 (HPGDS); интерферон- β ; растворимый человеческий рецептор TNF, например, этанерцепт; ингибитор HDAC; ингибитор фосфоинозитид-3-киназы гамма (PI3K γ); ингибитор фосфоинозитид-3-киназы дельта (PI3K δ); антагонист рецептора хемокинов CXCR-1 или CXCR-2; ингибитор IRAK-4 и ингибитор Toll-подобных рецепторов TLR-4 или TLR-9, включая фармацевтически приемлемые соли конкретно названных соединений и фармацевтически приемлемые сольваты указанных конкретно названных соединений и солей.

Соответственно, в изобретении предложены способы лечения или предупреждения заболевания, состояния или расстройства, ассоциированного с JAK, у субъекта, такого как человек или млекопитающее, не являющееся человеком, включающие введение эффективного количества одного или более описанных здесь соединений данному субъекту. Подходящие субъекты, которых можно лечить, включают домашних или диких животных, животных-компаньонов, таких как собаки, кошки, лошади и другие; домашний скот, включая коров и других жвачных животных, свиней, домашних птиц, кроликов и других; приматов, например обезьян, таких как макака-резус и яванские макаки (также известные как крабоеды или длиннохвостые), мартышки, игрунки, шимпанзе, макаки и им подобные; и грызунов, таких как крысы, мыши, песчанки, морские свинки и им подобные. В одном воплощении соединение вводят в фармацевтически приемлемой форме, возможно в фармацевтически приемлемом носителе.

Предусмотрено, что состояния, при которых избирательное нацеливание на JAK путь или модулирование JAK-киназ, в частности TYK2, является терапевтически полезным, включают, среди прочего,

артрит, астму, аутоиммунные заболевания, злокачественные образования или опухоли, диабет, некоторые глазные заболевания, расстройства или состояния, воспаление, воспаления, аллергии или состояния кишечника, нейродегенеративные заболевания, псориаз и отторжение трансплантата. Состояния, при которых полезно избирательное ингибирование ТУК2, более подробно обсуждаются ниже.

Соответственно соединение формулы I или Ia-f или его фармацевтически приемлемые соли и соливаты и их фармацевтические композиции могут быть использованы для лечения ряда состояний или заболеваний, таких как следующие:

артрит, включая ревматоидный артрит, юношеский артрит и псориатический артрит;

аутоиммунные или воспалительные заболевания или расстройства, например тиреоидит Хашимото, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунный атрофический гастрит, пернициозная анемия, аутоиммунный энцефаломиелит, аутоиммунный орхит, синдром Гудпасчера, аутоиммунная тромбоцитопения, симпатическая офтальмия, тяжелая миастения, болезнь Грейвса, первичный цирроз печени, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит, хронический агрессивный гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, неспецифический язвенный колит и мембранная гломеруллопатия, системный волчаночный эритематоз, ревматоидный артрит, псориатический артрит, синдром Шегрена, синдром Рейтера, полимиозит, дерматомиозит, интерференопатии I типа, включая синдром Айкарди-Гутьерес и другие менделевские заболевания со сверхэкспрессией интерферона I типа, системный склероз, узелковый полиартериит, рассеянный склероз, рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз, первичный прогрессирующий рассеянный склероз, вторичный прогрессирующий рассеянный склероз и буллезный пемфигоид, и другие аутоиммунные заболевания, которые могут быть О-клеточными (гуморальные) или Т-клеточными, включая синдром Когана, анкилозирующий спондилоартрит, гранулематоз Вегенера, аутоиммунную алопецию, диабет I типа или юношеский диабет, или тиреоидит;

злокачественные новообразования и опухоли, включая алиментарный рак/рак желудочно-кишечного тракта, рак толстой кишки, рак печени, рак кожи, включая мастоцитому и плоскоклеточную карциному, рак груди и молочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, лимфому, лейкоз, включая острый миелоидный лейкоз и хронический миелоидный лейкоз, рак почки, рак легкого, мышечный рак, рак кости, рак мочевого пузыря, рак мозга, меланому, включая меланому ротовой полости и метастатическую меланому, саркому Капоши, миеломы, включая множественную миелому, миелолифферативные расстройства, пролиферативную диабетическую ретинопатию или ассоциированные с ангиогенезом расстройства, включая солидные опухоли;

диабет, включая диабет I типа и осложнения диабета;

глазные заболевания, расстройства или состояния, включая аутоиммунные заболевания глаз, кератоконъюнктивит, весенний конъюнктивит, увеит, включая увеит, ассоциированный с болезнью Бехчета, и вызванный линзами увеит, кератит, герпетический кератит, конический кератит, эпителиальную дистрофию роговицы, кератолейкому, глазную пузырчатку, разъедающую язву роговицы, склерит, офтальмопатию Грейвса, синдром Фогта-Коянаги-Харада, сухой кератоконъюнктивит (синдром сухого глаза), фликтену, иридоциклит, саркоидоз, эндокринную офтальмопатию, симпатический офтальмит, аллергический конъюнктивит или окулярную неоваскуляризацию;

воспаления кишечника, включая болезнь Крона, язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника, целиакию, проктит, эозинофильный гастроэнтерит и мастоцитоз;

нейродегенеративные заболевания, включая заболевание двигательных нейронов, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, болезнь Хантингтона, церебральную ишемию или нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением, инсульт, глутаматную нейротоксичность или гипоксию; ишемическое/реперфузионное повреждение при ударе, ишемии миокарда, почечную ишемию, сердечные приступы, сердечную гипертрофию, атеросклероз и артериосклероз, гипоксию органа или агрегацию тромбоцитов;

кожные заболевания, состояния или расстройства, включая атрофический дерматит, экзему, псориаз, склеродермию, зуд и другие зудящие состояния, витилиго, алопецию;

аллергические реакции, включая аллергический дерматит у млекопитающего (включая аллергические заболевания лошадей, такие как гиперчувствительность от укусов), летнюю экзему, аллергическую реакцию на укусы, припухлости, воспалительное заболевание дыхательных путей, рецидивирующую обструкцию дыхательных путей, гиперчувствительность дыхательных путей или хроническую обструктивную болезнь легких;

астма и другие обструктивные заболевания дыхательных путей, включая хроническую или запущенную астму, позднюю астму, бронхит, бронхиальную астму, аллергическую астму, наследственную астму, приобретенную астму или пылевую астму;

отторжение трансплантата, включая отторжение трансплантата панкреатических островков, отторжение трансплантата костного мозга, реакция трансплантат против хозяина, отторжение трансплантата органа и клеточного трансплантата, такого как костный мозг, хрящ, роговица, сердце, межпозвоночный диск, островки, почки, конечность, печень, легкое, мышца, миобласт, нерв, поджелудочная железа, кожа, тонкая кишка или трахея, или ксенотрансплантата.

Химический синтез

Специалисту в данной области понятно, что экспериментальные условия, изложенные на следующих ниже схемах, являются иллюстративными в отношении подходящих условий для эффективного осуществления показанных трансформаций, и что может быть необходимым или желательным варьирование точных условий, применяемых для получения соединений формулы (I). Также следует понимать, что может быть необходимым или желательным осуществление трансформаций в другом порядке, отличном от описанного на схемах, или модификация одной или более трансформаций для получения целевого соединения по изобретению.

Все производные формулы (I) могут быть получены способами, описанными в общих способах, показанных ниже, или их рутинными модификациями. Настоящее изобретение также охватывает любой один или более способов получения производных формулы (I), в дополнение к любым описанным здесь новым промежуточным соединениям. Специалисту в данной области техники понятно, что следующие реакции могут быть проведены при нагревании термически или при микроволновом излучении.

Также следует понимать, что может быть необходимо или желательно осуществлять трансформации в другом порядке, отличном от описанного на схемах, или осуществлять модификацию одной или более трансформаций для получения целевого соединения по изобретению.

Показанные ниже пути, включая упомянутые в примерах и получениях, представляют иллюстративные способы синтеза соединений формулы (I). Специалисту в данной области техники понятно, что соединения по изобретению и промежуточные соединения для них могут быть получены способами, отличными от конкретно описанных здесь, например посредством адаптации описанных здесь способов, например, способами, известными в данной области техники. Подходящие руководства для синтеза, превращений функциональных групп, использования защитных групп и т.д., представляют, например: "Comprehensive Organic Transformations" by RC Larock, VCH Publishers Inc. (1989); "Advanced Organic Chemistry" by J. March, Wiley Interscience (1985); "Designing Organic Synthesis" by S Warren, Wiley Interscience (1978); "Organic Synthesis -The Disconnection Approach" by S Warren, Wiley Interscience (1982); "Guidebook to Organic Synthesis" by RK Mackie and DM Smith, Longman (1982); "Protective Groups in Organic Synthesis" by TW Greene and PGM Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1999) и "Protecting Groups" by PJ, Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994); а также любые переизданные версии указанных стандартных руководств.

Кроме того, специалисту в данной области техники понятно, что может быть необходимо или желательно на любой стадии в синтезе соединений по изобретению осуществлять защиту одной или более чувствительных защитных групп для предотвращения нежелательных побочных реакций. В частности, может быть необходимым или желательным осуществить защиту аминогрупп или групп карбоновой кислоты. Защитные группы, используемые в получении соединений по изобретению, могут быть использованы общепринятым образом. См., например, описанные в 'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora W Greene and Peter G M Wuts, третье издание, (John Wiley и Sons, 1999), в частности, главы 7 ("Защита аминогруппы") и 5 ("Защита карбоксильной группы"), включено в данное описание посредством ссылки, в которой также описаны способы удаления таких групп.

В показанных ниже общих способах синтеза, если не указано иное, заместители являются такими, как определено выше со ссылкой на соединения формулы (I) выше.

Там где указаны соотношения растворителей, они представляют соотношения по объему.

Соединения по изобретению могут быть получены любым способом, известным в данной области техники для получения соединений аналогичной структуры. В частности, соединения по изобретению могут быть получены способами, описанными со ссылкой на следующие ниже Схемы, или конкретными способами, описанными в разделе Примеров, или любыми подобными способами.

Специалисту в данной области техники понятно, что экспериментальные условия, изложенные на следующих ниже схемах, являются иллюстративными в отношении подходящих условий для эффективного осуществления показанных трансформаций, и что может быть необходимым или желательным варьирование точных условий, применяемых для получения соединений формулы (I).

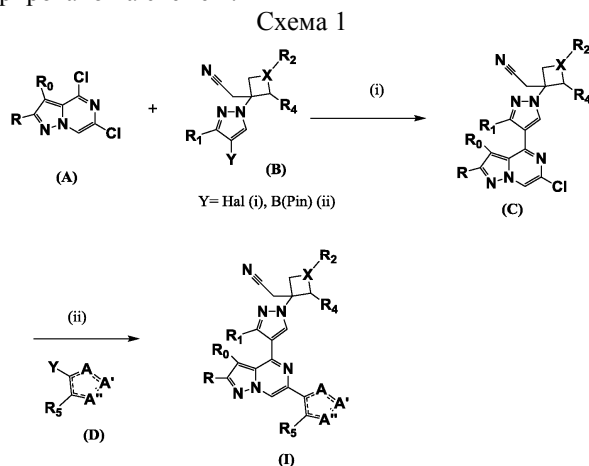
Кроме того, специалисту в данной области техники понятно, что может быть необходимо или желательно на любой стадии в синтезе соединений по изобретению осуществлять защиту одной или более чувствительных защитных групп для предотвращения нежелательных побочных реакций. В частности, может быть необходимым или желательным осуществить защиту аминогрупп или групп карбоновой кислоты. Защитные группы, используемые в получении соединений по изобретению, могут быть использованы общепринятым образом. См., например, описанные в 'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora W Greene and Peter G M Wuts, третье издание, (John Wiley и Sons, 1999), в частности, главы 7 ("Защита аминогруппы") и 5 ("Защита карбоксильной группы"), включено в данное описание посредством ссылки, в которой также описаны способы удаления таких групп.

Все производные формулы (I) могут быть получены способами, описанными в общих способах, показанных ниже, или их рутинными модификациями. Настоящее изобретение также охватывает любой один или более способов получения производных формулы (I), в дополнение к любым описанным здесь новым промежуточным соединениям. Специалисту в данной области техники понятно, что следующие

реакции могут быть проведены при нагревании термически или при микроволновом излучении.

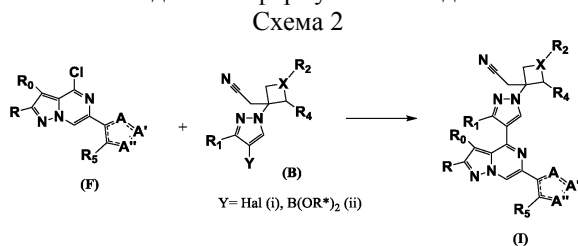
Также следует понимать, что может быть необходимо или желательно осуществлять трансформации в другом порядке, отличном от описанного на схемах, или осуществлять модификацию одной или более трансформаций для получения целевого соединения по изобретению. Схемы являются репрезентативными для способов, полезных в синтезе соединений по настоящему изобретению. Они не ограничивают объем изобретения никаким образом.

Согласно первому способу соединения формулы I могут быть получены из соединений формул (A), (B), (C) и (D), как проиллюстрировано на схеме 1.



На схеме 1 соединение формулы Bi (где Y представляет собой Hal) превращают в соединение формулы Bii (Y представляет собой B(OR*)₂) путем обработки подходящим боронатом, таким как B₂(Pin)₂, в присутствии подходящего основания, такого как K₂CO₃, и подходящего катализатора, такого как Pd(dppf)Cl₂, в подходящем растворителе, таком как диоксан. Специалисту в данной области техники также известно, что могут быть использованы альтернативные стратегии металлоорганического сочетания, включая альтернативные партнеры сочетания, металлы и комбинации растворителей. Соединение формулы Bii получают и выделяют, как описано выше или получают *in situ* без выделения в последовательной стратегии перекрестного сочетания, которая хорошо известна специалисту в данной области техники. Так, соединение формулы Bii подвергают перекрестному сочетанию с соединением формулы A в присутствии подходящего катализатора, такого как Pd(dppf)Cl₂, с подходящим основанием, таким как K₂CO₃, в подходящем растворителе, таком как диоксан, при подходящей температуре от комнатной температуры до температуры дефлегмации. Полученное соединение формулы C подвергают перекрестному сочетанию с соединением формулы D, содержащим подходящую уходящую группу, такую как Bu₃Sn или (Pin)₂B, с подходящим металлическим катализатором, таким как Pd(PPh₃)₄, в подходящем растворителе, таком как MeCN, при комнатной температуре или повышенных температурах.

Согласно второму способу соединение формулы I также может быть получено реакцией металлоорганического перекрестного сочетания соединения формулы F с соединениями формулы B, схема 2.

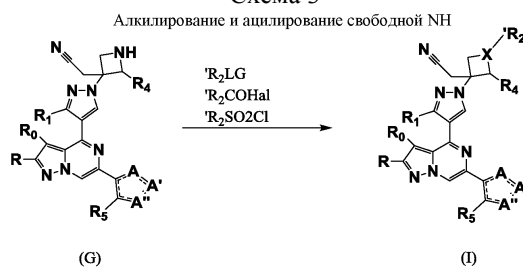


Соединение формулы Bi (где Y представляет собой Hal) превращают в соединение формулы Bii (Y представляет собой B(OR*)₂) путем обработки подходящим боронатом, таким как B(Pin)₂, в присутствии подходящего основания, такого как K₂CO₃, и подходящего катализатора, такого как Pd(dppf)Cl₂, в подходящем растворителе, таком как диоксан. Специалисту в данной области техники также известно, что могут быть использованы альтернативные стратегии металлоорганического сочетания, включая альтернативные партнеры сочетания, металлы и комбинации растворителей. Соединение формулы Bii получают и выделяют, как описано выше, или получают *in situ* без выделения в последовательной стратегии перекрестного сочетания, которая хорошо известна специалисту в данной области техники. Так, соединение формулы Bii подвергают перекрестному сочетанию с соединением формулы F в присутствии подходящего катализатора, такого как Pd(dppf)Cl₂, с подходящим основанием, таким как K₂CO₃, в подходящем растворителе, таком как диоксан, при подходящей температуре от комнатной температуры до температуры дефлегмации.

Согласно третьему способу соединение формулы I получают путем алкилирования, ацилирования,

сульфирования и так далее соединения формулы G, схема 3.

Схема 3



Согласно четвертому способу соединение формулы I получают путем реакции присоединения по Михаэлю соединения формулы H с соединением формулы J в присутствии подходящего ненуклеофильного основания, такого как DBU, в подходящем растворителе, таком как MeCN, при подходящей температуре, схема 4.

Схема 4

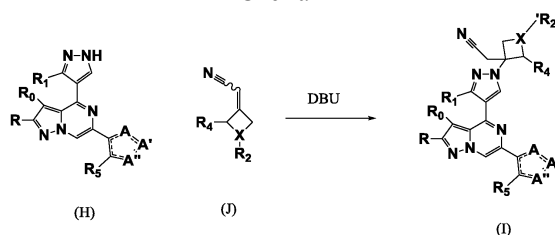
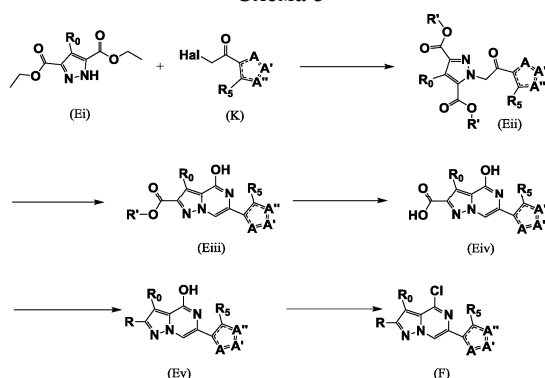


Схема 5 иллюстрирует способ получения соединений формулы F. Диэфир формулы Ei обрабатывают алкилирующим агентом формулы K и основанием, таким как K_2CO_3 , в подходящем растворителе, таком как MeCN. Полученный диэфир формулы Eii затем циклизуют в присутствии NH_4OAc в подходящем растворителе, таком как EtOH, при повышенной температуре с получением бициклического гетероциклического соединения формулы Eiii. Соединение формулы Eiii гидролизуют до соединения формулы Eiv подходящим основанием, таким как LiOH, в подходящем растворителе, таком как MeOH. Полученную карбоновую кислоту формулы Eiv подвергают термическому декарбоксилированию в подходящем растворителе, таком как сульфолан, при повышенной температуре, такой как $280^\circ C$. Полученное соединение формулы Ev хлорируют путем обработки подходящим реагентом, таким как $POCl_3$, в подходящем растворителе, таком как MeCN, при подходящей температуре, такой как температура дефлегмации, с получением соединений формулы F.

Схема 5



Следующие схемы и письменные описания предоставляют общие детали, касающиеся получения соединений по изобретению. Соединения по изобретению могут быть получены любым способом, известным в данной области техники для получения соединений аналогичной структуры. В частности, соединения по изобретению могут быть получены методиками, описанными со ссылкой на следующие схемы, или конкретными способами, описанными в примерах, или подобными им способами.

Специалисту в данной области техники понятно, что экспериментальные условия, изложенные на следующих схемах, являются иллюстративными для подходящих условий для эффективного осуществления показанных трансформаций, и что может быть необходимым или желательным варьирование точных условий, осуществляемых для получения соединений формулы (I).

Кроме того, специалисту в данной области техники может быть необходимым или желательным на любой стадии синтеза соединений по изобретению осуществлять защиту одной или более чувствительных групп для предотвращения нежелательных побочных реакций. В частности, может быть необходимым или желательным осуществить защиту аминогрупп или групп карбоновой кислоты. Защитные группы, используемые в получении соединений по изобретению, могут быть использованы общепринятым

образом. См., например, описанные в *Protective Groups in Organic Synthesis* by Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, третье издание, (John Wiley и Sons, 1999), в частности, главы 7 ("Защита аминогруппы") и 5 ("Защита карбоксильной группы"), включено в данное описание посредством ссылки, в которой также описаны способы удаления таких групп.

Все производные формулы I и Ia-f могут быть получены способами, описанными в общих способах, показанных ниже, или их рутинными модификациями. Настоящее изобретение также охватывает любой один или более способов получения производных формулы (I), в дополнение к любым описанным здесь новым промежуточным соединениям. Специалисту в данной области техники понятно, что следующие реакции могут быть проведены при нагревании термически или при микроволновом излучении.

При осуществлении синтеза соединений по изобретению специалист понимает необходимость отбора образцов и анализа реакционных смесей перед обработкой с целью отслеживания развития реакций и принятия решения относительно того, продолжать ли реакцию, или относительно готовности к обработке для получения целевого продукта. Общие методы для анализа реакционных смесей включают тонкослойную хроматографию (ТСХ), жидкостную хроматографию/масс-спектроскопию (ЖХ-МС) и ядерный магнитный резонанс (ЯМР).

Специалисту в данной области техники также понятно, что соединения по изобретению могут быть получены в виде смесей диастереомеров или геометрических изомеров (например, цис- и транс-замещение на циклоалкановом кольце). Эти изомеры могут быть разделены стандартными хроматографическими методами, такими как нормально-фазовая хроматография на силикагеле, обращенно-фазовая препаративная жидкостная хроматография высокого давления или сверхкритическая флюидная хроматография. Специалисту в данной области техники также понятно, что некоторые соединения по изобретению являются хиральными и поэтому могут быть получены в виде рацемических или скалемических смесей энантиомеров. Несколько способов доступно и хорошо известно специалистам в данной области техники для разделения энантиомеров. Предпочтительный способ рутинного разделения энантиомеров представляет собой сверхкритическую флюидную хроматографию с использованием хиральной стационарной фазы.

Экспериментальный раздел

За исключением тех мест, где указано иное, реакции осуществляли в атмосфере азота. Хроматографию на силикагеле проводили с использованием силикагеля 250-400 меш, используя сжатый азот (примерно 10-15 фунт./кв.дюйм) для прогонки растворителя через колонку ("флэш-хроматография"). Где указано, растворы и реакционные смеси концентрировали с помощью роторного испарения под вакуумом.

В данном описании использована номенклатура согласно IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) и с использованием ChemBioDraw Ultra 13.0, Perkin Elmer для генерирования названий.

Следующие неограничивающие получения и примеры иллюстрируют получение соединений и солей по настоящему изобретению. В примерах и получениях, которые изложены ниже, и на вышеприведенных схемах могут быть ссылки на следующие сокращения, определения и аналитические методики. Другие сокращения, общепринятые в данной области техники, также могут быть использованы. Использовали стандартную номенклатуру IUPAC:

AcOH означает уксусную кислоту;
водн. означает водный;
Boc означает *трет*-бутоксикарбонил;
br означает широкий;
рассол означает насыщенный раствор хлорида натрия в воде;
t-Bu означает *трет*-бутил;
n-BuLi означает *n*-бутиллитий;
°C означает градусы Цельсия;
Cbz означает карбобензилокси;
CDCl₃ означает дейтерохлороформ;
CDI означает 1,1'-карбонилдиимидазол;
конц. означает концентрированный (со ссылкой на реагенты);
Cs₂CO₃ означает карбонат цезия;
δ означает химический сдвиг;
d означает дублет;
DBU означает 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен;
DCM означает дихлорметан;
DHP означает 3,4-дигидро-2H-пиран;
DIPEA означает N,N-диизопропилэтиламин;
DMAP означает 4-диметиламинопиридин;
DMF означает N,N-диметилформамид;
DMSO означает диметилсульфоксид;

Et₂O означает диэтиловый эфир;
EtOAc означает этилацетат;
EtOH означает этанол;
(EtO)₂P(O)CH₂CN означает диэтил(цианометил)фосфонат;
г означает грамм;
ГХ-МС означает газовую хроматографию/масс-спектрометрию;
HCl означает соляную кислоту;
HCO₂H означает муравьиную кислоту;
ВЭЖХ означает высокоэффективную жидкостную хроматографию;
час означает часы;
H₂SO₄ означает серную кислоту;
K₂CO₃ означает карбонат калия;
KH₂PO₄ означает дигидрофосфат калия;
K₂HPO₄ означает гидрофосфат калия;
K₃PO₄ означает фосфат калия (трехосновный);
KOAc означает ацетат калия;
л означает литр;
ЖХ-МС означает жидкостную хроматографию/масс-спектрометрию;
LiBr означает бромид лития;
LiOH означает гидроксид лития;
m означает мультиплет;
М означает молярный;
MeCN означает ацетонитрил;
MeOH означает метанол;
мг означает миллиграмм;
MgSO₄ означает сульфат магния;
МГц означает мегагерцы;
мин означает минуты;
мл означает миллилитр;
ммоль означает миллимоль;
моль означает моль;
MS m/z означает пик иона в масс-спектре;
MTBE означает метил-*трет*-бутиловый эфир;

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ означает триацетоксиборгидрид натрия;

Na_2CO_3 означает карбонат натрия;

NaHCO_3 означает гидрокарбонат натрия;

NaH_2PO_4 означает дигидрофосфат натрия;

Na_2HPO_4 означает гидрофосфат натрия;

NaI означает йодид натрия;

NaIO_4 означает перйодат натрия;

NaOAc означает ацетат натрия;

NaOCl означает гипохлорит натрия;

NaOH означает гидроксид натрия;

NH_3 означает аммиак;

NH_4Cl означает хлорид аммония;

NH_4OH означает гидроксид аммония;

NH_4OAc означает ацетат аммония;

ЯМР означает ядерный магнитный резонанс;

OsO_4 означает тетроксид осмия;

Pd/C означает палладий на углеороде;

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ означает дихлорид 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (CAS: 72287-26-4);

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{DCM}$ означает дихлорид 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II); комплекс с дихлорметаном (CAS: 95464-05-4);

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ означает ацетат палладия;

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ означает тетракис(трифенилфосфин)палладий;

PMB-Cl означает (4-метокси)бензилхлорид;

POCl_3 означает оксихлорид фосфора(V);

ppm означает частей на миллион;

psi означает фунты на квадратный дюйм;

PTSA означает *пара*-толуолсульфоновую кислоту;

PyHBr_3 означает пербромид гидробромида пиридина;

PyHCl означает гидрохлорид пиридина;

q означает квартет;

Rt означает время удерживания;

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ означает димер ацетата родия(II);

RuCl_3 гидрат означает гидрат хлорида рутения(II);

s означает синглет;

SOCl_2 означает тионилхлорид;

t означает триплет;

TBAB означает бромид тетрабутиламмония;

TEA означает триэтиламин;

TFA означает трифторуксусную кислоту;

THF означает тетрагидрофуран;

TMSCl означает хлортриметилсилан;

мкл означает микролитр;

мкмоль означает микромоль;

Xphos Pd G2 означает хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II); CAS 1310584-14-5.

Спектры ^1H ядерного магнитного резонанса (ЯМР) во всех случаях соответствовали предложенным структурам. Характеристические химические сдвиги (δ) даны в частях на миллион в сторону слабого поля от тетраметилсилана с использованием общепринятых сокращений для обозначения главных пиков: например, s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; br, широкий. Следующие сокраще-

ния использовали для общепринятых растворителей для ЯМР: CD_3CN , дейтероацетонитрил; CDCl_3 , дейтерохлороформ; DMSO-d_6 , дейтеродиметилсульфоксид; и CD_3OD , дейтерометанол. Когда подходит, таутомеры могут быть записаны в данных ЯМР; и некоторые заменяемые протоны могут быть не видны.

Масс-спектры записывали с использованием ионизации электронным ударом (ИЭУ), ионизации электрораспылением (ИЭР) или химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД). Наблюдаемые ионы записывали в виде $\text{MS } m/z$, и могут быть положительные ионы соединения $[\text{M}]^+$, соединения плюс протон $[\text{MH}]^+$ или соединения плюс ион натрия $[\text{MNa}]^+$. В некоторых случаях единственно наблюдаемые ионы могут быть ионами фрагментов, записанные в виде $[\text{MH}-(\text{потеря фрагмента})]^+$. Когда подходит, записанные ионы обозначают для изотопов хлора (^{35}Cl и/или ^{37}Cl), брома (^{79}Br и/или ^{81}Br) и олова (^{120}Sn).

Когда для очистки соединений используют ТСХ, хроматографию или ВЭЖХ, специалист в данной области техники может выбрать любой подходящий растворитель или комбинацию растворителей для очистки целевого соединения. Хроматографические разделения (за исключением ВЭЖХ) осуществляли с использованием силикагелевого адсорбента, если не указано иное.

Все реакции осуществляли с использованием непрерывного перемешивания в атмосфере газа азота или аргона, если не указано иное. В некоторых случаях реакционные смеси продували газообразным азотом или аргоном до начала реакции. В некоторых случаях газ азот или аргон барботировали через жидкую фазу смеси в течение приблизительно установленного времени. Растворители использовали в промышленной безводной степени чистоты. Все исходные материалы представляли собой имеющиеся в продаже продукты. В некоторых случаях указан идентификационный номер по Chemical Abstracts Service (CAS) для ясности. В некоторых случаях исходные материалы получали согласно описанным в литературе методикам, как отмечено звездочкой (*). Специалисту в данной области техники понятно, что слово "концентрировали", как используют здесь, в общем относится на практике к выпариванию растворителя при пониженном давлении, как правило с помощью использования роторного испарителя.

Условия ГХ-МС

Колонка: 12 м × 0,2 мм, HP-1 метилсилоксан, 0,33 мкм пленка, скорость потока в колонке 1,0 мл/мин.

Способы: 7,6 мин: исходная температура термостата 105°C; выдержка 0,1 мин; быстрое линейное возрастание 30°C/мин до конечной точки 300°C при 7,6 мин; или 7,6 мин: исходная температура термостата 60°C; выдержка 0,1 мин; быстрое линейное возрастание 40°C/мин до конечной точки 320°C при 7,6 мин; или 5,1 мин: исходная температура термостата 40°C; выдержка 0,1 мин; быстрое линейное возрастание 30°C/мин до конечной точки 150°C при 5,1 мин.

ГХ параметры на входе: фронтальный ввод, деление потока 30:1, He, давление 8 фунт/кв.дюйм, инжектор 250°C, общая скорость потока 33,9 мл/мин.

Настройки масс-селективного детектора (MSD): температура источника 230°C, температура четырехканальной термпары 150°C, температура на Aux2 280°C.

Объем инъекции: 1,0 мкл.

Компоненты системы: Agilent 5890 GC Oven с масс-селективным детектором Agilent 5973.

Условия ЖХ-МС

Кислотные: Waters Acquity HSS T3, 2,1 мм × 50 мм, C18, 1,7 мкм; температура колонки 60°C.

Основные: Waters Acquity UPLC BEH, 2,1 мм × 50 мм, C18, 1,8 мкм; температура колонки 60°C.

Подвижная фаза: A: 0,1% муравьиная кислота в воде (об/об); Подвижная фаза B: 0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле (об/об).

Подвижная фаза A: 0,1% аммиак в воде (об/об); Подвижная фаза B: 0,1% аммиак в ацетонитриле (об/об).

Профили градиентов: пробег 1,5 мин: исходные условия: A-95%:B-5%; выдерживание при исходных условиях за 0,0-0,1 мин; линейный градиент до A-5%:B-95% за 0,1-1,0 мин; выдерживание при A-5%:B-95% за 1,0-1,1 мин; возвращение к исходным условиям 1,1-1,5 мин.

Способы очистки (PM)

Соединения Примеров очищали согласно одному из указанных ниже способов очистки (PM), если не определено иное:

Способ очистки A: Препаративная ВЭЖХ с использованием [Agella venusil ASB C18 150 × 21,2 мм × 5 мкм, от 16% MeCN в воде (0,225% муравьиная кислота) до 36% MeCN в воде (0,225% муравьиная кислота)].

Способ очистки B: Препаративная ВЭЖХ с использованием [Phenomenex Gemini C18 250 × 21,2 мм × 8 мкм или 150 мм × 25 мм × 5 мкм; от 16-55% MeCN в воде (0,1% аммиак) до 36-60% MeCN в воде (0,1% аммиак)].

Способ очистки C: [YMC -Actus Triart C18 150 × 30 мкм, от 24% MeCN в воде (0,1% аммиак) до 44% MeCN в воде (0,1% аммиак)].

Способ очистки D: Препаративная ВЭЖХ с использованием [Phenomenex Gemini C18 250 × 21,2 мм × 8 мкм, от 25% MeCN в воде (аммиак pH=10) до 45% MeCN в воде (аммиак pH=10)], затем хиральная хроматография с использованием колонки AS 250 × 25 мм I.D. (внутренний диаметр) 20 мкм, с использованием

смеси сверхкритический CO₂: EtOH или IPA (0,05% водный аммиак) 70:30 при 50-80 мл/мин.

Способ очистки Е:

Препаративная ВЭЖХ с использованием [Phenomenex Gemini C18 250×21,2 мм × 8 мкм, от 25% MeCN в воде (0,225% аммиака) до 45% MeCN в воде (0,225% аммиак), затем хиральная хроматография с использованием колонки AD 250 мм × 30 мм × 20 мкм с использованием подвижной фазы А: сверхкритический CO₂ и подвижной фазы В MeOH с 0,1% аммиаком А:В 50:50 при 180 мл/мин.

Способ очистки F: Колоночная хроматография на силикагеле с элюированием от 100% DCM до 12% MeOH с 1% NH₄OH.

Способ очистки G: Колоночная хроматография на силикагеле с элюированием 97:2:1 DCM:MeOH:NH₃, затем препаративная ВЭЖХ.

Способ очистки H:

Препаративная ВЭЖХ с использованием колонки: Waters XBridge C18, 19 мм × 100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: 0,03% гидроксида аммония в воде (об/об); Подвижная фаза В: 0,03% гидроксида аммония в ацетонитриле (об/об); от 5-20% В до 40-100% В при скорости потока 25 мл/мин.

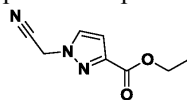
Способ очистки I:

Препаративная ВЭЖХ с использованием колонки: Waters Sunfire C18, 19 мм × 100 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде (об/об); Подвижная фаза В: 0,05% TFA в ацетонитриле (об/об); от 20% В до 40% В при 6,75 мин, затем до 100% В при 7 мин при скорости потока 30 мл/мин.

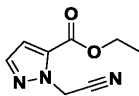
Специфическое вращение

Специфические вращения рассчитывали по уравнению $[\alpha] \text{ равно } (100 \cdot \alpha)/(1 \cdot c)$ и записывали в виде безразмерных величин, где концентрация с представлена в г/100 мл, и длина пути 1 представлена в дециметрах. Единицы специфического вращения (град·мл)/(г·дм) выражены в неявном виде и не включены в записанное значение.

Получение 1. Этил-1-(цианометил)-1Н-пиразол-3-карбоксилат



и этил-1-(цианометил)-1Н-пиразол-5-карбоксилат

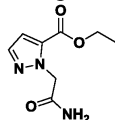


К суспензии CS₂CO₃ (2100 г, 6,44 моль) в DMF (12 л) добавляли этил-1Н-пиразол-3-карбоксилат (750 г, 5,36 моль), затем 2-хлорацетонитрил (450 г, 5,96 моль) и смесь перемешивали при приблизительно 25°C в течение приблизительно 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (12 л) и экстрагировали EtOAc (5×5 л). Объединенные EtOAc экстракты промывали рассолом (2×5 л), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством хроматографии с получением этил-1-(цианометил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата (398 г, 39%) в виде желтого масла и этил-1-(цианометил)-1Н-пиразол-5-карбоксилата (680 г). Указанный этил-1-(цианометил)-1Н-пиразол-5-карбоксилат растворяли в МТБЕ (15 л) и промывали рассолом (3×5 л), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением указанного соединения в виде желтого масла (489 г, 51%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.49 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.29 (q, 2H), 1.29 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z 180,1 [MH]⁺.

Получение 2. Этил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-5-карбоксилат



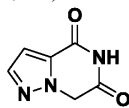
Параллельно осуществляли две идентичные реакции.

К раствору этил-1-(цианометил)-1Н-пиразол-5-карбоксилата (Получение 1, 235,5 г, 1,32 моль) в TFA (1,2 л) добавляли конц. H₂SO₄ (377 мл, 7,04 моль) при приблизительно 25°C. Реакционную смесь перемешивали при приблизительно 25°C в течение приблизительно 16 ч, а затем объединяли с параллельной реакцией и концентрировали для удаления большей части TFA. Остаток вливали в ледяную воду (5 л) и экстрагировали EtOAc (5 л). Водную фазу дополнительно экстрагировали EtOAc (10 × 5 л) и объединенные EtOAc экстракты промывали насыщенным водн. NaHCO₃ (2 × 10 л), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (477 г, 92%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.60 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.90 (br. s, 1H), 5.71 (br. s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.35 (q, 2H), 1.37 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z 198,2 [MH]⁺.

Получение 3. Пиразоло[1,5-а]пиазин-4,6(5Н,7Н)-дион

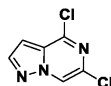


К раствору этил-1-(2-амино-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-5-карбоксилата (Получение 2, 466 г, 2,17 моль) в EtOH (56 л) добавляли NaOtBu (498 г, 5,20 моль) в THF (4 л) при приблизительно 25°C. Во время добавления образовалась белая суспензия, и эту смесь затем нагревали до приблизительно 70°C в течение приблизительно 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до приблизительно 25°C и подкисляли до значения pH приблизительно 6 с использованием 12 М водн. HCl (500 мл), что привело к образованию белой суспензии. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (смешанного с хлоридом натрия) в виде желтого твердого вещества (783 г). Его использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 11.82 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.19 (s, 2H).

ЖХ-МС m/z 152,1 [MH] $^+$.

Получение 4. 4,6-Дихлорпиразоло[1,5-а]пиазин



Параллельно осуществляли три идентичных реакции.

Пиразоло[1,5-а]пиазин-4,6(5Н,7Н)-дион (Получение 3, 278 г, 1,14 моль) добавляли к POCl₃ (1,84 кг, 12 моль) при приблизительно 25°C, затем PyHCl (131 г, 1,14 моль). Реакционную смесь нагревали при приблизительно 120°C в течение приблизительно 16 ч. Реакционные смеси охлаждали до приблизительно 25°C и концентрировали для удаления большей части POCl₃. Каждый остаток разбавляли EtOAc (2 л) и три EtOAc экстракта объединяли и вливали в 1 М водн. NaH₂PO₄ (7,5 л) при приблизительно 25°C и фильтровали через набивку Celite®. Осадок на фильтре промывали EtOAc (3 × 2 л) и все фильтраты объединяли и отделяли от водной фазы. Водную фазу экстрагировали MTBE (10 л). Объединенные EtOAc и MTBE экстракты промывали рассолом (2×5 л), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии и продукт растирали с петролейным эфиром (300 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (110 г, 22%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 8.42 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.93 (s, 1H).

ЖХ-МС m/z 189,8 [MH] $^+$ (^{37}Cl изотоп).

Получение 5. 1-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)этан-1-он



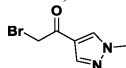
Параллельно осуществляли две идентичных реакции.

К смеси 1-метилпиразола (750 г, 9,16 моль) и уксусного ангидрида (1,7 кг, 16,67 моль) добавляли концентрированную H₂SO₄ (75 г, 0,75 моль) при приблизительно 20°C. Реакционную смесь нагревали при приблизительно 150°C в течение приблизительно 3 ч. После охлаждения две смеси объединяли, вливали в ледяную воду (15 л), довели значение pH до приблизительно 10 с использованием 20% водн. NaOH и экстрагировали DCM (4 × 10 л). Объединенные DCM экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (1240 г, 72%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 7.86 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

ГХ-МС m/z 109,0 [M-CH₃] $^+$.

Получение 6. 2-Бром-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)этан-1-он



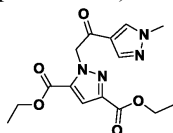
Параллельно осуществляли две идентичных реакции.

К раствору 1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)этан-1-она (Получение 5, 620 г, 5 моль) в DCM (12 л) и этаноле (3 л) добавляли PyHBr₃ (1,6 кг, 5 моль) при приблизительно 15°C. Смесь перемешивали при приблизительно 15°C в течение приблизительно 18 ч. Две реакционные смеси объединяли, гасили водой (10 л), разделяли и водную фазу экстрагировали DCM (4 × 10 л). Объединенные DCM экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с удалением приблизительно 69 л растворителя. Остаток разбавляли петролейным эфиром (5 л), перемешивали при приблизительно 15°C в течение приблизительно 30 мин и смесь фильтровали. Осадок сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,73 кг, 85%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 7.97 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z 203,1 [MH] $^+$ (^{79}Br изотоп).

Получение 7. Диэтил-1-(2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-3,5-дикарбоксилат



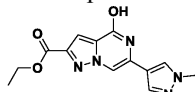
Параллельно осуществляли две реакции.

К смеси 2-бром-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)этан-1-она (Получение 6; 500 г, 2,46 моль) и диэтил-1Н-пиразол-3,5-дикарбоксилата (580 г, 2,73 моль) в DMF (8 л) добавляли CS_2CO_3 (1050 г, 3,23 моль) при приблизительно 20°C. Через примерно 18 ч две реакционные смеси объединяли, разбавляли водой (10 л) и экстрагировали DCM (3×10 л). Объединенные DCM экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,53 кг, 93%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.96 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.45 (q, 2H), 4.32 (q, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.44 (t, 3H), 1.36 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z 335,0 $[\text{MH}]^+$.

Получение 8. Этил-4-гидрокси-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксилат



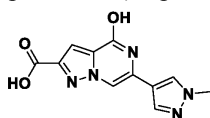
Параллельно осуществляли три идентичных реакции.

К раствору диэтил-1-(2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-3,5-дикарбоксилата (Получение 7; 510 г, 1,52 моль) в этаноле (6 л) добавляли NH_4OAc (352 г, 4,57 моль) при приблизительно 20°C. Смесь нагревали в автоклаве при приблизительно 130°C в течение приблизительно 24 ч. Реакционные смеси охлаждали до приблизительно 50°C и объединяли и фильтровали. Осадок сушили с получением указанного в заголовке соединения (1090 г, 83%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.35 (br. s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.34 (q, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.33 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z 288,0 $[\text{MH}]^+$.

Получение 9. 4-Гидрокси-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоновая кислота



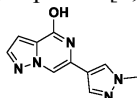
Параллельно осуществляли две идентичных реакции.

К суспензии этил-4-гидрокси-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксилата (Получение 8, 545 г, 1,9 моль) в MeOH (10 л) добавляли 1 М водн. NaOH (5,75 л) при приблизительно 20°C. Через примерно 30 мин суспензия превращалась в прозрачный раствор, и перемешивание продолжали при приблизительно 20°C в течение приблизительно 18 ч. Значение pH реакционных смесей довели до приблизительно pH 2 с использованием 12 М водн. HCl (650 мл) и эти смеси объединяли и концентрировали для удаления большей части MeOH. Остаток фильтровали и осадок сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (1040 г, 100%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13.25 (br. s, 1H), 11.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.88 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z 260,0 $[\text{MH}]^+$.

Получение 10. 6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ол

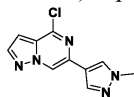


Параллельно осуществляли пять идентичных реакций.

4-Гидрокси-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоновую кислоту (Получение 9, 85 г, 0,328 моль) добавляли порциями к предварительно нагретому сульфолану (800 мл) при приблизительно 280°C. Пять реакционных смесей перемешивали при приблизительно 280°C в течение приблизительно 2 ч, охлаждали до приблизительно 25°C и перемешивали в течение приблизительно 18 ч. Реакционные смеси объединяли и смесь очищали посредством хроматографии с элюированием смесью петролейный эфир-EtOAc (от 10:1 до 0:1), затем DCM-MeOH (10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (490 г, 75%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.45 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.88 (s, 3H). ЖХ-МС m/z 216,0 $[\text{MH}]^+$.

Получение 11. 4-Хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин



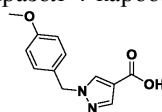
Параллельно осуществляли две идентичных реакции.

К суспензии 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ола (Получение 10, 307 г, 1,43 моль) в MeCN (7,5 л) добавляли POCl₃ (2006 г, 13 моль) при приблизительно 25°C. Смесь нагревали при приблизительно 85°C в течение приблизительно 48 ч. Реакционные смеси объединяли и фильтровали. Осадок промывали EtOAc и сушили в вакууме. Сухой осадок очищали посредством хроматографии с получением желтого твердого вещества, которое растворяли в DCM (15 л) и промывали 1 М водн. NaHCO₃ (5 л). DCM раствор концентрировали с удалением приблизительно 13 л растворителя и осадок разбавляли MTBE (2 л) и петролейным эфиром (2 л). Смесь фильтровали и осадок сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (385 г, 58%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9.22 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.88 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z 233,8 [MH]⁺ (³⁵Cl изотоп).

Получение 12. 1-(4-Метоксибензил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота



Стадия 1: Параллельно осуществляли три идентичных реакции.

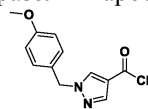
К перемешиваемому раствору этил-1Н-пиразол-4-карбоксилата (16 г, 110 ммоль) в MeCN (160 мл) добавляли PMB-Cl (85,8 г, 548 ммоль) и K₂CO₃ (23,7 г, 171 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение приблизительно 18 ч. Три партии охлаждали, объединяли и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением этил-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2: Параллельно осуществляли три идентичных реакции.

К перемешиваемому раствору неочищенного этил-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (Стадия 1, 50,0 г, 96 ммоль) в THF (150 мл) и MeOH (150 мл) добавляли раствор LiOH (10 г, 238 ммоль) в воде (75 мл). Смесь нагревали при приблизительно 60°C в течение приблизительно 18 ч. Три партии объединяли и упаривали до сухого состояния. Остаток разбавляли водой (800 мл) и MeOH (150 мл) и промывали EtOAc (2 × 500 мл). EtOAc экстракты отбрасывали и водный раствор подкисляли до значения pH приблизительно 2 с использованием 6 М водн. HCl и экстрагировали EtOAc (2 × 800 мл). Объединенные EtOAc экстракты промывали рассолом (500 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (33,0 г, 83% за две стадии).

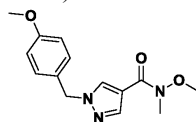
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12.34 (br. s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

Получение 13. 1-(4-Метоксибензил)-1Н-пиразол-4-карбонилхлорид



Раствор 1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (Получение 12, 25,0 г, 110 ммоль) в SOCl₂ (40 мл) перемешивали при приблизительно 60°C в течение приблизительно 5 ч. Раствор концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (27,0 г, 100%), которое использовали без дополнительной очистки или получения характеристик.

Получение 14. N-Метокси-1-(4-метоксибензил)-N-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамид

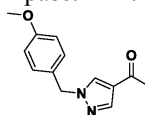


К раствору гидрохлорида N,O-диметилгидроксиламина (26,3 г, 269 ммоль) и TEA (131,0 г, 1,29 моль) в DCM (200 мл) медленно добавляли раствор 1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-4-карбонилхлорида (Получение 13, 27,0 г, 108 ммоль) в DCM (50 мл). По завершении добавления реакционную смесь перемешивали при приблизительно 20°C в течение приблизительно 5 ч. Смесь разбавляли DCM (150 мл) и водой (300 мл). Объединенные DCM экстракты промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (20,0 г, 67%) в виде коричневого масла, которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.22 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.31 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z 275,0 $[MH]^+$.

Получение 15. 1-(1-(4-Метоксибензил)-1Н-пиразол-4-ил)этан-1-он



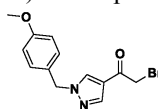
Параллельно осуществляли две идентичных реакции.

К раствору N-метокси-1-(4-метоксибензил)-N-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамида (Получение 14, 10,0 г, 36,3 ммоль) в THF (120 мл) добавляли по каплям 3М бромид метилмагния в эфире (24,2 мл) при приблизительно 0°C. Реакционную смесь нагревали до приблизительно 25°C и перемешивали в течение приблизительно 5 ч. Реакцию останавливали добавлением насыщенного водн. NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 200 мл). Объединенные EtOAc экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Концентрированные остатки из обоих экспериментов объединяли и очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (10,0 г, 60%) в виде коричневого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ : 8.47 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z 231,7 $[MH]^+$.

Получение 16. 2-Бром-1-(1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-4-ил)этан-1-он



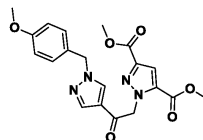
Параллельно осуществляли две идентичных реакции.

К раствору 1-(1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-4-ил)этан-1-она (Получение 15, 8,0 г, 34,7 ммоль) в DCM (96 мл) и EtOH (24 мл) добавляли $PuHBr_3$ (13,3 г, 41,7 ммоль) при приблизительно 20°C. Реакционные смеси выдерживали при приблизительно 25°C в течение приблизительно 18 ч и гасили водой (100 мл), а затем объединяли и экстрагировали EtOAc (2 × 300 мл). Объединенные EtOAc экстракты промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением желтого твердого вещества. Его растирали с MTBE (100 мл) с получением указанного в заголовке соединения (15,0 г, 70%) в виде желтого твердого вещества. Дополнительный образец (5,0 г, 23%) слегка загрязненного продукта получили в виде желтого твердого вещества путем концентрирования маточных жидкостей, в которых проводили растирание.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 7.99 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z 333,0 $[MNa]^+$ (^{81}Br изотоп).

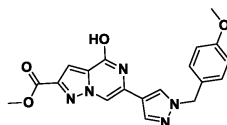
Получение 17. Диметил-1-(2-(1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-3,5-дикарбоксилат



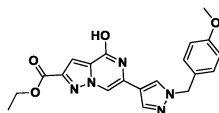
К смеси диметил-1Н-пиразол-3,5-дикарбоксилата (1 г, 5 ммоль) и 2-бром-1-(1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-4-ил)этан-1-она (Получение 16, 2,18 г, 7,06 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли CS_2CO_3 (2,3 г, 7,06 ммоль) при приблизительно 20°C. Через приблизительно 2 суток смесь концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в DCM и сразу же промывали насыщенным водн. NH_4Cl . DCM раствор концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии. Продукт перемешивали в EtOAc (20 мл) при приблизительно 20°C в течение приблизительно 18 ч. Образованное твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (1,38 г, 60%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 7.96 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 5.80 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). ЖХ-МС m/z 413,1 $[MH]^+$.

Получение 18. Метил-4-гидрокси-6-(1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксилат



и этил-4-гидрокси-6-(1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксилат



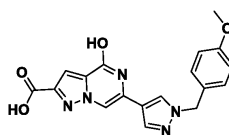
Параллельно осуществляли шесть идентичных реакций.

В каждый из шести флаконов добавляли диметил-1-(2-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)-2-оксоэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилат (Получение 17, 300 мг, 0,73 ммоль), NH_4OAc (336 мг, 4,37 ммоль) и EtOH (6 мл). Смеси нагревали при микроволновом излучении при приблизительно 150°C в течение приблизительно 2 ч, затем охлаждали до приблизительно 20°C , перемешивали в течение приблизительно 1 ч и фильтровали. Объединенные твердые вещества сушили с получением смеси обоих указанных в заголовке соединений, которые использовали без дополнительной очистки на следующей стадии (1,61 г).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 11.65 (br. s., 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H). Это вещество представляет собой метиловый эфир, который был основным компонентом.

ЖХ-МС m/z 380,1 $[\text{MH}]^+$, 394,1 $[\text{MH}]^+$.

Получение 19. 4-Гидрокси-6-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоновая кислота

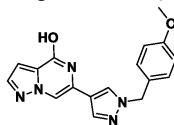


К раствору смеси метил-4-гидрокси-6-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксилата и этил-4-гидрокси-6-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоксилата (Получение 18, 524 мг, приблизительно 1,38 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 1 М водн. NaOH (4,83 мл). Смесь выдерживали при приблизительно 20°C в течение приблизительно 18 ч, затем добавляли дополнительно 1 М водн. NaOH (1,38 мл). Смесь выдерживали при приблизительно 20°C в течение приблизительно еще 24 ч. MeOH выпаривали и остаток разбавляли водой (2 мл) и перемешивали при приблизительно 40°C до полного растворения всего твердого вещества. Раствор подкисляли 12 М водн. HCl и перемешивали при приблизительно 0°C в течение приблизительно 10 мин. Полученный осадок отфильтровывали и осадок промывали водой. Твердое вещество сушили в вакууме с получением указанного соединения (487 мг, 96%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 11.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.25-7.32 (m, 4H), 6.95 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z 366,0 $[\text{MH}]^+$.

Получение 20. 6-(1-(4-Метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ол



Параллельно осуществляли три идентичных реакции.

Образец 1:

4-Гидрокси-6-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоновую кислоту (Получение 19, 40 мг, 0,11 ммоль) нагревали при приблизительно 350°C в течение приблизительно 10 с, пока беловатое твердое вещество не расплавилось и превратилось в темно-коричневую жидкость.

Образец 2:

4-Гидрокси-6-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоновую кислоту (Получение 19, 120 мг, 0,33 ммоль) нагревали при приблизительно 350°C в течение приблизительно 15 с, пока беловатое твердое вещество не расплавилось и превратилось в темно-коричневую жидкость.

Образец 3:

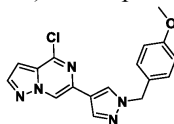
4-Гидрокси-6-(1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-2-карбоновую кислоту (Получение 19, 310 мг, 0,85 ммоль) нагревали при приблизительно 350°C в течение приблизительно 15 с, пока беловатое твердое вещество полностью не расплавилось и превратилось в темно-коричневую жидкость.

Все три партии охлаждали, объединяли и дважды концентрировали с толуолом с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 11.43 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.94 (d, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.76 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z 322,1 $[\text{MH}]^+$.

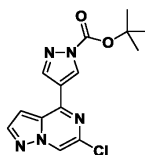
Получение 21. 4-Хлор-6-(1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин



6-(1-(4-Метоксибензил)-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ол (Получение 20, 390 мг, 1,21 ммоль), RuHCl (143 мг, 1,21 ммоль) и POCl_3 (10 мл) нагревали при приблизительно 120°C в течение приблизительно 18 ч. Смесь концентрировали и остаток обрабатывали водн. раствором NaH_2PO_4 для поддержания значения pH приблизительно равным pH 4. Полученный раствор перемешивали при приблизительно 20°C в течение приблизительно 10 мин и трижды экстрагировали DCM. Объединенные DCM экстракты сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (300 мг, 72%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8.74 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 6.92-7.02 (m, 3H), 3.88 (s, 2H), 2.15 (s, 3H). ЖХ-МС m/z 340,0 $[\text{MH}]^+$.

Получение 22. трет-Бутил-4-(6-хлорпиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат

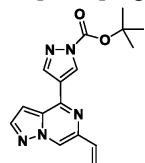


Раствор 4,6-дихлорпиразоло[1,5-а]пиразина (Получение 4, 700 мг, 3,72 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилата (1100 мг, 3,72 ммоль), 2 М водн. K_3PO_4 (3 мл, 6 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл) продували аргоном в течение приблизительно 5 мин. К нему добавляли бис(три-tert-бутилфосфин)палладий(0) (96,1 мг, 0,19 ммоль) и реакционную смесь выдерживали при приблизительно 20°C в течение приблизительно 18 ч. Раствор концентрировали с получением янтарного остатка, который переносили в DCM и очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (710 мг, 60%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8.82 (m, 1H), 8.44 (m, 3H), 8.14 (s, 1H), 1.60 (s, 9H).

ЖХ-МС m/z 220,1 $[\text{MH}-\text{BOC}]^+$.

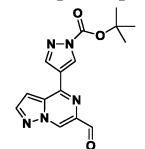
Получение 23. трет-Бутил-4-(6-винилпиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил-4-(6-хлорпиразоло[1,5-а] пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилата (Получение 22, 700 мг, 2,19 ммоль) и трибутил(винил)станнана (694 мг, 2,19 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) продували аргоном в течение приблизительно 5 мин с последующим добавлением XPhos Pd G2 (344 мг, 0,44 ммоль). Смесь нагревали до приблизительно 55°C в течение приблизительно 18 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (449 мг, 66%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8.79 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.43 (dd, 1H), 5.52 (dd, 1H), 1.74 (s, 9H). ЖХ-МС m/z 312,3 $[\text{MH}]^+$.

Получение 24. трет-Бутил-4-(6-формилпиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат



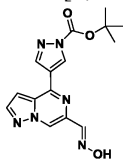
Раствор трет-бутил-4-(6-винилпиразоло[1,5-а] пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилата (Получение 23; 446 мг, 1,43 ммоль) и 2,6-лутидина (767 мг, 7,16 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) и воде (3 мл) охлаждали до приблизительно 0°C и добавляли NaIO_4 (1530 мг, 7,16 ммоль) и 4% водн., раствор OsO_4 (0,54 мл). Смесь оставляли нагреваться до приблизительно 20°C в течение приблизительно 3 ч. Твердые вещества удаляли фильтрованием и промывали эфиром. Объединенные 1,4-диоксановые и эфирные растворы концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (289 мг, 65%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 10.20 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 1.73 (s, 9H).

ЖХ-МС m/z 314,2 $[\text{MH}]^+$.

Получение 25.

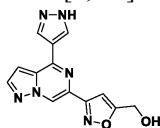
трет-Бутил-4-(6-((гидроксиимино)метил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат



Гидроксиламин HCl (112 мг, 1,58 ммоль) добавляли к смеси трет-бутил-4-(6-формилпиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилата (Получение 24, 450 мг, 1,44 ммоль) и Na₂CO₃ (196 мг, 1,58 ммоль) в MeOH (20 мл). Смесь выдерживали при приблизительно 20°C в течение приблизительно 1,5 ч. Смесь концентрировали, добавляли воду (30 мл) и смесь перемешивали в течение приблизительно 5 мин, затем твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (325 мг, 69%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 10.46 (br. s., 1H), 9.53 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 1.73 (s, 9H). ЖХ-МС m/z 329,2 [МН]⁺.

Получение 26. (3-(4-(1Н-Пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)изоксазол-5-ил)метанол

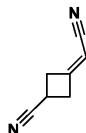


Раствор гипохлорита натрия (приблизительно 12-15%, 0,19 мл, приблизительно 3,0 ммоль) добавляли по каплям к раствору трет-бутил-(Е)-4-(6-((гидроксиимино)метил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилата (Получение 25, 200 мг, 0,61 ммоль) и пропаргилового спирта (171 мг, 3,05 ммоль) в DCM (5 мл) при приблизительно 0°C. Смесь оставляли нагреваться до приблизительно 20°C в течение приблизительно 18 ч. Полученное твердое вещество отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (115 мг, 67%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9.14 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.31 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.57-4.75 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z 283,1 [МН]⁺.

Получение 27. 3-(Цианометил)циклобутан-1-карбонитрил

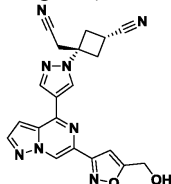


Раствор 3-оксоциклобутан-1-карбонитрила* (CAS: 20249-16-5, 14,5 г, 152 ммоль) в THF (250 мл) добавляли к смеси (EtO)₂P(O)CH₂CN (31,1 г, 175 ммоль), LiBr (19,9 г, 229 ммоль) и TEA (30,9 г, 305 ммоль) в THF (300 мл) при приблизительно 25°C. Через приблизительно 16 ч смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (16,01 г, 89%).

*См. Synthetic Communications 2005, 35, 657-662.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ: 5.38 (s, 1H), 3.30-3.43 (m, 2H), 3.16-3.30 (m, 3H).ЖХ-МС m/z 119,1 [МН]⁺.

Пример 1. (1s,3s)-3-(Цианометил)-3-(4-(6-(5-(гидроксиметил)изоксазол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил (цис-изомер)

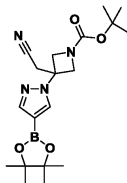


DBU (89,0 мг, 0,58 ммоль) добавляли к раствору (3-(4-(1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)изоксазол-5-ил)метанола (Получение 26; 55,0 мг, 0,19 ммоль) и 3-(цианометил)циклобутан-1-карбонитрила (Получение 27; 23,0 мг, 0,19 ммоль) в MeCN (4 мл). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при приблизительно 20°C в течение приблизительно 20 ч. Смесь распределяли между EtOAc (5 мл) и 1 М водн. NaH₂PO₄ (5 мл). EtOAc слой отделяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 6%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9.26 (m, 1H), 8.92 (m, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 5.55 (br s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.60 (m, 3H), 3.42-3.45 (m, 2H), 2.78-2.83 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z 401,4 $[\text{MH}]^+$.

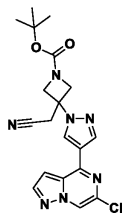
Получение 28. трет-Бутил-3-(цианометил)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-3-(цианометил)азетидин-1-карбоксилата (CAS 1153949-11-1, 7,00 г, 36,1 ммоль) в MeCN (100 мл) добавляли пинаколиновый эфир 4-пиразолбороновой кислоты (7,71 г, 39,7 ммоль) и DBU (2,75 г, 18,0 ммоль) при приблизительно 25°C. Через приблизительно 18 ч смесь концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (11 г, 78%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.32 (s, 12H). ЖХ-МС m/z 333,0 $[\text{MH}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$.

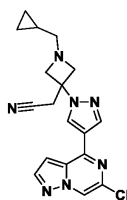
Получение 29. трет-Бутил-3-(4-(6-хлорпиразоло[1,5-а]пиазин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)азетидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-3-(цианометил)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (Получение 28, 362 мг, 0,93 ммоль) и 4,6-дихлорпиразоло[1,5-а]пиазина (Получение 4; 167 мг, 0,89 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 2 М водн. K_3PO_4 (1,40 мл) при приблизительно 25°C. Смесь продували аргоном в течение приблизительно 2 мин и добавляли бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (94,3 мг, 0,184 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 20°C в течение приблизительно 2 ч. Смесь разбавляли DCM, разделяли и водную фазу дважды экстрагировали DCM. Объединенные DCM экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (295 мг, 75%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8.42 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.54 (d, 2H), 4.31 (d, 3H), 3.33 (s, 2H), 1.49 (s, 9H). ЖХ-МС m/z 358,1 $[\text{MH}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$.

Получение 30. 2-(3-(4-(6-Хлорпиразоло[1,5-а]пиазин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-1-(циклопропилметил)азетидин-3-ил)ацетонитрил



Стадия 1.

К раствору трет-бутил-3-(4-(6-хлорпиразоло[1,5-а]пиазин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)азетидин-1-карбоксилата (Получение 29, 0,56 г, 1,35 ммоль) в DCM (13,5 мл) добавляли TFA (7 мл) при приблизительно 25°C. Через приблизительно 4 ч смесь концентрировали до сухого состояния с получением 2-(3-(4-(6-хлорпиразоло[1,5-а]пиазин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила в виде желтого твердого вещества (578 мг, приблизительно 100%), которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2.

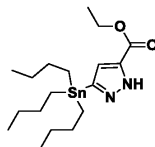
К раствору 2-(3-(4-(6-хлорпиразоло[1,5-а]пиазин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила (Стадия 1, 1,35 ммоль) и бромметилциклопропана (365 мг, 2,71 ммоль) в DMF (13,5 мл) добавляли TEA (548 мг, 5,41 ммоль) при приблизительно 25°C. Смесь нагревали при приблизительно 50°C в течение приблизительно 14 ч. Охлажденный раствор разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные EtOAc экстракты промывали рассолом (30 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (314 мг, 63%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8.39 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 3.78-3.84

(m, 2H), 3.59 (d, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.45 (d, 2H), 0.77-0.87 (m, 1H), 0.48-0.55 (m, 2H), 0.14 (q, 2H).

ЖХ-МС m/z 367,9 $[MH]^+$ (^{35}Cl изотоп).

Получение 31. Этил-3-(трибутилстаннил)-1H-пиразол-5-карбоксилат

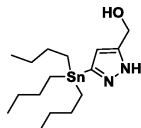


Этинилтрибутилстаннан (50 г, 158 ммоль) добавляли к раствору этилдиазоацетата (19,9 г, 175 ммоль) в толуоле (500 мл) при приблизительно 25°C. Раствор нагревали в течение приблизительно 16 ч при приблизительно 100°C, затем концентрировали с получением неочищенного продукта в виде желтого масла (110 г). Его объединяли с неочищенным продуктом от эквивалентной реакции, осуществленной с этинилтрибутилстаннаном (22 г, 70 ммоль) и этилдиазоацетатом (8,76 г, 77 ммоль) и объединенные остатки очищали посредством колоночной хроматографии на оксиде алюминия с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (42 г, 61%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 10.28 (br. s., 1H), 6.84-6.99 (m, 1H), 4.41 (q, 2H), 1.47-1.67 (m, 6H), 1.41 (t, 3H), 1.28-1.39 (m, 6H), 1.04-1.24 (m, 6H), 0.90 (t, 9H).

ЖХ-МС m/z 431,2 $[MH]^+$ (^{120}Sn изотоп).

Получение 32. (3-(Трибутилстаннил)-1H-пиразол-5-ил)метанол

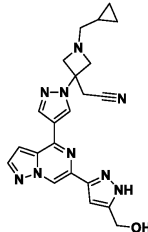


Этил-3-(трибутилстаннил)-1H-пиразол-5-карбоксилат (Получение 31, 6000 мг, 13,98 ммоль) в THF (200 мл) добавляли к перемешиваемой суспензии алюмогидрида лития (3108 мг, 83,9 ммоль) в THF (200 мл) при приблизительно -10°C. Через приблизительно 4 ч смесь гасили декагидратом Na_2SO_4 при приблизительно -10°C до прекращения выделения пузырьков газа. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали THF (500 мл) и DCM (5 $\times$ 500 мл). Объединенные фильтраты концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (4460 мг, 82%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 10.35 (br. s., 1H), 6.28-6.43 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 1.49-1.60 (m, 6H), 1.29-1.39 (m, 6H), 1.08-1.15 (m, 6H), 0.87-0.93 (m, 9H).

ЖХ-МС m/z 388,9 $[MH]^+$ (^{120}Sn изотоп).

Пример 2. 2-(1-(Циклопропилметил)-3-(4-(6-(5-(гидроксиметил)-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил

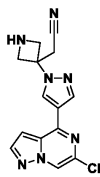


К раствору 2-(3-(4-(6-хлорпиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(циклопропилметил)азетидин-3-ил)ацетонитрила (Получение 30, 204 мг, 0,55 ммоль) и 3-(трибутилстаннил)-1H-пиразол-5-ил)метанола (Получение 32, 215 мг, 0,55 ммоль) добавляли XPhos Pd G2 (43,6 мг, 0,055 ммоль) в 1,4-диоксане (5,5 мл). Смесь нагревали при приблизительно 110°C в течение приблизительно 4 ч. Смесь упаривали до сухого состояния и остаток объединяли с остатком из эквивалентной реакции с использованием 2-(3-(4-(6-хлорпиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(циклопропилметил)азетидин-3-ил)ацетонитрила (Получение 30, 110 мг, 0,27 ммоль) и 3-(трибутилстаннил)-1H-пиразол-5-ил)метанола (Получение 32, 105 мг, 0,27 ммоль). Объединенные остатки очищали посредством ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (112 мг, 31%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 8.66 (s, 1H), 8.64-8.69 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.80 (d, 2H), 3.62 (d, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.44 (d, 2H), 0.76-0.86 (m, 1H), 0.46-0.53 (m, 2H), 0.10-0.16 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z 430,1 $[MH]^+$.

Получение 33. 2-(3-(4-(6-Хлорпиразоло[1,5-а]пиазин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил

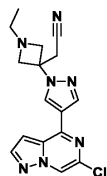


К раствору трет-бутил-3-(4-(6-хлорпиразоло[1,5-а]пиазин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)азетидин-1-карбоксилата (Получение 29, 485 мг, 1,17 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли TFA (6 мл) при приблизительно 0°C. Смесь перемешивали при приблизительно 25°C в течение приблизительно 4 ч. Раствор концентрировали. Значение pH остатка доводили до приблизительно pH 9 с использованием конц. NH₄OH (приблизительно 0,5 мл) и распределяли между водой (10 мл) и DCM (30 мл). Водный раствор экстрагировали DCM (3× 30 мл). Объединенные DCM экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (300 мг, 81%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8.91 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 4.90 (d, 2H), 4.66 (d, 2H), 3.72 (s, 2H).

ЖХ-МС m/z 313,9 [MH]⁺ (³⁵Cl изотоп).

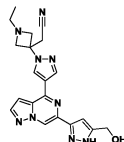
Получение 34. 2-(3-(4-(6-Хлорпиразоло[1,5-а]пиазин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-1-этилазетидин-3-ил)ацетонитрил



Ацетат натрия (314 мг, 3,82 ммоль) и ацетальдегид (842 мг, 19,1 ммоль) добавляли к раствору 2-(3-(4-(6-хлорпиразоло[1,5-а]пиазин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила (Получение 33, 120 мг, 0,38 ммоль) в MeOH (6 мл) и смесь перемешивали в течение приблизительно 4 ч. Затем добавляли NaBH(OAc)₃ (243 мг, 1,15 ммоль) и смесь перемешивали в течение приблизительно более чем 16 ч при приблизительно 25°C. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (115 мг, 88%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8.41 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 3.79 (d, 2H), 3.59 (d, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.65 (q, 2H), 1.06 (t, 3H). ЖХ-МС m/z 342,1 [MH]⁺ (³⁵Cl изотоп).

Пример 3. 2-(1-Этил-3-(4-(6-(5-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиазин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил

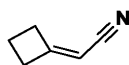


К раствору 2-(3-(4-(6-хлорпиразоло[1,5-а] пиазин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-1-этилазетидин-3-ил)ацетонитрила (Получение 34, 100 мг, 0,29 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 3-(трибутилстаннил)-1Н-пиразол-5-ил)метанол (Получение 32, 136 мг, 0,35 ммоль) и XPhos Pd G2 (23,0 мг, 0,029 ммоль). Смесь нагревали при приблизительно 110°C в течение приблизительно 16 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии. Продукт дополнительно очищали посредством ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (59 мг, 46%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 13.21 (s, 0.5H), 12.93 (s, 0.5H), 9.23 (s, 0.5H), 9.07 (s, 1H), 8.6-8.89 (m, 1H), 8.69 (s, 0.5H), 8.47 (s, 0.5H), 8.26 (s, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 6.9-6.94 (m, 1H), 5.35 (s, 0.5H), 5.35 (s, 0.5H), 4.50-4.57 (m, 2H), 3.68-3.71 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 4H), 3.17-3.16 (m, 0.5H), 2.57-2.54 (m, 2H), 0.96-0.93 (m, 3H). Этот спектр соответствовал присутствию различных таутомеров.

ЖХ-МС m/z 404,3 [MH]⁺.

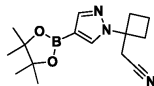
Получение 35. 2-Циклобутиленацетонитрил



Смесь (EtO)₂P(O)CH₂CN (4,48 г, 25,2 ммоль), LiBr (1,96 г, 22,6 ммоль) и TEA (2,28 г, 22,6 ммоль) в безводном THF (40 мл) перемешивали при приблизительно 25°C в течение приблизительно 2 ч. К ней добавляли раствор циклобутанона (1,58 г, 22,6 ммоль) в THF (5 мл) при приблизительно 25°C. Через приблизительно 16 ч смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1,2 г, 57%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 5.11 (quin), 2.93-3.05 (m), 2.82-2.92 (m), 2.04-2.17 (m).

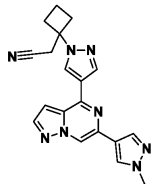
Получение 36. 2-(1-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутил)ацетонитрил



К смеси 2-циклобутилиденацетонитрила (Получение 35, 200 мг, 2,15 ммоль) и пинаколинового эфира 4-пиразолбороновой кислоты (458 мг, 2,36 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли DBU (981 мг, 6,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно 25°C в течение приблизительно 16 ч и затем нагревали до приблизительно 50°C в течение приблизительно 24 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (150 мг, 24%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : m 7.89 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 3.09 (s, 2H), 2.68-2.80 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.01-2.10 (m, 2H), 1.33 (s, 12H). ЖХ-МС m/z 287,9 $[\text{MH}]^+$.

Пример 4. 2-(1-(4-(6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутил)ацетонитрил

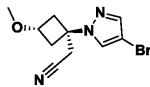


К смеси 2-(1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутил)ацетонитрила (Получение 36, 129 мг, 0,45 ммоль) и 4-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразина (Получение 11, 100 мг, 0,43 ммоль) в 1,4-диоксане (4,3 мл) добавляли 2 М водн. K_3PO_4 (0,85 мл) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (15,7 мг, 0,021 ммоль). Смесь продували азотом в течение приблизительно 1 мин и перемешивали при приблизительно 80°C в течение приблизительно 16 ч. Реакционную смесь объединяли с эквивалентной реакцией, проведенной с использованием 2-(1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутил)ацетонитрила (Получение 36, 20 мг, 0,07 ммоль) и 4-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразина (Получение 11, 19 мг, 0,083 ммоль), 2 М водн. K_3PO_4 (0,14 мл) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2,5 мг, 0,0035 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Объединенные реакционные смеси концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии. Соединение дополнительно очищали посредством ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (22 мг, 12%).

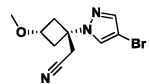
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8.68 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94-3.99 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.35-3.39 (m, 1H), 2.84-2.95 (m, 2H), 2.54 (ddd, 2H), 2.05-2.21 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z 358,9 $[\text{MH}]^+$.

Получение 37. 2-((1r,3s)-1-(4-Бром-1Н-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрил (транс-изомер)



и 2-((1s,3r)-1-(4-бром-1Н-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрил (цис-изомер)



DBU (4,25 мл, 28,4 ммоль) добавляли к раствору 2-(3-метоксициклобутилен)ацетонитрила (Получение 90, 3,50 г, 28,4 ммоль) и 4-бромпиразола (4,18 г, 28,4 ммоль) в MeCN (80 мл) при приблизительно 25°C. Через приблизительно 18 ч смесь вливали в NaH_2PO_4 (17,04 г, 142 ммоль) в воде и фазы разделяли. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc и объединенные EtOAc экстракты концентрировали. Избыток 4-бромпиразола удаляли посредством хроматографии с элюированием смесью DCM:THF (от 100:0 до 95:5). Этот материал дополнительно очищали посредством хроматографии с элюированием смесью эфир:гептан с получением 2-((1r,3s)-1-(4-бром-1Н-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрила в виде белого твердого вещества (транс-изомер, 2,19 г, 28%):

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.62 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.99 (tt, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.96-3.04 (m, 2H), 2.44-2.51 (m, 2H);

ЖХ-МС m/z 270,0 $[\text{MH}]^+$ (^{79}Br изотоп);

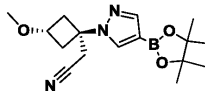
и 2-((1s,3r)-1-(4-бром-1Н-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрила в виде бесцветного масла (цис-изомер, 5,00 г, 65%):

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.60 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.00 (quin, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.85-

2.96 (m, 2H), 2.56-2.67 (m, 2H);

ЖХ-МС m/z 270,0 $[MH]^+$ (^{79}Br изотоп).

Получение 38. 2-((1*r*,3*s*)-3-Метокси-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)циклобутил)ацетонитрил

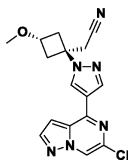


Смесь 2-((1*r*,3*s*)-1-(4-бром-1*H*-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрила (Получение 37, транс-изомер, 3399 мг, 12,58 ммоль), бис(пинаколато)дибора (3510 мг, 13,8 ммоль) и ацетата калия (3700 мг, 37,7 ммоль) в 1,4-диоксане (33 мл) продували аргоном в течение приблизительно 5 мин, с последующим добавлением XPhos Pd G2 (1980 мг, 2,52 ммоль) при приблизительно 25°C. Смесь нагревали при приблизительно 65°C в течение приблизительно 4 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением твердого вещества. К этому твердому веществу добавляли EtOAc (10 мл) и гептан (40 мл) и смесь перемешивали при приблизительно 25°C в течение приблизительно 30 минут. Твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,95 г, 49%).

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ : 7.91 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 3.98 (tt, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.98-3.07 (m, 2H), 2.45-2.53 (m, 2H), 1.31 (s, 12H).

ЖХ-МС m/z 318,0 $[MH]^+$.

Получение 39. 2-((1*r*,3*s*)-1-(4-(6-Хлорпиразоло[1,5-*a*]пиазин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрил

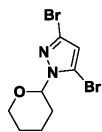


Раствор 2-((1*r*,3*s*)-3-метокси-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)циклобутил)ацетонитрила (Получение 38, 1950 мг, 6,15 ммоль), 4,6-дихлорпиразоло[1,5-*a*]пиазина (Получение 4, 1160 мг, 6,15 ммоль) и 2 М водн. K_3PO_4 (9,22 мл) в 1,4-диоксане (25 мл) продували аргоном в течение приблизительно 5 мин с последующим добавлением бис(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (157 мг, 0,31 ммоль) при приблизительно 25°C. Через приблизительно 2 ч смесь разбавляли EtOAc, фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали DCM. Объединенные EtOAc и DCM экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением твердого вещества, которое перекристаллизовывали из теплой (приблизительно 40°C) смеси DCM и гептана с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (1,12 г, 53%). Фильтрат концентрировали и очищали посредством хроматографии с получением дополнительного количества указанного в заголовке соединения (1,01 г, 47%).

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ : m 8.39 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 4.04-4.10 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 3.09-3.17 (m, 2H), 2.53-2.61 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z 343,1 $[MH]^+$ (^{35}Cl изотоп).

Получение 40. 3,5-Дибром-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол



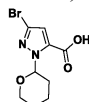
К раствору 3,5-дибромпиразола* (CAS: 67460-86-0, 18,0 г, 79,7 ммоль) и DHP (30 мл) добавляли CF_3COOH (73 мг, 0,64 ммоль). Смесь нагревали при приблизительно 95°C в течение приблизительно 12 ч. Реакционную смесь гасили NaOH (96 мг, 2,4 ммоль) и затем концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (11,5 г, 46%).

*См.: Justus Liebigs Annalen der Chemie 1959, 625, 55-65.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 6.35 (s, 1H), 5.42 (d, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.38-2.48 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.62-1.77 (m, 3H).

ЖХ-МС m/z 226,7 $[MH-THP]^+$ (^{79}Br , ^{81}Br изотоп).

Получение 41. 3-Бром-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислота

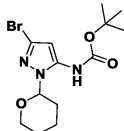


n-BuLi (2,5 М, 15,8 мл, 39,5 ммоль) добавляли по каплям к раствору 3,5-дибром-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразола (Получение 40, 9,4 г, 30,0 ммоль) в THF (87 мл) при приблизительно -78°C.

Смесь выдерживали при приблизительно -78°C в течение приблизительно 2 ч. Раствор CO_2 (полученный барботированием CO_2 в безводный THF (100 мл) в течение 20 мин при приблизительно -70°C и перемешиванием при этой температуре в течение приблизительно 1,5 ч) добавляли по каплям, одновременно поддерживая внутреннюю температуру реакции ниже чем приблизительно -65°C . Смесь затем перемешивали при приблизительно -70°C в течение приблизительно 1 ч. Значение pH смеси довели до приблизительно pH 4 с использованием 1 М водн. HCl при приблизительно 0°C и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные EtOAc экстракты промывали рассолом (2×50 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (5,0 г, 60%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 6.99 (s, 1H), 6.17 (dd, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.49-3.66 (m, 2H), 2.12-2.28 (m, 1H), 1.91-2.04 (m, 1H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 1H), 1.45-1.57 (m, 2H).

Получение 42. трет-Бутил-(3-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)карбамат

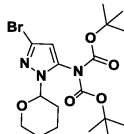


Дифенилфосфорилазид (10 г, 36,4 ммоль) добавляли к раствору 3-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (Получение 41, 5 г, 18,17 ммоль) и DIPEA (6,4 мл, 37,0 ммоль) в трет-бутаноле (60,6 мл). Смесь нагревали при приблизительно 45°C в течение приблизительно 30 мин и затем кипятили с обратным холодильником в течение приблизительно 5 ч. Смесь разбавляли EtOAc (300 мл) и промывали насыщенным водн. NaHCO_3 (3×100 мл), рассолом (2×100 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (3,36 г, 53%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9.64 (br. s., 1H), 6.26 (s, 1H), 5.44 (dd, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.55-3.70 (m, 1H), 2.08-2.20 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 1H), 1.75 (dd, 1H), 1.54-1.64 (m, 1H), 1.48-1.53 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

ЖХ-МС m/z 367,9 $[\text{MNa}]^+$ (^{79}Br изотоп).

Получение 43. 3-Бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(diBoc)амино-1H-пиразол

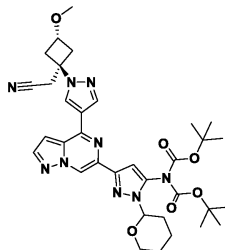


DMAP (27 мг, 0,22 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-(3-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)карбамата (Получение 42, 390 мг, 1,13 ммоль), ди-трет-бутилдикарбоната (492 мг, 2,25 ммоль) и TEA (0,47 мл, 3,38 ммоль) в DCM (4 мл) при приблизительно 20°C . Через приблизительно 18 ч смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 89%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6.42 (s, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.58-1.76 (m, 3H), 1.48 (s, 18 H).

ЖХ-МС m/z 467,9 $[\text{MNa}]^+$ (^{79}Br изотоп).

Получение 44. 2-((1r,3s)-1-(4-(6-(5-(DiBoc)-амино-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрил

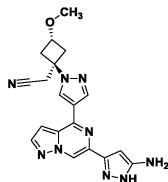


Смесь KOAc (110 мг, 1,06 ммоль), бис(пинаколато)дибора (164 мг, 0,64 ммоль), 3-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(diBoc)амино-1H-пиразола (Получение 43, 191 мг, 0,43 ммоль) и XPhos Pd G2 (55 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (3,5 мл) нагревали до приблизительно 65°C в течение приблизительно 3,5 ч. Смесь охлаждали до приблизительно 25°C и добавляли 2-((1r,3s)-1-(4-(6-хлорпиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрил (Получение 39, 68 мг, 0,20 ммоль) и смесь продували азотом, затем добавляли 2 М водн. K_3PO_4 (0,53 мл, 1,06 ммоль) и XPhos Pd G2 (55 мг, 0,07 ммоль). Смесь нагревали при приблизительно 80°C в течение приблизительно 3 ч. Реакционную смесь гасили рассолом и экстрагировали EtOAc. EtOAc экстракт концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (91 мг, 32%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 9.08 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.26 (dd, 1H), 4.02-4.11 (m, 2H), 3.64 (t, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 3.12-3.20 (m, 2H), 2.55-2.62 (m, 2H), 2.17-2.25 (m, 1H), 1.93 (dd, 1H), 1.58-1.82 (m, 4H), 1.45 (s, 18H).

ЖХ-МС m/z 674,5 $[\text{MH}]^+$.

Получение 45. 2-((1r,3s)-1-(4-(6-(5-Амино-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрил

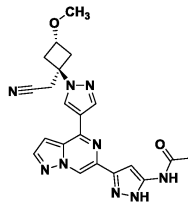


TFA (2 мл) добавляли к 2-((1r,3s)-1-(4-(6-(5-(diBoc)-амино-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрилу (Получение 44, 91 мг, 0,13 ммоль) в безводном DCM (1 мл) при приблизительно 20°C. Через приблизительно 1 ч смесь концентрировали. Добавляли DCM, затем насыщенный водн. NaHCO_3 , до тех пор пока pH раствора не стал щелочным. Фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали DCM. Объединенные DCM экстракты сушили (Na_2SO_4), концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 95%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.96 (br. s., 1H), 6.01 (br. s., 1H), 4.33 (br. s., 1H), 4.05 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 3.11 (dd, 2H), 2.55 (dd, 2H).

ЖХ-МС m/z 390,3 $[\text{MH}]^+$.

Пример 5. N-(3-(4-(1-((1r,3s)-1-(Цианометил)-3-метоксициклобутил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-6-ил)-1H-пиразол-5-ил)ацетамид

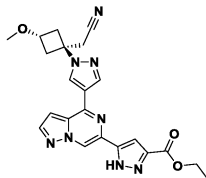


2-((1r,3s)-1-(4-(6-(5-Амино-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрил (Получение 45, 39 мг, 0,1 ммоль) помещали в реакционную пробирку, содержимое которой затем откачивали и заполняли обратно три раза с помощью азота. К ней добавляли безводный DCM (1 мл). Пробирку охлаждали до приблизительно 0°C, затем добавляли N-метилморфолин (11 мг, 0,11 ммоль) и ацетилхлорид (8,6 мг, 0,11 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до приблизительно 25°C в течение приблизительно 18 ч. Смесь концентрировали и остаток растворяли в MeOH (2 мл). Добавляли K_2CO_3 (30 мг, 0,22 ммоль) при приблизительно 0°C. Через приблизительно 3 ч смесь фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 63%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8.80 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.02-4.12 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.15-3.24 (m, 2H), 2.48-2.59 (m, 2H), 2.21 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z 432,2 $[\text{MH}]^+$.

Получение 46. Этил-5-(4-(1-((1r,3s)-1-(цианометил)-3-метоксициклобутил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-6-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилат

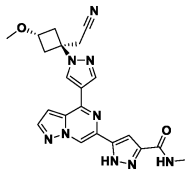


Раствор 2-((1r,3s)-1-(4-(6-хлорпиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрила (Получение 39, 200 мг, 0,58 ммоль) и этил-3-(трибутилстаннил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (Получение 31, 300 мг, 0,70 ммоль) в 1,4-диоксане (5,8 мл) продували азотом и добавляли XPhos Pd G2 (45,9 мг, 0,058 ммоль) при приблизительно 25°C. Реакционную смесь нагревали при приблизительно 80°C в течение приблизительно 16 ч. Охлажденную смесь очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (220 мг, 84%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSC-d_6) δ : 14.09 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 4.33 (q, 2H), 4.01 (dd, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.14-3.20 (m, 2H), 2.43-2.48 (m, 2H), 1.34 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z 447,2 $[M]^+$.

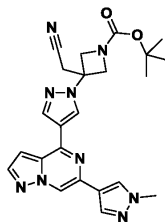
Пример 6. 5-(4-(1-((1*r*,3*s*)-1-(Цианометил)-3-метоксициклобутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид



Раствор этил-5-(4-(1-((1*r*, 3*s*)-1-(цианометил)-3-метоксициклобутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата (Получение 46, 100 мг, 0,22 ммоль) в 30% MeNH₂ в растворе EtOH (35 мл) герметично закрывали в микроволновом сосуде при приблизительно 20°C. Через приблизительно 16 ч смесь концентрировали и остаток очищали посредством ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (62 мг, 58%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ : 9.00 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.37 (br. s., 1H), 7.26 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.04-4.15 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.18-3.26 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.56 (dd, 2H). ЖХ-МС m/z 432,1 $[M+H]^+$.

Получение 47. трет-Бутил-3-(цианометил)-3-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат

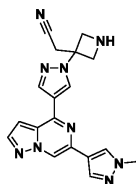


В сосуд добавляли 4-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин (Получение 11, 150 мг), трет-бутил-3-(цианометил)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (Получение 28, 374 мг, 0,96 ммоль), 2 М водн. Na₂CO₃ (0,96 мл) и 1,4-диоксан (4 мл). Смесь продували аргоном в течение приблизительно 5 мин с последующим добавлением PdCl₂(dppf) (93,7 мг, 0,13 ммоль). Смесь нагревали при приблизительно 120°C в течение приблизительно 1 ч при микроволновом излучении. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (233 мг, 79%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 9.03 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.54 (d, 2H), 4.25 (d, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 1.42 (s, 9H).

ЖХ-МС m/z 460,2 $[M]^+$.

Получение 48. 2-(3-(4-(6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил

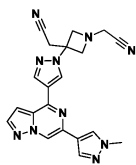


TFA (1 мл) добавляли к трет-бутил-3-(цианометил)-3-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилату (Получение 47, 233 мг, 0,51 ммоль) в DCM (5 мл) при приблизительно 25°C. Через приблизительно 90 мин смесь концентрировали. Остаток дважды концентрировали с толуолом, затем сушили в вакууме. Остаток растворяли в MeOH и пропускали через слой карбонатной смолы на полимерной подложке. Элюированный раствор концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, приблизительно 100%), которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ : 9.12 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 4.68-4.77 (m, 2H), 4.35-4.40 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z 360,5 $[M]^+$.

Пример 7. 2,2'-(3-(4-(6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-1,3-диил)диацетонитрил

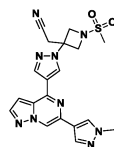


DIPEA (132 мкл, 0,76 ммоль) добавляли к раствору 2-(3-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а] пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила (Получение 48, 91 мг, 0,25 ммоль) в DMF (2 мл). Добавляли бромацетонитрил (36 мг, 0,30 ммоль) при приблизительно 25°C. Через приблизительно 18 ч реакционную смесь гасили конц. NH_4OH и перемешивали при приблизительно 25°C в течение приблизительно 10 мин. Смесь концентрировали и остаток разбавляли DCM. DCM раствор промывали два раза насыщенным водн. NH_4Cl , затем два раза насыщенным водн. Na_2CO_3 . DCM раствор сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (68 мг, 68%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8.77 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08-8.10 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 4.01 (d, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.86 (d, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.54 (s, 2H).

ЖХ-МС m/z 399,3 $[\text{MH}]^+$.

Пример 8. 2-(3-(4-(6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)ацетонитрил

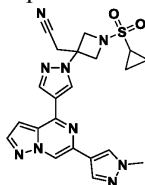


К раствору 2-(3-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила (Получение 48, 120 мг, 0,27 ммоль) и TEA (331 мг, 3,27 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли метансульфонилхлорид (313 мг, 2,73 ммоль) при приблизительно 0°C. Смесь затем перемешивали при приблизительно 10°C в течение приблизительно 1 ч, затем концентрировали. Остаток очищали с использованием ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (39 мг, 33%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.05 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 4.65 (d, 2H), 4.30 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.14 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z 437,9 $[\text{MH}]^+$.

Пример 9. 2-(1-(Циклопропилсульфонил)-3-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил

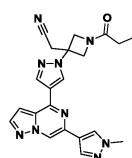


К смеси 2-(3-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила (Получение 48, 100 мг, 0,25 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TEA (153 мг, 1,52 ммоль) и циклопропансульфонилхлорид (107 мг, 0,76 ммоль) при приблизительно 0°C. Смесь перемешивали при приблизительно 20°C в течение приблизительно 16 ч, затем концентрировали. Остаток очищали посредством ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (60 мг, 46%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.05 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 4.69 (d, 2H), 4.32 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.85 (m, 1H), 0.96-1.09 (m, 4H).

ЖХ-МС m/z 464,0 $[\text{MH}]^+$.

Пример 10. 2-(3-(4-(6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-1-пропионилазетидин-3-ил)ацетонитрил



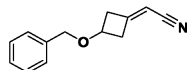
К раствору 2-(3-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила (Получение 48, 90 мг, 0,23 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TEA (69 мг,

0,68 ммоль) и пропионовый ангидрид (59 мг, 0,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно 20°C в течение приблизительно 30 мин, затем концентрировали и остаток очищали посредством ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (28 мг, 30%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9.05 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.52 (dd, 2H), 4.23 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.16 (q, 2H), 0.99 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z 416,0 $[\text{MH}]^+$.

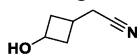
Получение 49. 2-(3-(Бензилокси)циклобутилен)ацетонитрил



LiBr (0,270 г, 3,12 ммоль) помещали в вакуум, затем заполняли азотом и добавляли THF (28 мл), затем $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{CN}$ (0,53 мл, 3,12 ммоль) и TEA (0,79 мл, 5,67 ммоль). Полученный раствор перемешивали при приблизительно 20°C в течение приблизительно 45 мин, затем добавляли раствор 3-(бензилокси)циклобутанона (500 мг, 2,84 ммоль) в безводном THF (3 мл). Через приблизительно 5 ч смесь вливали в EtOAc (100 мл) и EtOAc раствор трижды промывали насыщенным водн. NH_4Cl (3×50 мл) и рассолом (25 мл). EtOAc экстракт сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (480 мг, 85%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.29-7.43 (m, 5H), 5.24 (quin, 1H), 4.45-4.53 (m, 2H), 4.19 (quin, 1H), 3.18-3.29 (m, 1H), 3.03-3.13 (m, 1H), 2.86-3.00 (m, 2H).

Получение 50. 2-(3-Гидроксициклобутил)ацетонитрил

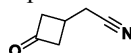


Гидроксид палладия на углероде (20% Pd, влажный, 430 мг) добавляли к раствору 2-(3-(бензилокси)циклобутилен)ацетонитрила (Получение 49, 430 мг, 2,16 ммоль) в THF (6,5 мл). Смесь помещали в условия давления водорода (100 фунт/кв.дюйм) в стальной реактор и перемешивали при приблизительно 20°C в течение приблизительно 1 ч. Добавляли дополнительное количество гидроксида палладия на углероде (20% Pd, влажный, 430 мг), смесь вновь помещали в условия давления водорода (100 фунт/кв.дюйм) и перемешивали в течение приблизительно более чем 1,5 ч. Смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (240 мг, 100%) в виде смеси цис- и транс-изомеров.

Изомер 1: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 4.52 (quin, 1H), 2.63-2.74 (m, 2H), 2.19-2.28 (m, 4H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.83 (br. s, 1H).

Изомер 2: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 4.14-4.25 (m, 1H), 2.55-2.64 (m, 2H), 2.48 (dd, 4H), 1.83 (br. s, 1H), 1.67-1.79 (m, 1H).

Получение 51. 2-(3-Оксоциклобутил)ацетонитрил



К раствору 2-(3-гидроксициклобутил)ацетонитрила (Получение 50, 50 мг, 0,45 ммоль) в безводном THF (1,8 мл) добавляли перйодинан Десс-Мартина (CAS: 87413-09-0, 216 мг, 0,49 ммоль). Сосуд герметично закрывали в условиях атмосферного давления и перемешивали при приблизительно 50°C в течение приблизительно 2 ч. Смесь разбавляли Et_2O (10 мл), затем насыщенным водн. NaHCO_3 (4 мл). Добавляли пентагидрат тиосульфата натрия (954 мг, 3,82 ммоль) и смесь интенсивно перемешивали в течение приблизительно 10 мин до полного растворения твердых веществ. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали еще раз Et_2O . Объединенные Et_2O экстракты сушили (MgSO_4) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (27 мг, 55%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 3.23-3.37 (m, 2H), 2.89-3.01 (m, 2H), 2.75-2.89 (m, 1H), 2.69 (d, 2H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ : 203.6, 117.6, 52.3, 23.1, 20.6.

Получение 52. 2-(3-(Цианометил)циклобутилен)ацетонитрил

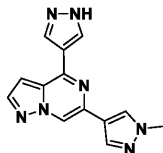


Указанное в заголовке соединение получили (75 мг, 89%) с использованием способа Получения 35 с использованием 2-(3-оксоциклобутил)ацетонитрила (Получение 51, 70 мг, 0,64 ммоль), $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{CN}$ (213 мг, 1,15 ммоль), LiBr (100 мг, 1,15 ммоль) и TEA (0,27 мл, 1,92 ммоль). Указанное в заголовке соединение использовали непосредственно в следующей реакции (пример 11 и 12).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 5.25 (m, 1H), 3.10-3.30 (m, 2H), 2.80 (m, 3H), 2.60 (m, 2H).

ГХ-МС m/z 132 $[\text{M}]^+$.

Получение 53. 6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиазин

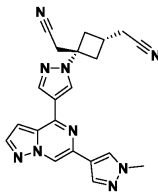


Pd(dppf)Cl₂ (5,01 г, 6,85 ммоль) добавляли к смеси 4-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиазина (Получение 11, 8 г, 34 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилата (12,1 г, 41,1 ммоль) и 2 М водн. K₂CO₃ (34,2 мл) в 1,4-диоксане (30 мл) и толуоле (30 мл) при приблизительно 10°C при одновременном барботировании через этот раствор струей азота. Смесь перемешивали при приблизительно 100°C в течение приблизительно 16 ч, затем выдерживали при приблизительно 10°C в течение приблизительно 48 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде серого масла (6,3 г, 69%).

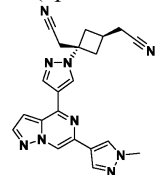
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 3.91 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z 265,8 [MH]⁺.

Пример 11. 2,2'-((1s,3s)-1-(4-(6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиазин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1,3-диил)диацетонитрил (цис-изомер)



Пример 12. 2,2'-((1r,3r)-1-(4-(6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиазин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1,3-диил)диацетонитрил (транс-изомер)



DBU (34 мг, 0,22 ммоль) добавляли к суспензии 2-(3-(цианометил)циклобутилен)ацетонитрила (Получение 52, 32 мг, 0,24 ммоль) и 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиазина (Получение 53, 53 мг, 0,20 ммоль) в MeCN (4,8 мл). Смесь нагревали при приблизительно 50°C в течение приблизительно 16 ч, затем концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением смеси указанных в заголовке соединений в виде смеси 1:1 цис/транс-изомеров (80 мг, 83%). Изомеры разделяли посредством ВЭЖХ с получением 2,2'-((1s,3s)-1-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиазин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1,3-диил)диацетонитрила в виде твердого вещества (цис-изомер, 27 мг, 36%):

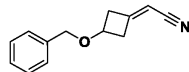
¹H ЯМР (500 МГц, 9:1 CDCl₃-CD₃OD) δ: 8.45 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.81-2.91 (m, 2H), 2.72-2.81 (m, 1H), 2.64-2.72 (m, 2H), 2.61 (d, 2H);

ЖХ-МС m/z 399,1 [MH]⁺;

и 2,2'-((1r,3r)-1-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиазин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1,3-диил)диацетонитрила в виде твердого вещества (транс-изомер, 14 мг, 18%):

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 8.49 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.96 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.75 (br. s., 1H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.88 (tt, 1H), 2.64 (d, 2H), 2.48-2.59 (m, 2H); ЖХ-МС m/z 399,1 [MH]⁺.

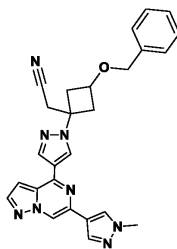
Получение 54. 2-(3-(Бензилокси)циклобутилен)ацетонитрил



К раствору (EtO)₂P(O)CH₂CN (24,1 г, 136 ммоль) в безводном THF (500 мл) добавляли LiBr (11,8 г, 136 ммоль) и TEA (18,4 г, 182 ммоль) и полученную смесь перемешивали при приблизительно 20°C в течение приблизительно 1 ч. К ней добавляли 3-(бензилокси)циклобутан-1-он (16,00 г, 90,8 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 20°C в течение приблизительно 20 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой жидкости (18 г, 99%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.29-7.40 (m, 5H), 5.24 (dt, 1H), 4.45-4.53 (m, 2H), 4.19 (quin, 1H), 3.19-3.29 (m, 1H), 3.03-3.13 (m, 1H), 2.86-3.00 (m, 2H). ЖХ-МС m/z 200,1 $[\text{MH}]^+$.

Получение 55. 2-(3-(Бензилокси)-1-(4-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутил)ацетонитрил (смесь цис- и транс-изомеров)

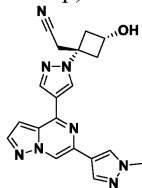


DBU (1,448 г, 9,4 ммоль) добавляли к раствору 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразина (Получение 53, 313 мг, 1,18 ммоль) и 2-(3-(бензилокси)циклобутилен)ацетонитрила (Получение 54, 470 мг, 2,36 ммоль) в MeCN (6,38 мл). Смесь перемешивали при приблизительно 20°C в течение приблизительно 18 ч, затем ее вливали в водн. раствор NaH_2PO_4 для поддержания значения pH приблизительно pH 5. Смесь трижды экстрагировали DCM. Объединенные DCM экстракты концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (474 мг, 86%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8.67-8.72 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04-8.10 (m, 2H), 7.25-7.42 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 4.24-4.34 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 2.92-3.02 (m, 2H), 2.77-2.88 (m, 2H).

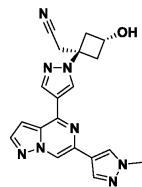
ЖХ-МС m/z 465,3 $[\text{MH}]^+$.

Пример 13. 2-((1s,3r)-3-Гидрокси-1-(4-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутил)ацетонитрил (цис-изомер)



Пример 14. PF-06877900

2-((1r,3s)-3-Гидрокси-1-(4-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутил)ацетонитрил (транс-изомер)



Йодид натрия сушили с помощью струйной воздушной сушилки в течение 5 мин, затем охлаждали до приблизительно 25°C в атмосфере азота перед использованием. Высушенный NaI (1,21 г, 8,1 ммоль) добавляли при приблизительно 20°C к перемешиваемому раствору 2-(3-(бензилокси)-1-(4-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутил)ацетонитрила (Получение 55, 377 мг, 0,81 ммоль) в MeCN (12 мл), с последующим добавлением TMSCl (1,05 мл, 8,1 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 50°C в течение приблизительно 18 ч. Добавляли дополнительную порцию NaI и TMSCl и смесь выдерживали при приблизительно 50°C в течение приблизительно еще 8 ч. Охлажденную смесь вливали в охлажденный на льду насыщенный водн. NaHCO_3 , содержащий пентагидрат тиосульфата натрия (10,1 г, 40,6 ммоль) и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные EtOAc экстракты концентрировали с получением смеси двух указанных в заголовке соединений. Эту смесь очищали посредством хроматографии с получением 2-((1s,3r)-3-гидрокси-1-(4-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутил)ацетонитрила (транс-изомер, 80 мг, 26%):

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8.72 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05-8.10 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 4.34-4.44 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 3.22-3.28 (m, 2H), 2.49 (dd, 2H);

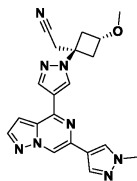
ЖХ-МС m/z 375,4 $[\text{MH}]^+$;

и 2-((1r,3s)-3-гидрокси-1-(4-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутил)ацетонитрила (цис-изомер, 180 мг, 59%):

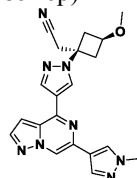
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.04-8.06 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.41 (quin, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.95-3.04 (m, 2H), 2.68-2.78 (m, 2H);

ЖХ-МС m/z 375,4 $[MH]^+$.

Пример 15. 2-((1r,3s)-3-Метокси-1-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутил)ацетонитрил (транс-изомер)



Пример 16. 2-((1s,3r)-3-Метокси-1-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутил)ацетонитрил (цис-изомер)



Раствор смеси 2-((1s, 3r)-3-гидрокси-1-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутил)ацетонитрила и 2-((1r,3s)-3-гидрокси-1-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутил)ацетонитрила (примеры 13 и 14, смесь цис- и транс-изомеров, 48 мг, 0,13 ммоль) в THF (0,2 мл) последовательно обрабатывали бромидом тетрабутиламмония (ТВАВ, 126 мг, 0,38 ммоль), 1 М водн. NaOH (1,02 мл) и диметилсульфатом (6 мкл). Реакционный сосуд герметично закрывали и интенсивно перемешивали при приблизительно 20°C в течение приблизительно 1 ч. Добавляли дополнительное количество диметилсульфата (14 мкл) и ТВАВ (10 мг) и реакционную смесь выдерживали при приблизительно 20°C в течение приблизительно 2 ч. Смесь трижды экстрагировали EtOAc и объединенные EtOAc экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением смеси цис-и транс-изомеров. Дополнительная очистка посредством ВЭЖХ дала 2-((1r,3s)-3-метокси-1-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а] пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутил)ацетонитрил в виде твердого вещества (транс-изомер, 10 мг, 20%):

1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ : 8.61 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 3.99-4.08 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.27 (s, 5H), 3.13-3.21 (m, 2H), 2.45-2.53 (m, 2H);

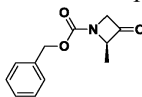
ЖХ-МС m/z 389,1 $[MH]^+$;

и 2-((1s,3r)-3-метокси-1-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутил)ацетонитрил в виде твердого вещества (цис-изомер, 17 мг, 33%):

1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ : 8.60 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 4.03 (quin, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.89-2.97 (m, 2H), 2.65-2.74 (m, 2H);

ЖХ-МС m/z 389,1 $[MH]^+$.

Получение 56. Бензил-(R)-2-метил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат



Стадия 1.

Раствор N,4-диметил-N-нитрозобензолсульфонамид (Diazald®, 21,25 г, 99,19 ммоль) в Et_2O (150 мл) добавляли по каплям к раствору KOH (6 г, 106,9 ммоль) и 2-(2-этоксипропан-2-ил)этанола (30 мл) и воды (10 мл) при приблизительно 70°C. Смесь нагревали при приблизительно 70°C и эфирный раствор диазометана собирали в виде желтой жидкости путем дистилляции (100 мл, по оценке содержит 66 ммоль диазометана) с использованием конденсатора сухой лед/ацетон и использовали непосредственно на стадии 2.

Стадия 2.

Этилхлорформат (2,430 г, 22,4 ммоль) добавляли по каплям к раствору Cbz-D-аланина (5,00 г, 22,4 ммоль) и TEA (2,27 мг, 22,4 ммоль) в THF (50 мл) при приблизительно -15°C. Реакционную смесь нагревали до приблизительно 0°C и диазометановый раствор со стадии 1 (100 мл, приблизительно 66 ммоль) добавляли по каплям и перемешивали при приблизительно 20°C в течение приблизительно 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Объединенные EtOAc экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением диазокетонного промежуточного соединения (4,5 г, 81%) в виде белого твердого вещества. Это вещество использовали на стадии 3.

Стадия 3.

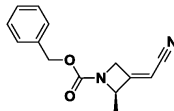
К раствору диазокетонного промежуточного соединения со стадии 2 (4,50 г, 18,2 ммоль) в DCM (450 мл) добавляли TEA (18 мг, 0,18 ммоль) и $Rh_2(OAc)_4$ (40 мг, 0,091 ммоль) при приблизительно 0°C.

Смесь перемешивали в течение приблизительно 16 ч при приблизительно 25°C. Смесь гасили водой (50 мл) и DCM фазу отделяли и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,20 г, 30%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.34-7.38 (m, 5H), 5.18 (m, 2H), 5.03 (m, 1H), 4.65-4.81 (m, 2H), 1.49 (d, 3H).

ГХ-МС m/z 219 $[\text{M}]^+$.

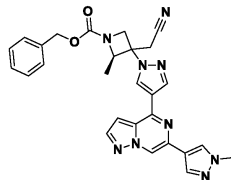
Получение 57. Бензил-(R)-3-(цианометилен)-2-метилазетидин-1-карбоксилат



К смеси LiBr (166 мг, 1,92 ммоль) и TEA (277 мг, 2,74 ммоль) в THF (10 мл) добавляли $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ (339 мг, 1,92 ммоль) при приблизительно 25°C. Через приблизительно 2,5 ч добавляли бензил-(R)-2-метил-3-оксазетидин-1-карбоксилат (Получение 56, 300 мг, 1,37 ммоль) в THF (2 мл) при приблизительно 25°C и смесь перемешивали в течение приблизительно 16 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси E/Z олефинового изомера в виде бесцветного масла (290 мг, 87%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.33-7.40 (m, 5H), 5.36 (m, 1H), 5.10-5.17 (m, 2H), 4.97 (m, 1H), 4.63-4.77 (m, 2H), 1.50-1.67 (m, 3H).

Получение 58. Бензил-(2R)-3-(цианометил)-2-метил-3-(4-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат

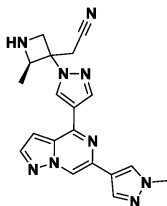


К раствору 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-4-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразина (Получение 53, 268 мг, 1,01 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли бензил-(R)-3-(цианометил)-2-метилазетидин-1-карбоксилат (Получение 57, 294 мг, 1,21 ммоль) и DBU (77 мг, 0,51 ммоль) при приблизительно 15°C. Смесь перемешивали при приблизительно 25°C в течение приблизительно 7 ч, затем разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали 1 М водн. лимонной кислотой (15 мл), затем рассолом (15 мл). EtOAc экстракт концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой смолы (500 мг, 97%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8.49 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.33-7.40 (m, 5H), 6.93 (d, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 1.69 (d, 3H).

ЖХ-МС m/z 530,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Получение 59. 2-((2R)-2-Метил-3-(4-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил

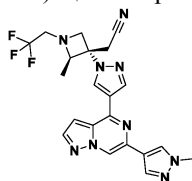


К смеси NaI (2,36 г, 15,8 ммоль) в MeCN (16 мл) добавляли TMSCl (2 мл, 15,8 ммоль) при приблизительно 0°C. Смесь перемешивали при приблизительно 15°C в течение приблизительно 4 ч. Раствор бензил-(2R)-3-(цианометил)-2-метил-3-(4-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (Получение 58, 400 мг, 0,79 ммоль) в MeCN (4 мл) добавляли при приблизительно 0°C. Перемешивание продолжали при приблизительно 15°C в течение приблизительно 3 ч. Смесь охлаждали до приблизительно 10°C и гасили добавлением TEA (2 мл). Смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (20 мл) и MeOH (2 мл) и присутствующие твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством ТСХ с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (200 мг, 68%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.06 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.99 (s, 2H), 1.65 (d, 3H).

ЖХ-МС m/z 374,0 $[\text{MH}]^+$.

Пример 17. 2-((2R,3S)-2-Метил-3-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиазин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил)ацетонитрил

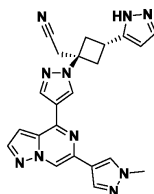


К раствору 2-((2R)-2-метил-3-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиазин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила (Получение 59, 200 мг, 0,43 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (298 мг, 1,29 ммоль) и DIPEA (332 мг, 2,57 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 10°C в течение приблизительно 36 ч, затем разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали рассолом (15 мл). EtOAc экстракт концентрировали, остаток очищали посредством ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереоизомеров (80 мг, 41%) в виде белого твердого вещества. Дополнительная очистка посредством ВЭЖХ дала указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (41,8 мг, 21, 94,7% ee (энантиомерный избыток)).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ : 8.59 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 3.92-3.96 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84-3.89 (m, 1H), 3.77-3.84 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.28-3.43 (m, 1H), 3.15 (dq, 1H), 1.36 (d, 3H).

ЖХ-МС m/z 456,2 $[\text{MH}]^+$.

Пример 18. 2-((1r,3r)-1-(4-(6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиазин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-(1Н-пиразол-5-ил)циклобутил)ацетонитрил

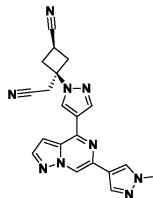


К раствору LiBr (70 мг, 0,81 ммоль), TEA (205 мкл, 1,47 ммоль) в THF (10 мл) добавляли $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ (143 мг, 0,1 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 20°C в течение приблизительно 30 мин. Добавляли 3-(1Н-пиразол-5-ил)циклобутан-1-он (Получение 99, 100 мг, 0,74 ммоль) и смесь выдерживали при приблизительно 20°C в течение приблизительно 18 ч. Брали приблизительно 30% реакционного раствора и добавляли 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиазин (Получение 53, 58 мг, 0,22 ммоль) и DBU (110 мкл, 0,73 ммоль) в MeCN (5 мл). Перемешивание при приблизительно 20°C продолжали в течение приблизительно 20 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, 6%).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ : 8.85 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.60 (br. s., 1H), 7.28 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 3.95-4.04 (m, 3H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.33-3.43 (m, 2H), 2.77-2.89 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z 425,4 $[\text{MH}]^+$.

Пример 19. (1s,3s)-3-(Цианометил)-3-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиазин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил



К раствору (1s,3s)-3-(цианометил)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила (Получение 91, 539 мг, 1,72 ммоль) и 4-хлор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиазина (Получение 11, 350 мг, 1,5 ммоль) в 1,4-диоксане (7,5 мл) добавляли 2 М водн. K_3PO_4 (2,25 мл) при приблизительно 25°C. Смесь помещали в атмосферу азота, затем добавляли XPhos Pd G2 (11,8 мг, 0,0150 ммоль). Смесь нагревали при приблизительно 40°C в течение приблизительно 6 ч, затем ее нагревали до приблизительно 80°C для растворения выпавшего в осадок продукта. Водный слой удаляли, одновременно поддерживая температуру при приблизительно 80°C, затем 1,4-диоксановую фазу добавляли к EtOH (70 мл, предварительно нагретый до приблизительно 50°C). Смесь перемешивали в течение приблизительно 10 мин при приблизительно 50°C, затем нагревание прекращали. Перемешивание при приблизительно 25°C продолжали в течение приблизительно 18 ч. Твердое вещество отфильтровывали и промывали EtOH (2 $\times$ 25 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в

заголовке соединения в виде белого твердого вещества (483 мг, 84%).

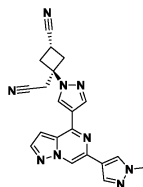
Т пл. 217-220°C.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9.02 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.26-3.16 (m, 2H), 2.88 (m, 2H).

¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆) δ: 145.21, 142.50, 140.09, 137.15, 133.80, 131.39, 129.54, 129.24, 121.94, 121.03, 120.33, 117.69, 114.55, 99.94, 59.62, 39.28, 36.90, 27.42, 14.64.

ЖХ-МС m/z 384,2 [МН]⁺.

Пример 20. (1r,3r)-3-(Цианометил)-3-(4-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил



К раствору (1r,3r)-3-(цианометил)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила (Получение 91, 3,38 г, 10,8 ммоль) и 4-хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразина (Получение 11, 2,20 г, 9,4 ммоль) в 1,4-диоксане (47,1 мл) добавляли 2 М водн. К₃РO₄ (14,1 мл). Азот барботировали через эту смесь в течение приблизительно 5 мин при приблизительно 25°C, затем добавляли XPhos Pd G2 (37,0 мг, 0,047 ммоль). Смесь нагревали при приблизительно 40°C в течение приблизительно 18 ч, затем ее нагревали до приблизительно 80°C для растворения выпавшего в осадок продукта. Водный слой удаляли, одновременно поддерживая температуру при приблизительно 80°C, затем 1,4-диоксановую фазу добавляли к EtOH (471 мл, предварительно нагретый до приблизительно 50°C). Смесь перемешивали в течение приблизительно 10 мин при приблизительно 50°C, затем нагревание прекращали. Перемешивание при приблизительно 25°C продолжали в течение приблизительно 6 ч. Твердое вещество отфильтровывали и промывали EtOH (2 × 25 мл), водой (2 × 50 мл) и EtOH (2 × 25 мл). Осадок сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (3,61 г, 74%).

Указанное в заголовке соединение (500 мг, 1,30 ммоль) нагревали в 1,4-диоксане (6,5 мл) при приблизительно 80°C до полного растворения всего материала. Добавляли 1,2-бис(дифенилфосфино)этан (7,8 мг, 0,019 ммоль) и нагревание продолжали при приблизительно 80°C в течение приблизительно 4 ч, затем 1,4-диоксановую фазу добавляли к EtOH (58,7 мл, предварительно нагретый до приблизительно 50°C). Дополнительные 6,5 мл предварительно нагретого EtOH использовали для ополаскивания реакционного сосуда. Смесь прекращали нагревать. Перемешивание при приблизительно 25°C продолжали в течение приблизительно 18 ч. Твердое вещество отфильтровывали и промывали EtOH (2×5 мл), водой (5 мл), затем EtOH (3×5 мл). Осадок сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (450 мг, 90%).

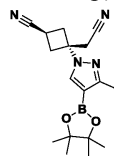
Т.пл. 213-215°C.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9.02 (s, 1H) 8.92 (s, 1H) 8.52 (s, 1H) 8.37 (s, 1H) 8.19 (s, 1H) 8.16 (s, 1H) 7.45 (s, 1H) 3.91 (s, 3H) 3.55-3.65 (m, 1H) 3.52 (s, 2H) 3.22-3.38 (m, 2H) 2.85-3.00 (m, 2H).

¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆) δ: 145.17, 142.46, 140.20, 137.13, 133.78, 131.38, 129.82, 129.51, 122.28, 121.13, 120.33, 117.30, 114.54, 99.91, 61.51, 39.26, 36.26, 29.65, 16.05.

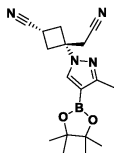
ЖХ-МС m/z 384,1 [МН]⁺.

Получение 60. (1r,3r)-3-(Цианометил)-3-(3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил (транс-изомер)



и

(1s,3s)-3-(Цианометил)-3-(3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил (цис-изомер)



К раствору 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (600 мг, 2,88

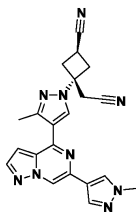
ммоль) и 3-(цианометил)циклобутан-1-карбонитрила (Получение 27, 341 мг, 2,88 ммоль) в MeCN (28,8 мл) добавляли DBU (439 мг, 2,88 ммоль) при приблизительно 20°C. Через приблизительно 18 ч при приблизительно 20°C смесь вливали в EtOAc и 10% водн. K₂HPO₄. EtOAc отделяли и водную фазу дважды экстрагировали дополнительной порцией EtOAc. Объединенные EtOAc экстракты промывали рассолом, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением (1r,3r)-3-(цианометил)-3-(3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила (транс-изомер, 325 мг, 35%):

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.79 (s, 1H), 3.17-3.28 (m, 3H), 3.16 (s, 2H), 2.81-2.89 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.32 (s, 12H); ЖХ-МС m/z 327,2 [MH]⁺;

и (1s,3s)-3-(цианометил)-3-(3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила (цис-изомер, 171 мг, 18%):

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.75 (s, 1H), 3.18-3.28 (m, 1H), 3.08-3.18 (m, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.93-3.02 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.32 (s, 12H); ЖХ-МС m/z 327,2 [MH]⁺.

Пример 21. (1r,3r)-3-(Цианометил)-3-(3-метил-4-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пирозин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил

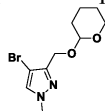


К раствору (1r,3r)-3-(цианометил)-3-(3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила (Получение 60, транс-изомер, 209 мг, 0,64 ммоль) в 1,4-диоксане (4,3 мл) добавляли 4-хлор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пирозин (Получение 11, 150 мг, 0,64 ммоль) и 2 M водн. K₃PO₄ (0,96 мл). Смесь продували азотом в течение приблизительно 5 мин, затем добавляли XPhos Pd G2 (101 мг, 0,13 ммоль). Смесь нагревали при приблизительно 40°C в течение приблизительно 2 ч, затем концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и EtOAc раствор промывали водой. Водную фазу дважды экстрагировали дополнительной порцией EtOAc, затем один раз DCM. Объединенные EtOAc и DCM экстракты сушили (Na₂SO₄) концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением твердого вещества, которое перекристаллизовывали из MeCN с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 47%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9.00 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.55 (quin, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.22-3.30 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 2H), 2.63 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z 398,3 [MH]⁺.

Получение 61. 4-Бром-1-метил-3-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пиразол

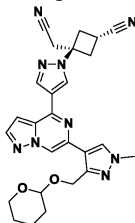


К раствору 4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-метанола (720 мг, 3,77 ммоль) в THF (30 мл) добавляли DHP (951 мг, 11,3 ммоль) и PTSA (14 мг, 0,075 ммоль). Раствор перемешивали при приблизительно 50°C в течение приблизительно 16 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1,0 г, 84%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.37 (s, 1H), 4.81 (t, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.96-4.03 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.56-3.63 (m, 1H), 1.80-1.93 (m, 1H), 1.59-1.78 (m, 3H), 1.48-1.57 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z 190,7 [MH-THP]⁺.

Получение 62. (1s,3s)-3-(Цианометил)-3-(4-(6-(1-метил-3-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пирозин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил



Стадия 1

К раствору 4-бром-1-метил-3-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пиразола (Получение 61, 200 мг, 0,73 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли KOAc (313 мг, 3,19 ммоль) и бис(пинаколато)дифтор (405 мг, 1,59 ммоль). Смесь продували азотом в течение приблизительно 5 мин с последующим добавлением Pd(dppf)Cl₂ (78 мг, 0,11 ммоль). Смесь нагревали при приблизительно 90°C в

течение приблизительно 18 ч.

Смесь концентрировали с получением неочищенного образца 1-метил-3-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола в виде черного масла (234 мг), которое использовали на Стадии 2 ниже без дополнительной очистки.

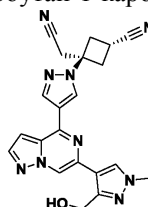
Стадия 2.

Смесь (1r,3r)-3-(4-(6-хлорпиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)циклобутан-1-карбонитрила (Получение 75, 85 мг, 0,25 ммоль), 1-метил-3-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (Стадия 1, 81 мг, 0,25 ммоль) и 2 М водн. K_3PO_4 (1,0 мл) в 1,4-диоксане (3,0 мл) продували аргоном в течение приблизительно 2 мин, затем добавляли XPhos Pd G2 (39 мг, 0,050 ммоль). Реакционную смесь нагревали при приблизительно 45°C в течение приблизительно 45 мин. 1,4-Диоксановую фазу отделяли от водной фазы, которую экстрагировали дополнительно EtOAc (5 мл). Объединенные 1,4-диоксановые и EtOAc экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 40%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 8.92 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07-8.10 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.87-4.91 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.51-3.62 (m, 2H), 3.34-3.44 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.99 (m, 2H), 1.80-1.96 (m, 3H), 1.68-1.80 (m, 3H).

ЖХ-МС m/z 498,3 $[MH]^+$.

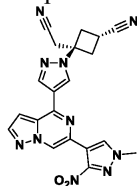
Пример 22. (1r,3r)-3-(Цианометил)-3-(4-(6-(3-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил



PTSA (10 мг, 0,052 ммоль) добавляли к раствору (1s,3s)-3-(цианометил)-3-(4-(6-(1-метил-3-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила (Получение 62, 50 мг, 0,10 ммоль) в MeOH (10 мл). Реакционную смесь выдерживали при приблизительно 20°C в течение приблизительно 18 ч. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 48%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ : 9.00 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 5.41 (br. s., 1H), 4.66 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.54-3.62 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.28-3.34 (m, 2H), 2.90-2.98 (m, 2H). ЖХ-МС m/z 414,4 $[MH]^+$.

Получение 63. (1r,3r)-3-(Цианометил)-3-(4-(6-(1-метил-3-нитро-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил



Стадия 1

К раствору 4-бром-1-метил-3-нитро-1Н-пиразола (200 мг, 0,97 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли KOAc (285 мг, 2,90 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (368 мг, 1,45 ммоль). Смесь продували азотом в течение приблизительно 5 мин, затем добавляли Pd(dppf) Cl_2 (70,8 мг, 0,097 ммоль). Смесь нагревали при приблизительно 90°C в течение приблизительно 18 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного 1-метил-3-нитро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола в виде черного масла, которое использовали без дополнительной очистки на стадии 2.

Стадия 2.

Смесь (1r,3r)-3-(4-(6-хлорпиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)циклобутан-1-карбонитрила (Получение 75, 130 мг, 0,38 ммоль), 1-метил-3-нитро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (стадия 1, 97 мг, 0,38 ммоль) и 2 М водн. K_3PO_4 (2,0 мл) в 1,4-диоксане (6,0 мл) продували аргоном в течение приблизительно 2 мин, затем добавляли XPhos Pd G2 (60,6 мг, 0,077 ммоль). Смесь нагревали при приблизительно 45°C в течение приблизительно 45 мин. 1,4-Диоксановую фазу отделяли от водной фазы, которую экстрагировали дополнительно EtOAc (10 мл). Объединенные 1,4-диоксановые и EtOAc экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали.

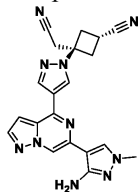
Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 72%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ : 9.10 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.56

(br. s., 1H), 4.05 (s, 3H), 3.54-3.60 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.18-3.29 (m, 2H), 2.88-2.98 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z 429,4 $[\text{MH}]^+$.

Пример 23. (1*r*,3*r*)-3-(4-(6-(3-Амино-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)циклобутан-1-карбонитрил

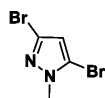


К раствору (1*r*,3*r*)-3-(цианометил)-3-(4-(6-(1-метил-3-нитро-1*H*-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиразин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила (Получение 63, 120 мг, 0,28 ммоль) в EtOH (3 мл) и воде (0,5 мл) добавляли NH_4Cl (90 мг, 1,68 ммоль) и порошок железа (50 мг, 0,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при приблизительно 60°C в течение приблизительно 18 ч, по истечении которых добавляли дополнительные порции порошка железа и NH_4Cl . Смесь нагревали при приблизительно 100°C в течение приблизительно 3 ч. Смесь концентрировали и добавляли горячий EtOH (20 мл). Нерастворенные твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (10 мг, 9%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8.74 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.47-3.55 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.34-3.41 (m, 2H), 2.98 (dd, 2H).

ЖХ-МС m/z 399,4 $[\text{MH}]^+$.

Получение 64. 3,5-Дибром-1-метил-1*H*-пиразол

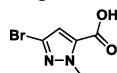


Раствор 3,5-дибромпиразола (6,5 г, 28,7 ммоль) в THF (30 мл) добавляли по каплям к охлажденной на льду суспензии NaH (2,88 г, 60% в минеральном масле, 71,9 ммоль) в THF (45 мл). Смесь перемешивали при приблизительно 0°C в течение приблизительно 1 ч. Добавляли йодметан (5,37 мл, 86,3 ммоль) и смесь перемешивали при приблизительно 0°C в течение приблизительно 3 ч, затем перемешивание продолжали при приблизительно 15°C в течение приблизительно 2 ч. Смесь вливали в насыщенный водн. NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл). EtOAc экстракт промывали рассолом (20 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (5,5 г, 79%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6.31 (s, 1H), 3.87 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z 240,6 $[\text{MH}]^+$ (^{79}Br , ^{81}Br изотоп).

Получение 65. 3-Бром-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоновая кислота

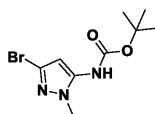


Раствор 3,5-дибром-1-метил-1*H*-пиразола (Получение 64, 3,0 г, 12,5 ммоль) в THF (30 мл) обрабатывали по каплям $n\text{-BuLi}$ (2,5 M, 6,25 мл, 15,6 ммоль) при приблизительно -70°C. Через приблизительно 30 мин при этой температуре добавляли по каплям раствор CO_2 в THF (30 мл), одновременно поддерживая внутреннюю температуру ниже чем приблизительно -65°C. Смесь перемешивали при этой температуре в течение приблизительно 1 ч. Реакционную смесь затем вливали в 1 M водн. HCl (50 мл) и смесь частично концентрировали для удаления большей части THF. Водный слой экстрагировали DCM (50 мл). DCM экстракт сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (2,1 г, 81%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13.70 (br s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.04 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z 206,9 $[\text{MH}]^+$ (^{81}Br изотоп).

Получение 66. трет-Бутил-(3-бром-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)карбамат



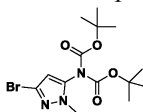
Дифенилфосфорилазид (18,8 г, 68,5 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-2-метил-2*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты (Получение 65, 7,02 г, 34,2 ммоль) и DIPEA (11,9 мл, 68,5 ммоль) в трет-бутаноле (114 мл). Смесь перемешивали при приблизительно 45°C в течение приблизительно 30 мин, затем кипятили с обратным холодильником в течение приблизительно 5 ч. Охлажденную смесь разбавляли EtOAc (60 мл) и промывали насыщенным водн. NaHCO_3 (2 $\times$ 30 мл) и рассолом (20 мл). EtOAc экстракт концен-

трировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (4,80 г, 51%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 6.28 (br s, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

ЖХ-МС m/z 221,7 $[\text{MH}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ (^{81}Br изотоп).

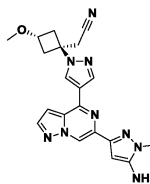
Получение 67. 3-Бром-1-метил-5-(diBoc)амино-1H-пиразол



Ди-трет-бутилдикарбонат (1,58 г, 7,24 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-(3-бром-1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамата (Получение 66, 2,0 г, 7,24 ммоль), TEA (4,04 мл, 29,0 ммоль) и DMAP (177 мг, 1,45 ммоль) в DCM (40 мл). Смесь перемешивали при приблизительно 20°C в течение приблизительно 18 ч. Добавляли воду (25 мл) и смесь экстрагировали DCM (2 $\times$ 30 мл). Объединенные DCM экстракты концентрировали и остаток очищали хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (1,85 г, 67%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6.06-6.20 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.44 (s, 18H). ЖХ-МС m/z 378,2 $[\text{MH}]^+$ (^{81}Br изотоп).

Пример 24. 2-((1r,3s)-1-(4-(6-(5-Амино-1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрил



Стадия 1.

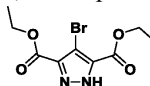
Смесь 3-бром-1-метил-5-(diBoc)-амино-1H-пиразола (Получение 67, 1200 мг, 3,19 ммоль), KOAc (988 мг, 9,57 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (1210 мг, 4,78 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) продували аргоном в течение приблизительно 5 мин, затем добавляли XPhos Pd G2 (502 мг, 0,64 ммоль). Реакционную смесь нагревали при приблизительно 65°C в течение приблизительно 3,5 ч, затем добавляли 2-((1s,3r)-1-(4-(6-хлорпиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрил (Получение 100, 1090 мг, 3,19 ммоль), 2 М водн. K_3PO_4 (4,78 мл) и XPhos Pd G2 (502 мг, 0,64 ммоль). Смесь снова продували аргоном, затем нагревали при приблизительно 80°C в течение приблизительно 1 ч. Добавляли EtOAc и фазы разделяли. Водную фазу дважды экстрагировали дополнительным EtOAc и объединенные EtOAc экстракты концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением смеси моно- и di-BOC промежуточных соединений (710 мг, 36%), которые использовали на Стадии 2.

Стадия 2.

TFA (6 мл, 80 ммоль) добавляли к раствору моно- и di-BOC промежуточных соединений со стадии 1 (710 мг, 1,18 ммоль) в DCM (6 мл) при приблизительно 20°C. Через приблизительно 1 ч смесь концентрировали. Добавляли DCM, затем достаточно насыщенный водн. NaHCO_3 , для того чтобы сделать pH раствора щелочным. Фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали дополнительной порцией DCM. Объединенные DCM экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Эквивалентную реакционную смесь с использованием соединения со Стадии 1 (220 мг, 0,36 ммоль) и TFA (2 мл, 30 ммоль) в DCM (2 мл) объединяли с материалом из описанной выше реакции и объединенные образцы очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачной смолы (470 мг, 99%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 8.81 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 5.33 (br. s, 2H), 3.94-4.02 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.14-3.20 (m, 2H), 2.39-2.45 (m, 2H). ЖХ-МС m/z 404,5 $[\text{MH}]^+$.

Получение 68. Диэтил-4-бром-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилат



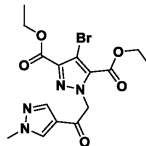
Смесь диэтилового эфира 1H-пиразол-3,5-дикарбоновой кислоты (4,0 г, 18,85 ммоль) и N-бромсукцинимид (4,03 г, 22,6 ммоль) в смеси конц. азотной кислоты и ледяной уксусной кислоты (12,0 мл, 5:95 об./об.) нагревали посредством микроволнового излучения при приблизительно 120°C в течение приблизительно 20 мин. Общее количество 13,0 г (61,26 ммоль) исходного диэтилового эфира 1H-пиразол-3,5-дикарбоновой кислоты было подвергнуто обработке данным способом в параллельных партиях. Полученные коричневые неочищенные реакционные смеси объединяли, вливали в воду (260 мл) и обрабатывали достаточным количеством NaHCO_3 , для того чтобы сделать pH раствора щелочным. Смесь

экстрагировали EtOAc (3 × 300 мл). Объединенные EtOAc экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (17,0 г, 95%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8.79 (br. s., 1H), 4.44 (q, 4H), 1.42 (t, 6H).

ЖХ-МС m/z 290,7 [MH]⁺ (⁷⁹Br изотоп).

Получение 69. Диэтил-4-бром-1-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксоэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилат

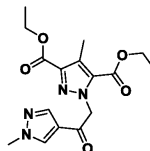


Раствор диэтилового эфира 4-бром-1H-пиразол-3,5-дикарбоновой кислоты (Получение 68, 9,66 г, 33,18 ммоль) и 2-бром-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этанона (Получение 6, 6,0 г, 29,55 ммоль) в MeCN (140 мл) обрабатывали K₂CO₃ (5,31 г, 38,40 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при приблизительно 25°C в течение приблизительно 16 ч. Добавляли воду (100 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные EtOAc экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (10,0 г, 82%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.95 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.43 (q, 2H), 4.36 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.45 (t, 3H), 1.35 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z 436,8 [MNa]⁺ (⁸¹Br изотоп).

Получение 70. Диэтил-4-метил-1-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксоэтил)-1H-пиразол-3,5-дикарбоксилат

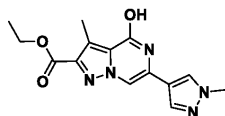


Смесь K₂CO₃ (11,0 г, 79,9 ммоль) и диэтилового эфира 4-бром-1H-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксо-этил]-1H-пиразол-3,5-дикарбоновой кислоты (Получение 69, 11,0 г, 26,62 ммоль) в DMF (133,0 мл) продували азотом при приблизительно 25°C, затем добавляли Pd(dppf)Cl₂ (1950 мг, 2,66 ммоль) и триметилбороксин (10,0 г, 79,9 ммоль) и раствор нагревали при приблизительно 110°C в течение приблизительно 5 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и полученную смесь промывали рассолом (2 × 100 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (5,45 г, 50%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.92 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.41 (q, 2H), 4.28 (q, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.39 (t, 3H), 1.31 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z 348,9 [MH]⁺.

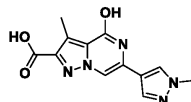
Получение 71. Этил-4-гидрокси-3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-2-карбоксилат



Диэтиловый эфир 4-метил-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксоэтил]-1H-пиразол-3,5-дикарбоновой кислоты (Получение 70, 5,35 г, 15,36 ммоль) смешивали с безводным EtOH (15 мл) и концентрировали. Полученное твердое вещество растворяли в EtOH (40 мл) и добавляли NH₄OAc (3,55 г, 46,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали при приблизительно 130°C в автоклаве в течение приблизительно 8 ч. После охлаждения смесь фильтровали и осадок сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (3,40 г, 73%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11.45 (br. s., 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.24-1.40 (m, 3H). ЖХ-МС m/z 301,8 [MH]⁺.

Получение 72. 4-Гидрокси-3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-2-карбоновая кислота



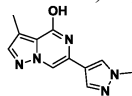
Моногидрат гидроксида лития (1,42 г, 33,9 ммоль) добавляли к суспензии этилового эфира 4-гидрокси-3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-2-карбоновой кислоты (Получе-

ние 71, 3,40 г, 11,3 ммоль) в THF (50 мл), MeOH (50 мл) и воде (25 мл). Смесь перемешивали при приблизительно 60°C в течение приблизительно 4 ч. Охлажденную смесь концентрировали и добавляли воду (50 мл). Значение pH смеси доводили до приблизительно pH 2 путем добавления 12 М водн. HCl. Полученный осадок отфильтровывали и промывали водой (50 мл), затем сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 12.90-13.20 (br. s, 1H), 11.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z 301,8 $[\text{MH}]^+$, 323,8 $[\text{MNa}]^+$.

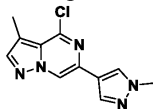
Получение 73. 3-Метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ол



4-Гидрокси-3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-2-карбоновую кислоту (Получение 72, 2,58 г, 9,44 ммоль) добавляли порциями к предварительно нагретому сульфолану (18,9 мл) при приблизительно 280°C. По окончании добавления смесь перемешивали в течение еще 1 ч при приблизительно 280°C. Охлажденную смесь очищали непосредственно путем хроматографии на силикагеле (с элюированием смесью петролейный эфир:EtOAc (от 100:0 до 50:50), затем DCM:MeOH (91:9)) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,50 г, 69%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 11.20 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

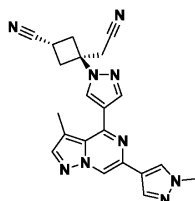
Получение 74. 4-Хлор-3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин



К суспензии 3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ола (Получение 73, 1,40 г, 6,11 ммоль) в MeCN (60,0 мл) добавляли POCl_3 (4,68 г, 30,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали при приблизительно 80°C в течение приблизительно 16 ч. После охлаждения смесь вливали в воду (200 мл) при приблизительно 25°C. Значение pH смеси доводили до приблизительно pH 9 путем добавления насыщенного водн. NaHCO_3 (200 мл), затем экстрагировали EtOAc (5×100 мл). Объединенные EtOAc экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии, затем дополнительно очищали посредством ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (163 мг, 11%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8.37 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.57 (s, 3H). ЖХ-МС m/z 247,7 $[\text{MH}]^+$ (^{35}Cl изотоп).

Пример 25. (1r,3r)-3-(Цианометил)-3-(4-(3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил

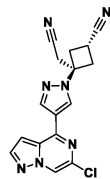


К раствору 4-хлор-3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразина (Получение 74, 98 мг, 0,40 ммоль) и (1r,3r)-3-(цианометил)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила (Получение 91, 247 мг, 0,79 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) добавляли 2 М водн. K_3PO_4 (0,59 мл) при приблизительно 25°C и смесь продували азотом в течение приблизительно 2 мин, затем добавляли XPhos Pd G2 (62,3 мг, 0,079 ммоль). Смесь продували азотом в течение приблизительно 3 мин, затем нагревали при приблизительно 80°C в течение приблизительно 16 ч. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии, затем дополнительно очищали посредством ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (56 мг, 36%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ : 8.98 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.52-3.57 (m, 3H), 3.19-3.26 (m, 2H), 2.91-2.97 (m, 2H), 3.06 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z 398,0 $[\text{MH}]^+$.

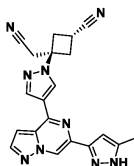
Получение 75. (1*r*,3*r*)-3-(4-(6-Хлорпиразоло[1,5-*a*]пиазин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)циклобутан-1-карбонитрил



Смесь 4,6-дихлорпиразоло[1,5-*a*]пиазина (Получение 4, 350 мг, 1,86 ммоль), (1*r*,3*r*)-3-(цианометил)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила (Получение 91, транс-изомер, 581 мг, 1,86 ммоль) и 2 М водн. K_3PO_4 (2,79 мл) в 1,4-диоксане (10 мл) продували аргоном в течение приблизительно 5 мин, затем добавляли бис(три-*tert*-бутилфосфин)палладий(0) (48,0 мг, 0,093 ммоль). Смесь выдерживали при приблизительно 25°C в течение приблизительно 2 ч, затем фильтровали. Осадок промывали Et_2O и сушили. Фильтрат концентрировали, растирали с Et_2O , фильтровали, промывали Et_2O и сушили. Два осадка объединяли с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (605 мг, 96%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ : 9.05 (d, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 3.55-3.62 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.24-3.32 (m, 2H), 2.89-3.00 (m, 2H). ЖХ-МС m/z 338,2 $[MH]^+$.

Пример 26. (1*r*,3*r*)-3-(Цианометил)-3-(4-(6-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиазин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил



Стадия 1.

Смесь (1*r*,3*r*)-3-(4-(6-хлорпиразоло[1,5-*a*]пиазин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)циклобутан-1-карбонитрила (Получение 75, 85 мг, 0,25 ммоль), 3-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола (Получение 93, 73 мг, 0,25 ммоль) и 2 М водн. K_3PO_4 (1,0 мл) в 1,4-диоксане (3,0 мл) продували аргоном в течение приблизительно 2 мин, затем добавляли XPhos Pd G2 (39,6 мг, 0,050 ммоль). Смесь нагревали при приблизительно 45°C в течение приблизительно 45 мин, затем охлаждали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением (1*r*,3*r*)-3-(цианометил)-3-(4-(6-(5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиазин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила (26 мг, 22%), который использовали непосредственно на Стадии 2.

ЖХ-МС m/z 384,3 $[MH-TMP]^+$.

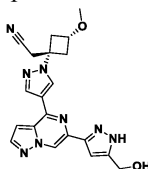
Стадия 2.

TFA (1 мл) добавляли к раствору (1*r*,3*r*)-3-(цианометил)-3-(4-(6-(5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-*a*] пиазин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила (26 мг, 0,055 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь нагревали до приблизительно 50°C в течение приблизительно 1 ч. Смесь концентрировали и остаток концентрировали два раза с толуолом (5 мл каждый раз). Остаток затем очищали посредством хроматографии с получением твердого вещества, которое дополнительно растирали с эфиром с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 38%).

1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ : 8.87 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.46 (dd, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.32-3.41 (m, 2H), 2.98 (dd, 2H), 2.37 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z 384,4 $[MH]^+$.

Пример 27. 2-((1*s*,3*r*)-1-(4-(6-(5-(Гидроксиметил)-1*H*-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиазин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрил



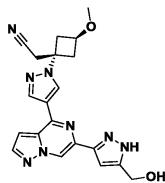
Раствор 2-((1*s*,3*r*)-1-(4-(6-хлорпиразоло[1,5-*a*]пиазин-4-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрила (Получение 82, 100 мг, 0,29 ммоль) и (3-(трибутилстанил)-1*H*-пиразол-5-ил)метанола (Получение 32, 113 мг, 0,29 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) продували аргоном в течение 5 мин с последующим добавлением XPhos Pd G2 (45,9 мг, 0,058 ммоль). Смесь нагревали при приблизительно 80°C в течение приблизительно 18 ч. Полученный осадок отфильтровывали, промывали 1,4-диоксаном и Et_2O и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (62 мг, 53%).

1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ : 8.86 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.85 (s,

1H), 4.65 (d, 2H), 4.05 (quin, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.90-2.99 (m, 2H), 2.67-2.76 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z 405,3 [MH]⁺.

Пример 28. 2-((1r,3s)-1-(4-(6-(5-(Гидроксиметил)-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрил

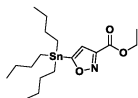


Раствор 2-((1r,3s)-1-(4-(6-хлорпиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрила (Получение 39; 1000 мг, 2,92 ммоль) и (3-(трибутилстаннил)-1H-пиразол-5-ил)метанола (Получение 32, 1130 мг, 2,92 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) продували аргоном в течение 5 мин с последующим добавлением XPhos Pd G2 (45,9 мг, 0,058 ммоль). Смесь нагревали при приблизительно 80°C в течение приблизительно 18 ч. Осадок отфильтровывали и затем очищали посредством хроматографии с получением не совсем белого твердого вещества. Это твердое вещество кипятили в достаточном кипящем EtOH до его полного растворения и затем перемешивали в течение приблизительно 18 ч при приблизительно 20°C. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде кристаллического твердого вещества (507 мг, 43%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ: 11.48 (br. s.), 8.89 (s), 8.65 (s), 8.46 (s), 8.15 (d), 7.23 (s), 6.87 (s), 4.67 (d), 4.08 (quin), 3.31 (s), 3.30 (s), 3.15-3.25 (m), 2.53 (dd).

ЖХ-МС m/z 405,3 [MH]⁺.

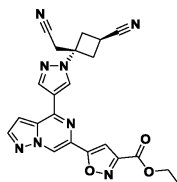
Получение 76. Этил-5-(трибутилстаннил)изоксазол-3-карбоксилат



TEA (0,69 мл, 4,95 ммоль) добавляли по каплям к охлажденному на льду раствору этил-2-хлор-2-(гидроксимино)ацетата (500 мг, 3,30 ммоль) и этинилтрибутилстаннана (1040 мг, 3,30 ммоль) в Et₂O (10 мл). Реакционную смесь нагревали до приблизительно 20°C и выдерживали в течение приблизительно 18 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (810 мг, 57%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 6.80 (s, 1H), 6.77-6.84 (m, 1H), 4.45 (q, 2H), 1.51-1.63 (m, 6H), 1.43 (t, 3H), 1.34 (dq, 6H), 1.15-1.26 (m, 6H), 0.90 (t, 9H). ЖХ-МС m/z 454,2 [MNa]⁺ (¹²⁰Sn изотоп).

Получение 77. Этил-5-(4-(1-((1r,3r)-3-циано-1-(цианометил)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-6-ил)изоксазол-3-карбоксилат

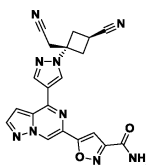


Раствор (1r,3r)-3-(4-(6-хлорпиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)циклобутан-1-карбонитрила (Получение 75, 110 мг, 0,33 ммоль) и этил-5-(трибутилстаннил)изоксазол-3-карбоксилата (Получение 76, 140 мг, 0,33 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) продували аргоном в течение приблизительно 5 мин с последующим добавлением XPhos Pd G2 (51,2 мг, 0,065 ммоль). Смесь нагревали при приблизительно 100°C в течение приблизительно 5 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (66 мг, 45%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9.44 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.44 (q, 2H), 3.54-3.63 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.26-3.36 (m, 2H), 2.90-2.98 (m, 2H), 1.37 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z 443,3 [MH]⁺.

Пример 29. 5-(4-(1-((1r,3r)-3-Циано-1-(цианометил)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-6-ил)изоксазол-3-карбоксамид

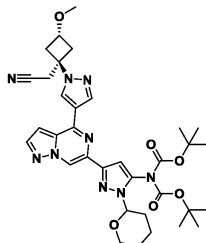


Раствор этил-5-(4-(1-((1r,3r)-3-циано-1-(цианометил)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-6-ил)изоксазол-3-карбоксилата (Получение 77, 54 мг, 0,12 ммоль) в метаноле (3 мл) обрабаты-

вали 7 М раствором газообразного аммиака в метаноле (2 мл, 14 ммоль). Реакционный сосуд плотно закрывали и смесь нагревали при приблизительно 95°C в течение приблизительно 18 ч. После охлаждения осадок отфильтровывали, промывали EtOAc, затем Et₂O и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (45 мг, 89%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9.36 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.21 (br. s, 1H), 7.91 (br. s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.55-3.62 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.26-3.35 (m, 2H), 2.90-2.98 (m, 2H). ЖХ-МС m/z 414,3 [MH]⁺.

Получение 78. 2-((1r,3s)-1-(4-(6-(5-(diBoc)амино-1H-пиразол-2-ил)пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрил

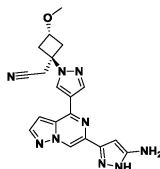


Смесь 3-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(diBoc)амино-1H-пиразола (Получение 43, 233 мг, 0,52 ммоль), KOAc (162 мг, 1,57 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (199 мг, 0,8 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) продували аргоном в течение приблизительно 5 мин, затем добавляли XPhos Pd G2 (82,1 мг, 0,10 ммоль). Смесь нагревали при приблизительно 65°C в течение приблизительно 3,5 ч. После охлаждения до приблизительно 20°C добавляли 2-((1r,3s)-1-(4-(6-хлорпиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрил (Получение 39, 125 мг, 0,36 ммоль), 2 М водн. K₃PO₄ (0,783 мл) и XPhos Pd G2 (82,1 мг, 0,10 ммоль). Смесь снова продували аргоном, затем нагревали при приблизительно 80°C в течение приблизительно 1 ч. После охлаждения смесь разбавляли EtOAc и фазы разделяли. Водную фазу дважды экстрагировали EtOAc и объединенные EtOAc экстракты концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (220 мг, 62%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9.08 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.26 (dd, 1H), 4.03-4.11 (m, 2H), 3.64 (t, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 3.11-3.19 (m, 2H), 2.55-2.63 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.93 (dd, 1H), 1.59-1.84 (m, 4H), 1.45 (s, 18H).

ЖХ-МС m/z 674,5 [MH]⁺.

Пример 30. 2-((1r,3s)-1-(4-(6-(3-Амино-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрил



TFA (3 мл) добавляли к раствору 2-((1r,3s)-1-(4-(6-(5-diBoc)амино-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрила (Получение 78, 220 мг, 0,33 ммоль) в DCM (2 мл) при приблизительно 20°C. Через приблизительно 1 ч при этой температуре смесь концентрировали и остаток растворяли в DCM и насыщенном водн. NaHCO₃, обеспечивая чтобы значение pH было щелочным. DCM раствор разделяли и водную фазу дважды экстрагировали DCM. Объединенные DCM экстракты сушили (Na₂SO₄), концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии, затем ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (17 мг, 13%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8.89 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.17-8.18 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.09-4.12 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.22-3.27 (m, 2H), 2.56-2.60 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z 390,3 [MH]⁺.

Получение 79. (4-Бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанол

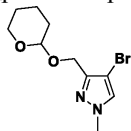


Борогидрид натрия (3,4 г, 90 ммоль) добавляли к раствору этил-4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата (4,2 г, 18 ммоль) в безводном EtOH (150 мл) при приблизительно 5°C. Смесь затем нагревали при приблизительно 50°C в течение приблизительно 16 ч, затем добавляли EtOAc (100 мл) и воду (100 мл). EtOAc слой отделяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,05 г, 31%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 7.84 (s, 1H), 5.01 (td, 1H), 4.33 (d, 2H), 3.77 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z 192,7 $[\text{MH}]^+$ (^{81}Br изотоп).

Получение 80. 4-Бром-1-метил-3-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пиразол

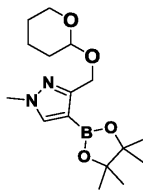


К раствору (4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанола (Получение 79, 1,00 мг, 5,23 ммоль) в THF (30 мл) добавляли DHP (1,32 г, 15,7 ммоль) и PTSA (19,9 мг, 0,10 ммоль). Раствор нагревали при приблизительно 50°C в течение приблизительно 16 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1,02 г, 71%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.36 (s, 1H), 4.80 (t, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.95-4.03 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.53-3.64 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 1H), 1.60-1.77 (m, 3H), 1.45-1.60 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z 174,6 $[\text{MH-THP}]^+$.

Получение 81. 1-Метил-3-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол

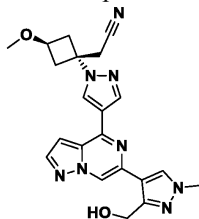


К раствору 4-бром-1-метил-3-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пиразола (Получение 80, 330 мг, 1,20 ммоль) в DMF (12 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (457 мг, 1,8 ммоль) и KOAc (353 мг, 3,6 ммоль). Смесь продували азотом в течение приблизительно 2 мин, затем добавляли Pd(dppf) Cl_2 (87,8 мг, 0,12 ммоль). Смесь нагревали при приблизительно 90°C в течение приблизительно 16 ч. Охлажденную смесь фильтровали через набивку Celite® и фильтр промывали метанолом (15 мл). Фильтрат концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде темной смолы (1,17 г), которую использовали в примере 31 на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.61 (s, 1H), 4.75-4.77 (m, 1H), 4.50-4.57 (m, 2H), 4.03-4.10 (m, 1H), 3.91-3.98 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.81-1.90 (m, 1H), 1.61-1.76 (m, 3H), 1.49-1.56 (m, 2H), 1.30 (s, 12H).

ЖХ-МС m/z 239,1 $[\text{MH-THP}]^+$.

Пример 31. 2-((1r,3s)-1-(4-(6-(3-(Гидроксиметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрил



Стадия 1.

Смесь 2-((1r,3s)-1-(4-(6-хлорпиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрила (Получение 39, 80 мг, 0,23 ммоль), 1-метил-3-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (Получение 81, 376 мг, 1,17 ммоль) и 2 М водн. K_3PO_4 (0,35 мл) в 1,4-диоксане (2,5 мл) обрабатывали XPhos Pd G2 (18,4 мг, 0,023 ммоль) и смесь продували азотом. Смесь нагревали при приблизительно 60°C в течение приблизительно 20 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой смолы. Этот образец объединяли с продуктом из эквивалентной реакции, осуществленной с использованием 2-((1r,3s)-1-(4-(6-хлорпиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрила (Получение 39, 120 мг, 0,35 ммоль), 1-метил-3-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (Получение 81, 564 мг, 1,75 ммоль), 2 М водн. K_3PO_4 (0,525 мл) и XPhos Pd G2 (13,8 мг, 0,023 ммоль) в 1,4-диоксане (3,5 мл) с получением 2-((1r,3s)-3-метокси-1-(4-(6-(1-метил-3-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутил)ацетонитрила с общим выходом 150 мг (51%), который использовали на стадии 2 без дополнительной очистки.

Стадия 2.

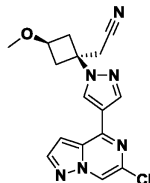
TFA (1 мл) добавляли к охлажденному на льду раствору 2-((1r,3s)-3-метокси-1-(4-(6-(1-метил-3-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутил)ацетонитрила (Стадия 1, 150 мг, 0,30 ммоль) в DCM (3 мл). Смесь перемешивали при

охлаждении на льду в течение приблизительно 2 ч, затем концентрировали. Остаток очищали посредством ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (53 мг, 38%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8.87 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.05-4.14 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.18-3.27 (m, 2H), 2.53-2.62 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z 419,1 $[\text{MH}]^+$.

Получение 82. 2-((1s,3r)-1-(4-(6-Хлорпиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрил



Стадия 1.

К раствору 2-((1s,3r)-1-(4-бром-1Н-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрила (Получение 37, цис-изомер, 400 мг, 1,48 ммоль) в толуоле (9 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (564 мг, 2,22 ммоль) и KOAc (436 мг, 4,44 ммоль). Смесь продували азотом в течение приблизительно 3 мин, затем добавляли Pd(dppf)Cl_2 (108 мг, 0,15 ммоль). Смесь снова продували азотом в течение приблизительно 3 мин, затем нагревали при приблизительно 110°C в течение приблизительно 16 ч. Охлажденную смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением неочищенного 2-((1s,3r)-3-метокси-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутил)ацетонитрила в виде светло-желтого масла (500 мг), которое использовали на стадии 2.

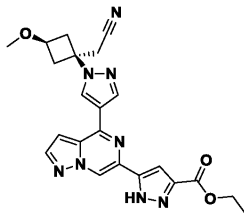
Стадия 2.

Раствор 2-((1s,3r)-3-метокси-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутил)ацетонитрила (стадия 1, 470 мг, 1,48 ммоль) и 4,6-дихлорпиразоло[1,5-а]пиразина (Получение 4, 279 мг, 1,48 ммоль) и 2 М водн. K_2CO_3 (2,22 мл) в 1,4-диоксане (10 мл) продували азотом в течение приблизительно 2 мин, затем добавляли Pd(dppf)Cl_2 (108 мг, 0,15 ммоль). Смесь снова продували азотом в течение приблизительно 3 мин, затем нагревали при приблизительно 90°C в течение приблизительно 16 ч. Охлажденную смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (130 мг, 26%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8.40 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.05 (quin, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.75 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z 343,2 $[\text{MH}]^+$ (^{35}Cl изотоп).

Получение 83. Этил-5-(4-(1-((1s,3r)-1-(цианометил)-3-метоксициклобутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксилат

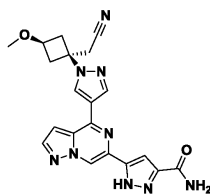


Раствор 2-((1s,3r)-1-(4-(6-хлорпиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрила (Получение 82, 120 мг, 0,35 ммоль) и этил-5-(трибутилстаннил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата (Получение 31, 150 мг, 0,35 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) обрабатывали XPhos Pd G2 (13,8 мг, 0,017 ммоль) и смесь продували азотом в течение приблизительно 2 мин. Смесь нагревали при приблизительно 110°C в течение приблизительно 2 ч. Охлажденную смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (180 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 9.05 (br. s., 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.44-4.50 (m, 2H), 4.08 (t, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 3.00-3.08 (m, 2H), 2.75-2.83 (m, 2H), 1.46 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z 447,1 $[\text{MH}]^+$.

Пример 32. 5-(4-(1-((1s,3r)-1-(Цианометил)-3-метоксициклобутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксамида

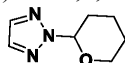


Раствор этил-5-(4-(1-((1S, 3R)-1-(цианометил)-3-метоксициклобутил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-6-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (Получение 83, 100 мг, 0,22 ммоль) в MeOH (2 мл) обрабатывали 4 М раствором газообразного аммиака в метаноле (1 мл). Реакционный сосуд плотно закрывали и смесь нагревали при приблизительно 60°C в течение приблизительно 16 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, 25%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 13.79 (br. s., 1H), 9.31 (br. s., 1H), 9.00 (br. s., 1H), 8.67 (br. s., 1H), 8.28 (d, 1H), 7.56 (br. s., 2H), 7.39 (br. s., 1H), 7.25-7.35 (m, 1H), 4.08 (quin, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.79-2.90 (m, 2H), 2.63-2.73 (m, 3H).

ЖХ-МС m/z 440,1 $[\text{MNa}]^+$.

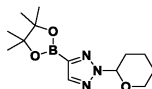
Получение 84. 2-(Тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-1,2,3-триазол



К смеси 1H-1,2,3-триазола (15 г, 220 ммоль) в DCM (724 мл) добавляли DHP (21,9 г, 261 ммоль) и PTSA (0,374 г, 2,17 ммоль). Смесь выдерживали при приблизительно 25°C в течение приблизительно 18 ч, затем добавляли NaOH (96 мг, 2,39 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 25°C в течение приблизительно 1 ч, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (18 г, 54%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.68 (s, 2H), 5.74 (dd, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 3.69-3.81 (m, 1H), 2.36-2.51 (m, 1H), 2.02-2.20 (m, 2H), 1.61-1.81 (m, 3H).

Получение 85. 2-(Тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-1,2,3-триазол

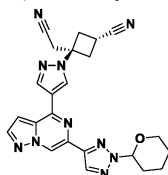


К раствору 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (24 г, 129 ммоль) в пентане (200 мл) добавляли 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин (0,315 г, 1,18 ммоль) и димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (234 мг, 0,35 ммоль). Раствор быстро приобретал красную окраску, и наблюдалось выделение газа. Через приблизительно 15 мин добавляли 2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-1,2,3-триазол (Получение 84, 18 г, 117 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 25°C в течение приблизительно 6 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (26 г, 79%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.99 (s, 1H), 5.81 (dd, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 2.41-2.55 (m, 1H), 2.02-2.16 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 3H), 1.37 (s, 12H).

ЖХ-МС m/z 113,9 $[\text{MH}-\text{C}_2\text{H}_2\text{N}]^+$.

Получение 86. (1г,3г)-3-(4-(6-(2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил

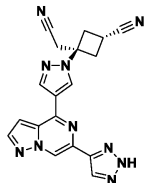


Смесь (1г,3г)-3-(4-(6-хлорпиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)циклобутан-1-карбонитрила (Получение 75, 300 мг, 0,89 ммоль), 2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-1,2,3-триазола (Получение 85, 248 мг, 0,89 ммоль) и 2 М водн. K_3PO_4 (1 мл) в 1,4-диоксане (4 мл) продували аргоном в течение приблизительно 5 мин, затем добавляли XPhos Pd G2 (140 мг, 0,18 ммоль). Смесь нагревали при приблизительно 50°C в течение приблизительно 1 ч, затем охлаждали и разбавляли EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали DCM. Объединенные EtOAc и DCM экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачной смолы (384 мг, 95%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 9.02 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.81 (dd, 1H), 4.06-4.12 (m, 1H), 3.77-3.87 (m, 1H), 3.35-3.47 (m, 3H), 3.30 (s, 2H), 2.95-3.04 (m, 2H), 2.45-2.59 (m, 1H), 2.12-2.24 (m, 2H), 1.69-1.87 (m, 3H).

ЖХ-МС m/z 455,3 $[MH]^+$.

Получение 87. (1*r*,3*r*)-3-(4-(6-(2*H*-1,2,3-Триазол-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиазин-4-ил)-1*H*-пиазол-1-ил)-3-(цианометил)циклобутан-1-карбонитрил



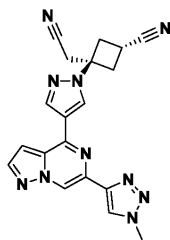
Суспензию (1*r*,3*r*)-3-(цианометил)-3-(4-(6-(2-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиазин-4-ил)-1*H*-пиазол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила (Получение 86, 384 мг, 0,84 ммоль) в MeOH (5 мл) обрабатывали PTSA (16,1 мг, 0,084 ммоль). Смесь нагревали при приблизительно 60°C в течение приблизительно 3,5 ч.

Твердые вещества растворялись с образованием гомогенного раствора, после чего в осадок выпало белое твердое вещество. Нагревание продолжали в течение приблизительно еще 1 ч. Смесь охлаждали до приблизительно 0°C в течение приблизительно 30 мин и фильтровали. Осадок промывали MeOH и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (204 мг, 65%).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 9.05 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.72 (br. s., 1H), 8.57 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.55-3.62 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.22-3.30 (m, 2H), 2.89-3.00 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z 371,3 $[MH]^+$.

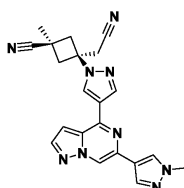
Пример 33. (1*r*,3*r*)-3-(Цианометил)-3-(4-(6-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиазин-4-ил)-1*H*-пиазол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил



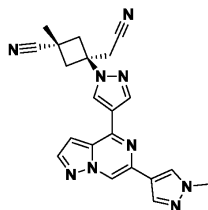
К смеси (1*r*,3*r*)-3-(4-(6-(2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиазин-4-ил)-1*H*-пиазол-1-ил)-3-(цианометил)циклобутан-1-карбонитрила (Получение 87, 100 мг, 0,27 ммоль) и K_2CO_3 (75 мг, 0,54 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли йодметан (0,034 мл, 0,540 ммоль). Смесь перемешивали в течение приблизительно 2 ч при приблизительно 25°C. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали DCM. Фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии, затем ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (40 мг, 39%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 9.19 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.35-3.46 (m, 3H), 3.30 (s, 2H), 2.99 (d, 2H). ЖХ-МС m/z 385,4 $[MH]^+$.

Пример 34. (1*s*,3*s*)-3-(Цианометил)-1-метил-3-(4-(6-(1-метил-1*H*-пиазол-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиазин-4-ил)-1*H*-пиазол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил



Пример 35. (1*r*,3*r*)-3-(Цианометил)-1-метил-3-(4-(6-(1-метил-1*H*-пиазол-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиазин-4-ил)-1*H*-пиазол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил



DBU (327 мг, 2,5 ммоль) добавляли к раствору 6-(1-метил-1*H*-пиазол-4-ил)-4-(1*H*-пиазол-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиазина (Получение 53, 190 мг, 0,72 ммоль) и 3-(цианометил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрила (Получение 89, 142 мг, 1,07 ммоль) в MeCN (15 мл) и смесь перемешивали при приблизительно 50°C в течение приблизительно 4 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством

хроматографии с получением остатка, который дополнительно очищали посредством ТСХ с получением смеси двух указанных в заголовке соединений (200 мг, 70%) в виде коричневого твердого вещества. Смесь изомеров разделяли посредством ВЭЖХ с получением (1г,3г)-3-(цианометил)-1-метил-3-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила в виде светло-розового твердого вещества (транс-изомер, 24 мг, 8%):

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ : 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.26-8.31 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.80-2.92 (m, 4H), 1.25 (s, 3H);

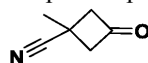
ЖХ-МС m/z 398,0 $[\text{MH}]^+$ и 420,0 $[\text{MNa}]^+$;

и (1s,3s)-3-(цианометил)-1-метил-3-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила (цис-изомер, 24 мг, 8%):

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ : 8.68 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.47-3.55 (m, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.74-2.82 (m, 2H), 1.63 (s, 3H);

ЖХ-МС m/z 398,0 $[\text{MH}]^+$ и 419,9 $[\text{MNa}]^+$.

Получение 88. 1-Метил-3-оксоциклобутан-1-карбонитрил



Стадия 1.

К раствору диизопропиламина (1,30 г, 12,9 ммоль) в THF (30 мл) добавляли 2,5 М n-BuLi (5,15 мл) при приблизительно 0°C. Раствор перемешивали в течение приблизительно 30 мин при приблизительно 0°C, затем охлаждали до приблизительно -78°C. Добавляли 3-метиленициклобутан-1-карбонитрил (1,00 г, 10,74 ммоль) и раствор перемешивали в течение приблизительно 1 ч при приблизительно -78°C. К этому раствору при приблизительно -78°C добавляли йодметан (1,98 г, 14,0 ммоль), затем смесь оставляли нагреваться до приблизительно 20°C и выдерживали при этой температуре в течение приблизительно 0,5 ч. Добавляли насыщенный водн. NH_4Cl (30 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные EtOAc экстракты концентрировали с получением 1-метил-3-метиленициклобутан-1-карбонитрила в виде бледно-желтого масла (1,1 г, 96%).

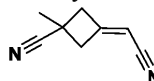
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 4.90-4.98 (m, 2H), 3.23-3.35 (m, 2H), 2.64-2.75 (m, 2H), 1.55 (s, 3H).

Стадия 2.

К смеси 1-метил-3-метиленициклобутан-1-карбонитрила (1,10 г, 10,3 ммоль) и RuCl_3 гидрата (50,9 мг, 0,23 ммоль) в смеси DCM (20 мл), MeCN (20 мл) и воды (40 мл) добавляли NaIO_4 (8,78 г, 41,1 ммоль) малыми порциями при приблизительно 5°C. Смесь затем перемешивали при приблизительно 25°C в течение приблизительно 17 ч. Водную фазу отделяли и экстрагировали DCM (2 × 50 мл). DCM экстракты объединяли с DCM-MeCN фазой и сушили (Na_2SO_4), затем фильтровали через приблизительно 10 г силикагеля. Силикагель промывали DCM (50 мл). Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (0,80 г, 71%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 3.71 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 1.71 (s, 3H).

Получение 89. 3-(Цианометил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрил

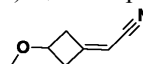


Смесь 1-метил-3-оксоциклобутан-1-карбонитрила (Получение 88, 0,80 г, 7,0 ммоль), $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ (1,43 г, 8,06 ммоль), LiBr (0,955 г, 11,0 ммоль) и TEA (1,48 г, 14,7 ммоль) в THF (20 мл) перемешивали при приблизительно 25°C в течение приблизительно 16 ч. Добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные EtOAc экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0,65 г, 70%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 5.34 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 1.60 (s, 3H).

ГХ-МС m/z 131 $[\text{M-H}]^+$.

Получение 90. 2-(3-Метоксициклобутилен)ацетонитрил



Стадия 1.

Параллельно осуществляли двенадцать идентичных реакций следующим образом:

Для каждой реакции в герметично закрываемую пробирку емкостью 100 мл загружали метоксиэтан (37 г, 637 ммоль), DIPEA (9,88 г, 76,4 ммоль) и ацетилхлорид (5 г, 60 ммоль) при приблизительно -30°C. Смесь затем нагревали при приблизительно 70°C в течение приблизительно 5 ч. Двенадцать реакционных смесей объединяли и промывали 1 М водн. HCl (2 × 100 мл), насыщенным водн. NaHCO_3 (2 × 100 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением неочищенного образца 3-метоксициклобутан-1-она в виде черного масла (27 г, 37%). Этот материал имел приблизительно 50%-ную чистоту согласно ^1H ЯМР, и его использовали без дополнительной очистки на стадии 2.

Стадия 2.

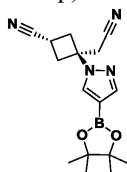
Параллельно осуществляли две идентичных реакции.

К смеси LiBr (13,4 г, 154 ммоль) и TEA (39 мл, 280 ммоль) в THF (200 мл) добавляли $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ (26 г, 147 ммоль) при приблизительно 0°C. Перемешивание продолжали при приблизительно 25°C в течение приблизительно 2 ч. К этой смеси добавляли раствор неочищенного 3-метоксициклобутан-1-она, полученного на стадии 1 (13 г, приблизительно 70 ммоль), в THF (40 мл) при приблизительно 0°C. Смесь затем перемешивали при приблизительно 25°C в течение приблизительно 16 ч. Две реакционные смеси объединяли и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (9,2 г, 56%).

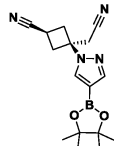
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 5.25 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.85 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z 124,08 $[\text{MH}]^+$.

Получение 91. (1*r*,3*r*)-3-(Цианометил)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил (транс-изомер)



и (1*s*,3*s*)-3-(цианометил)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил (цис-изомер)



К раствору 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (1,3 кг, 6,67 моль) в MeCN (43 л) добавляли 3-(цианометил)циклобутан-1-карбонитрил (Получение 27, 953 г, 8 моль) и DBU (3,06 кг, 20,1 моль) при приблизительно 20°C. Перемешивание продолжали при приблизительно 20°C в течение приблизительно 16 ч. Смесь вливали в 1 М водн. KH_2PO_4 (10 л) и экстрагировали EtOAc (5×5 л). Объединенные EtOAc экстракты концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением (1*r*,3*r*)-3-(цианометил)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила в виде белого твердого вещества (транс-изомер, 610 г, 30%):

Т.пл. 137-140°C;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.90 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 3.21-3.28 (m, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.86-2.94 (m, 2H), 1.33 (s, 12H);

^{13}C ЯМР (101 МГц, CD_3OD) δ : 147.54, 136.49, 122.49, 117.11, 84.96, 61.93, 37.52, 30.47, 25.28, 25.18, 17.21;

ЖХ-МС m/z 313,1 $[\text{MH}]^+$;

(1*s*,3*s*)-3-(цианометил)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила в виде не совсем белого твердого вещества (цис-изомер, 250 г, 12%):

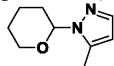
Т.пл. 95-98°C;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.86 (s, 2H), 3.24-3.31 (m, 1H), 3.13-3.21 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.96-3.04 (m, 2H), 1.34 (s, 12H);

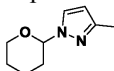
^{13}C ЯМР (101 МГц, CD_3OD) δ : 147.43, 135.94, 121.94, 117.37, 84.98, 75.96, 60.10, 37.95, 28.42, 25.29, 16.16;

ЖХ-МС m/z 313,1 $[\text{MH}]^+$.

Получение 92. 5-Метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол



и 3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол



Смесь 3-метилпиразола (1,00 г, 12,18 ммоль), DHP (1,54 г, 18,3 ммоль) и TFA (0,007 мл, 0,089 ммоль) нагревали при приблизительно 85°C в течение приблизительно 4 ч. Смесь охлаждали до приблизительно 20°C и добавляли NaNH (60% в масле, 20 мг, 0,5 ммоль). Перемешивание при приблизительно 20°C продолжали в течение приблизительно 18 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением 5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразола в виде масла (400

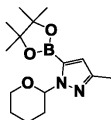
мг, 20%):

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.45 (d, 1H), 6.05 (d, 1H), 5.24-5.30 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 3.61-3.70 (m, 1H), 2.41-2.55 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.08-2.18 (m, 1H), 1.93-2.02 (m, 1H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.55-1.64 (m, 1H); ГХ-МС m/z 166,1 $[\text{M}]^+$;

и 3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразола в виде масла (352 мг, 15%):

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.48 (d, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.29 (dd, 1H), 4.08 (dt, 1H), 3.64-3.74 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.07-2.18 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 2H), 1.64-1.77 (m, 3H); ГХ-МС m/z 166,1 $[\text{M}]^+$.

Получение 93. 3-Метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол

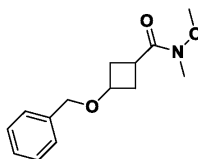


2,5 М раствор $n\text{-BuLi}$ в гексане (0,44 мл, 1,10 ммоль) добавляли к раствору 3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразола (Получение 92, 200 мг, 1,10 ммоль) в THF (2 мл) при приблизительно -70°C . Смесь перемешивали при этой температуре в течение приблизительно 10 мин, затем добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (214 мг, 1,15 ммоль). Смесь выдерживали при приблизительно -70°C в течение приблизительно более чем 1 ч, затем нагревали до приблизительно 20°C и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в смеси с приблизительно 65% непрореагировавшего 3-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразола. Эту смесь использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6.51 (s, 1H), 5.76 (dd, 1H), 4.01-4.12 (m, 1H), 3.59-3.74 (m, 1H), 2.37-2.51 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.97-2.18 (m, 1H), 1.62-1.76 (m, 2H), 1.47-1.62 (m, 1H), 1.33 (s, 12H).

ГХ-МС m/z 292,2 $[\text{M}]^+$.

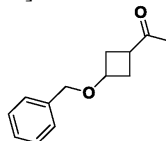
Получение 94. 3-(Бензилокси)-N-метокси-N-метилциклобутанкарбоксамид



К раствору 3-(бензилокси)циклобутанкарбоновой кислоты (324 г, 1,57 моль) в DCM (1,5 л) добавляли порциями CDI (280 г, 1,73 моль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение приблизительно 2 ч, затем добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (183,7 г, 1,88 моль) и TEA (261 мл, 1,88 моль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение приблизительно еще 3 ч, затем перемешивали при приблизительно 25°C в течение приблизительно 16 ч. DCM раствор промывали насыщенным водн. K_2CO_3 , сушили (K_2CO_3) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (298 г, 76%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 7.24-7.38 (m, 5H), 4.37 (s, 2H), 4.06-4.15 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.96 (s, 1H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.09-2.22 (m, 1H), 1.95-2.07 (m, 1H).

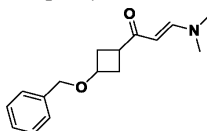
Получение 95. 1-[3-(Бензилокси)циклобутил]этанон



К раствору 3-(бензилокси)-N-метокси-N-метилциклобутанкарбоксиамида (Получение 94, 298 г, 1,2 моль) в THF (1,5 л) добавляли по каплям раствор бромид метилмагния (1,3 моль) при приблизительно -20°C . По окончании добавления бромид метилмагния охлаждающую баню удаляли и смесь оставляли нагреваться до приблизительно 25°C . Затем добавляли 0,5 М водн. HCl (2,5 л) и смесь экстрагировали Et_2O (1 л плюс 500 мл). Объединенные Et_2O экстракты промывали водой, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (194 г, 79%).

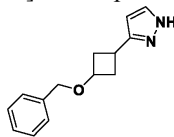
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 7.24-7.38 (m, 5H), 4.35 (s, 2H), 3.90-3.99 (m, 0.5H), 3.16-3.24 (m, 0.5H), 2.75-2.87 (m, 1H), 2.31-2.40 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 1H), 2.04 (s, 1.5H), 1.99 (s, 1.5H), 1.87-1.97 (m, 1H).

Получение 96. 1-[3-(Бензилокси)циклобутил]-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-он



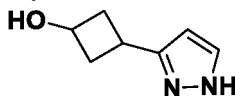
К раствору 1-[3-(бензилокси)циклобутил]этанона (Получение 95, 194 г, 0,95 моль) в DMF (500 мл) добавляли димилацеталь диметилформамида (285 г, 2,4 моль). Смесь нагревали при приблизительно 110°C в течение приблизительно 12 ч. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (258 г), которое использовали без очистки или дополнительного получения характеристик.

Получение 97. 5-[3-(Бензилокси)циклобутил]-1Н-пиразол



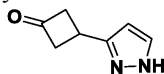
К раствору 1-[3-(бензилокси)циклобутил]-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-она (Получение 96, 110 г, 0,42 моль) в MeOH (500 мл) добавляли гидрат гидразина (30 г, 0,6 моль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение приблизительно 12 ч, затем концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (79 г, 82%), которое использовали без очистки или дополнительного получения характеристик.

Получение 98 3-(1Н-Пиразол-5-ил)циклобутанол



К раствору 5-[3-(бензилокси)циклобутил]-1Н-пиразола (Получение 97, 79 г, 0,35 моль) в метаноле (800 мл) в колбе для гидрирования емкостью 2 л добавляли палладий на углеводе (10% Pd, 16 г). Смесь помещали в условия давления водорода (30 фунт/кв.дюйм) и смесь встряхивали при приблизительно 60°C в течение приблизительно 12 ч. Добавляли дополнительное количество палладия на углеводе (10% Pd, 16 г) и гидрирование продолжали в течение приблизительно 10 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (46 г, 96%), которое использовали без очистки или дополнительного получения характеристик.

Получение 99. 3-(1Н-Пиразол-5-ил)циклобутан-1-он

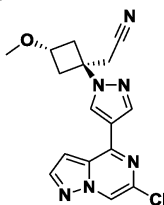


К раствору оксалилхлорида (7,8 мл, 0,09 моль) в DCM (50 мл) при приблизительно -78°C добавляли по каплям раствор DMSO (12,7 мл, 0,18 моль) в DCM (50 мл). Смесь перемешивали в течение приблизительно 30 мин, затем добавляли по каплям 3-(1Н-пиразол-5-ил)циклобутанол (Получение 98, 13,7 г, 0,09 моль) при этой температуре. Полученную смесь выдерживали в течение приблизительно 30 мин, затем добавляли по каплям TEA (25 мл, 0,18 моль). Охлаждающую баню удаляли и смесь оставляли нагреваться до приблизительно 25°C и выдерживали при этой температуре в течение приблизительно 3 ч. Затем добавляли водный раствор K₂CO₃ (100 мл). DCM слой отделяли и водную фазу экстрагировали DCM. Объединенные DCM экстракты промывали водой, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (7,4 г, 55%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12.56 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.46-3.68 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z 137,1 [МН]⁺.

Получение 100. 2-((1r,3s)-1-(4-(6-Хлорпиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрил (транс-изомер)



Стадия 1.

К раствору 2-((1r,3s)-1-(4-бром-1Н-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрила (Получение 37, транс-изомер, 3399 мг, 12,58 ммоль) в 1,4-диоксане (33 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (3510 мг, 13,8 ммоль) и KOAc (3700 мг, 37,7 ммоль). Смесь продували аргоном в течение приблизительно 5 мин, затем добавляли XPhos Pd G2 (1980 мг, 2,52 ммоль). Смесь нагревали при приблизительно 65°C в течение приблизительно 4 ч. Охлажденную смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии. Продукт перемешивали с EtOAc (10 мл) при приблизительно 25°C, затем добавляли гептан (40 мл) и оставляли для осуществления кристаллизации в течение приблизительно 30 мин. Осадок отфильтровывали и сушили с получением 2-((1r,3s)-3-метокси-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксaborолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутил)ацетонитрила в виде белого твердого вещества (1950 мг, 49%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.91 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 3.98 (tt, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.97-3.07 (m, 2H), 2.44-2.53 (m, 2H), 1.33 (s, 12H).

ЖХ-МС m/z 318,0 $[\text{MH}]^+$.

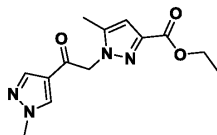
Стадия 2.

Раствор 2-((1r,3s)-3-метокси-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутил)ацетонитрила (Стадия 1, 1950 мг, 6,15 ммоль) и 4,6-дихлорпиразоло[1,5-а]пиразина (Получение 4, 1160 мг, 6,15 ммоль) и 2 М водн. K_3PO_4 (9,22 мл) в 1,4-диоксане (25 мл) продували аргоном в течение приблизительно 5 мин, затем добавляли бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (157 мг, 0,31 ммоль). Смесь перемешивали при приблизительно 25°C в течение приблизительно 2 ч. Охлажденную смесь разбавляли EtOAc и фазы разделяли. Водную фазу дважды экстрагировали DCM. Объединенные EtOAc и DCM экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток растворяли в DCM (20 мл) и нагревали при приблизительно 40°C до полного растворения, затем добавляли гептан (10 мл) и оставляли для осуществления кристаллизации в течение приблизительно 30 мин. Осадок отфильтровывали и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (1120 мг, 53%). Фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии с получением дополнительно указанного в заголовке соединения (640 мг, 30%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 8.39 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 4.03-4.10 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 3.08-3.16 (m, 2H), 2.53-2.60 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z 343,3 $[\text{MH}]^+$ (^{35}Cl изотоп).

Получение 101. Этил-5-метил-1-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксоэтил)-1H-пиразол-3-карбоксилат

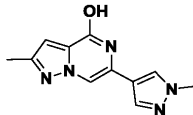


Этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат (92 мг, 0,6 ммоль), 2-бром-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этан-1-он (Получение 6, 134 мг, 0,66 ммоль) и K_2CO_3 (104 мг, 0,75 ммоль) объединяли в MeCN (2 мл) и суспензию перемешивали при приблизительно 40°C в течение приблизительно 16 ч. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (125 мг, 5,5%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.86 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.31 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z 277,1 $[\text{MH}]^+$.

Получение 102. 2-Метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ол

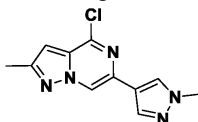


К раствору этил-5-метил-1-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксоэтил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (Получение 101, 125 мг, 0,45 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли NH_4OAc (105 мг, 1,06 ммоль). Смесь нагревали при микроволновом излучении при приблизительно 105°C в течение приблизительно 4 ч. Смесь концентрировали и остаток растворяли в EtOH и концентрировали снова с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 85%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.25 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z 230,0 $[\text{MH}]^+$.

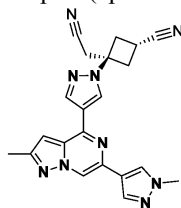
Получение 103. 4-Хлор-2-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин



2-Метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ол (Получение 102) суспендировали в POCl_3 и нагревали при приблизительно 120°C в течение приблизительно 6 ч. Раствор концентрировали с получением неочищенного образца указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС m/z 248,0 $[\text{MH}]^+$ (^{35}Cl изотоп).

Пример 36. (1г,3г)-3-(Цианометил)-3-(4-(2-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиазина-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил (транс-изомер)

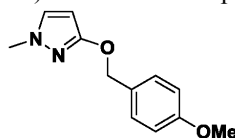


Смесь неочищенного 4-хлор-2-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиазина (Получение 103, 100 мг, 0,40 ммоль), (1г,3г)-3-(цианометил)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила (Получение 91, 132 мг, 0,42 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ DCM (16,5 мг, 0,02 ммоль) и K₂CO₃ (167 мг, 1,21 ммоль) объединения в смеси 1,4-диоксана (2,5 мл) и воды (0,5 мл). Смесь продували азотом в течение приблизительно 5 мин, затем нагревали при приблизительно 90°C в течение приблизительно 3 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии и ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (5,6 мг, 3% за две стадии).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8.37 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.32-3.42 (m, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.93-3.02 (m, 2H), 2.56 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z 398,0 [MH]⁺.

Получение 104. 3-((4-Метоксибензил)окси)-1-метил-1Н-пиразол

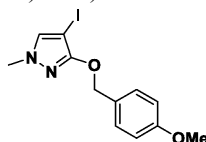


В круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли 1-метил-1Н-пиразол-3-ол (1,40 г, 14,3 ммоль), DMF (30 мл) и K₂CO₃ (3,94 г, 28,5 ммоль). Позже к этой смеси добавляли 4-метоксибензилхлорид (2,32 мл, 17,1 ммоль). Смесь нагревали при приблизительно 60°C в течение приблизительно 8 ч. Смесь затем разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали EtOAc (60 мл × 3). Объединенные EtOAc экстракты промывали рассолом (60 мл × 2), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (2,6 г, 83%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.38 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.91 (d, 2H), 5.64 (d, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z 218,9 [MH]⁺.

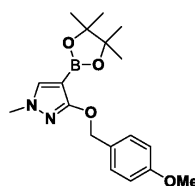
Получение 105. 4-Йод-3-((4-метоксибензил)окси)-1-метил-1Н-пиразол



В круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли 3-((4-метоксибензил)окси)-1-метил-1Н-пиразол (Получение 104, 1,0 г, 4,58 ммоль) и MeCN (20 мл), затем к этой смеси добавляли церий-аммоний нитрат (1,51 г, 2,75 ммоль) и йод (698 мг, 2,75 ммоль). Коричневую смесь перемешивали при приблизительно 20°C в течение приблизительно 1 ч. Смесь гасили 5%-ным водным бисульфитом натрия (50 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл × 3). Объединенные EtOAc экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде зеленого масла (800 мг, 51%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7.40 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.91 (d, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

Получение 106. 3-((4-Метоксибензил)окси)-1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол



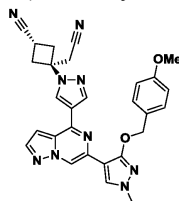
В круглодонную колбу емкостью 100 мл добавляли 4-йод-3-((4-метоксибензил)окси)-1-метил-1Н-пиразол (Получение 105, 800 мг, 2,32 ммоль) и THF (16 мл). Затем к этой смеси по каплям добавляли хлорид изопропилмагния (1,3 М в THF, 2,15 мл, 2,79 ммоль) при приблизительно -10°C. Смесь перемешивали при температуре от приблизительно -18 до 10°C в течение приблизительно 45 мин. К этой смеси

добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (649 мг, 3,49 ммоль) при приблизительно -10°C и смесь оставляли нагреваться до приблизительно 15°C в течение приблизительно 1,5 ч. К смеси добавляли дополнительно хлорид изопропилмагния (1,3 М в THF, 0,72 мл, 0,93 ммоль) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (216 мг, 1,16 ммоль) при приблизительно -15°C . Смесь оставляли нагреваться до приблизительно 15°C в течение приблизительно 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc (40 мл) и промывали насыщенным водным NH_4Cl (30 мл), рассолом (30 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (600 мг, 75%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7.40-7.45 (m, 3H), 6.88 (d, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.31 (s, 12H).

ЖХ-МС m/z 345,1 $[\text{MH}]^+$.

Получение 107. (1r,3r)-3-(Цианометил)-3-(4-(6-(3-((4-метоксибензил)окси)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил

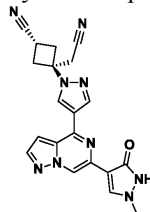


В круглодонную колбу емкостью 25 мл добавляли (1r,3r)-3-(4-(6-хлорпиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)циклобутан-1-карбонитрил (Получение 75, 300 мг, 0,88 ммоль), 3-((4-метоксибензил)окси)-1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (Получение 106, 367 мг, 1,07 ммоль), диоксан (16 мл), XPhos Pd G2 (140 мг, 0,178 ммоль) и 2 М водн. K_3PO_4 (3,55 мл, 7,11 ммоль). Смесь помещали в атмосферу азота, затем нагревали при приблизительно 60°C в течение приблизительно 4 ч. Смесь разбавляли водой (70 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл $\times$ 3). Объединенные EtOAc экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (450 мг, 98%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.92 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.00 (d, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.55-3.59 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.25-3.32 (m, 2H), 2.94 (dd, 2H).

ЖХ-МС m/z 542,1 $[\text{MNa}]^+$.

Пример 37. (1r,3r)-3-(Цианометил)-3-(4-(6-(1-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил (транс-изомер)



(1r,3r)-3-(Цианометил)-3-(4-(6-(3-((4-метоксибензил)окси)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил (Получение 107, 450 мг, 0,86 ммоль) и TFA (13 мл) перемешивали при приблизительно 10°C в течение приблизительно 4 ч. Смесь концентрировали и остаток разбавляли DCM (40 мл) и MeOH (40 мл) и нейтрализовали твердым NaHCO_3 . Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (54 мг, 16%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.76 (br. s., 1H), 8.92 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55-3.62 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.25-3.33 (m, 2H), 2.90-2.99 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z 400,1 $[\text{MH}]^+$.

Биологическая оценка

Соединения по изобретению оценивали *in vitro* методами определения их относительной активности ингибирования JAK киназ (TYK2, JAK1, JAK2, JAK3).

Формат анализа

Активность ингибирования человеческой JAK определяли с использованием микроструйного анализа для отслеживания фосфорилирования синтетического пептида рекомбинантным человеческим киназным доменом каждого из четырех представителей семейства JAK: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. Реакционные смеси содержали 1 мкМ синтетического пептида, меченого флуоресцентной меткой, концентрация менее кажущегося K_m , и 1 mM АТР. Условия каждого анализа оптимизировали в отношении концентрации фермента и времени инкубации при комнатной температуре для получения степени превращения от 20 до 30% фосфорилированного пептидного продукта. Реакции останавливали добавлением

стоп-буфера, содержащего EDTA. Используя технологию LabChip 3000 mobility shift (Caliper Life Science), проводили отбор образцов каждого анализа для определения уровня фосфорилирования. Эта технология основана на разделении, позволяя проводить прямое обнаружение флуоресцентно-меченых субстратов и продуктов. Разделения контролируют с помощью комбинации вакууметрического давления и силы электрического поля, оптимизированные для каждого пептидного субстрата.

Протокол анализа

Ферментативный анализ JAK Caliper при 1мМ аденозинтрифосфата (АТР)

Соединения добавляли в 384-луночный планшет. Реакционные смеси содержали 10 мМ HEPES, pH 7,4, 10 мМ MgCl₂, 0,01% бычий сывороточный альбумин (BSA), 0,0005% Tween 20, 1 мМ АТР и 1 мкМ пептидный субстрат. JAK1 и TYK2 анализы содержали 1 мкМ пептида IRStide (5FAM-KKSRGDYMTMQID), и JAK2 и JAK3 анализы содержали 1 мкМ пептида JAKtide (FITC-KGEEEEYFELVKK). Анализы иницировали добавлением 20 нМ JAK1, 1 нМ JAK2, 1 нМ JAK3 или 1 нМ TYK2 фермента и инкубировали при комнатной температуре в течение 3 ч для JAK1, 60 мин для JAK2, 75 мин для JAK3 или 135 мин для TYK2. Концентрации ферментов и время инкубирования оптимизировали для каждого нового препарата ферментов и слегка модифицировали в зависимости от времени для обеспечения 20-30% фосфорилирования. Анализы останавливали с помощью 15 мкл 180 мМ HEPES, pH 7,4, 20 мМ EDTA и 0,2% покрывающего реагента 3. Аналитические планшеты помещали на прибор Caliper Life Science Lab Chip 3000 (LC3000) и с каждой лунки отбирали образец с использованием подходящих условий разделения для измерения нефосфорилированного и фосфорилированного пептида.

Анализ данных

Данные собирали с использованием программного обеспечения HTS Well Analyzer от Caliper Life Sciences. Выходные данные от анализа данных представляют значение для преобразованного продукта в процентах, в пересчете на высоту пика (Уравнение 1).

Уравнение 1: % преобразованного продукта равно $100 \cdot ((\text{продукт}) / (\text{продукт} + \text{субстрат}))$

Эффект в процентах для каждой концентрации соединений рассчитывали с учетом лунок положительного и отрицательного контроля, содержащихся в каждом планшете для анализа (Уравнение 2). Лунки положительного контроля содержали насыщающую концентрацию контрольного соединения, продуцирующего уровень фосфорилирования, сравнимый с фоновым (то есть, полностью ингибированные JAK1, JAK2, JAK3 или TYK2). Лунки отрицательного контроля содержали только DMSO (при той же концентрации, что и лунки с соединениями), которые использовали для установления базового уровня активности в данном анализе (то есть, неингибированные JAK1, JAK2, JAK3 или TYK2).

Уравнение 2: % эффекта равен $100 \cdot ((\text{лунка образца} - \text{минус отрицательный контроль}) / (\text{положительный контроль} - \text{минус отрицательный контроль}))$

Показатели эффекта в процентах наносили на график против концентрации соединения. Неограниченную сигмоидальную кривую подгоняли с использованием 4-параметрической логистической модели и определяли концентрацию соединения, требуемую для 50% ингибирования (IC₅₀) (Уравнение 3).

Уравнение 3: y равно $((\text{max} - \text{min}) / (1 + ((x / \text{IC}_{50})^s))) + \text{min}$, где max представляет собой максимум асимптоты (полное ингибирование), min представляет собой минимум асимптоты (отсутствие ингибирования), и s представляет собой угловой коэффициент. Значения IC₅₀ записывали в нМ для каждого соединения:

Таблица I. Данные анализа JAK Caliper

Пример №.	TYK2 IC50 (нМ)	JAK1 IC50 (нМ)	JAK2 IC50 (нМ)	JAK3 IC50 (нМ)
1	18	291	40	>9788
2	62	1057	299	>10000
3	64	2292	487	>10000
4	55	1338	141	>10000
5	35	1917	472	>10000
6	21	5720	500	>10000
7	7	250	37	6682
8	11	265	42	>9282
9	8	185	49	>10000
10	580	5709	1601	>10000
11	8	273	38	>6170
12	24	764	159	>10000
13	149	3228	487	>10000
14	81	1061	367	>10000
15	22	1495	228	>9121
16	16	664	99	10000
17	35	1728	205	10000
18	47	1079	206	10000
19	6	21	8	1051
20	16	383	74	>10000
21	34	1288	109	>10000
22	30	2544	127	>10000
23	9	431	26	9410
24	25	3550	432	>10000
25	23	319	99	>10000
26	21	713	158	>10000
27	24	737	171	>10000
28	27	1362	249	>10000
29	352	3932	3041	>10000
30	7	174	71	>10000
31	38	>9857	324	>10000
32	17	2254	339	>10000
33	52	8717	444	>10000
34	11	96	19	3263
35	136	1915	268	>10000
36	1605	3521	755	>10000
37	32	3489	166	>10000

Выбранные соединения оценивали в отношении их способности ингибировать передачу сигнала IL-12 в проточном цитометрическом анализе цельной человеческой крови. IL-12 передает сигналы через TYK2 и JAK2.

Анализ фосфорилирования STAT4 индуцированного IL-12 человеческой цельной крови

Тестируемые образцы готовили в виде исходных растворов 30 мМ в DMSO. Проводили ряд 11-точечных 2,5 разведений в DMSO с верхней концентрацией 10 мМ. Дальнейшее разведение проводили путем добавления 4 мкл вышеуказанных разведений тестируемых образцов в 96 мкл PBS с верхней концентрацией 400 мкМ. Человеческую цельную кровь собирали от здоровых доноров посредством пункции вены в пробирки ряда вакуумного контейнера, содержащие гепарин натрия (№. по каталогу 366480; Вес-

ton Dickinson, Franklin Lakes, NJ). Кровь нагревали до 37°C перед использованием. Человеческую цельную кровь распределяли аликвотами (90 мл/лунка) в 96-луночные планшеты с глубокими лунками с V-образным дном и обрабатывали соединениями в 11 разных концентрациях (конечная 0,2% DMSO) при 37°C в течение 60 мин. Затем проводили стимуляцию с помощью IL-12 (5 мл/лунка; конечная концентрация 5 нг/мл) в течение 15 мин. Образцы обрабатывали теплым буфером IX Lyse/Fix (700 мл/лунка) для прекращения активации и дополнительно инкубировали при 37°C в течение 20 мин для лизиса эритроцитов. Планшеты центрифугировали при 300 × g в течение 5 мин, супернатант отсасывали и клетки промывали 800 мл/лунка буфера для окрашивания (PBS, содержащий 0,5% фетальной бычьей сыворотки и 0,01% азида натрия). Промытые клеточные осадки ресуспендировали с помощью 350 мл/лунка предварительно охлажденного 90%-ного метанола и инкубировали при 4°C в течение 30 мин. Планшеты центрифугировали при 300 × g в течение 5 мин, супернатант, содержащий 90%-ный метанол, отсасывали и клетки промывали 800 мл/лунка буфера для окрашивания. Клеточные осадки ресуспендировали в буфере для окрашивания, содержащем анти-pSTAT4-AlexaFluor647 (разведение 1 к 150, 150 мл/лунка) и инкубировали при комнатной температуре в темноте в течение ночи.

Образцы переносили в 96-луночные планшеты с U-образным дном и проводили проточный цитометрический анализ на приборе FACSCalibur или LSRFortessa, оборудованном устройством для установки пластин HTS (BD Biosciences). Популяция лимфоцитов давала сигнал выше порогового значения для анализа гистограмм pSTAT4. Базовый уровень флуоресценции определяли с использованием нестимулированных клеток и интервал помещали в нижней части пика для включения примерно 0,5% селективируемой популяции. Статистический анализ гистограмм осуществляли с использованием программного обеспечения CellQuest[®] Pro версия 5.2.1 (BD Biosciences) или FACSDiva версия 6.2 (BD Biosciences). Значение относительной единицы флуоресценции (RFU), которая определяет уровень фосфо-STAT4, рассчитывали путем умножения процента положительной популяции на среднюю флуоресценцию. Данные от 11 концентраций соединения (в одной повторности для каждой концентрации) приводили в виде процента от контроля, используя формулу:

$$\% \text{ от контроля равно } 100 \times (A-B)/(C-B),$$

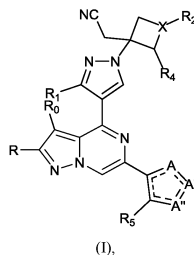
где А представляет собой значение RFU от лунок, содержащих соединение и IL-12, В представляет собой значение RFU от лунок без IL-12 и соединения (минимальная флуоресценция), и С представляет собой значение RFU от лунок, содержащих только IL-12 (максимальная флуоресценция). Кривые ингибирования и значения IC₅₀ определяли с использованием программного обеспечения Prism версия 5 (GraphPad, La Jolla, CA).

Таблица II. Данные по IL-12 человеческой цельной крови

Номер примера	HWB IL-12 IC ₅₀ (нМ)
1	162
3	203
7	41
19	28
20	50
23	34
25	59
27	86
30	46
32	130

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

А, А' и А'' независимо представляют собой О, С=О, С-Р' или N-Р'', где Р' и Р'' могут независимо представлять собой Н, amino, -NR₇COR₆, COR₆, -CONR₇R₈, C₁-C₆алкил или гидроксиполученный (C₁-C₆алкил)- и Р'' может присутствовать или отсутствовать и присутствует, когда правила валентности позволяют, и где не

более чем один из A, A' и A'' представляет собой O или C=O;

R₀ и R независимо представляют собой H или C₁-C₆алкил;

R₁ представляет собой H, C₁-C₆алкил или гидрокси(C₁-C₆алкил)-;

R₂ выбран из группы, состоящей из H, групп C₁-C₆алкил-, C₁-C₆алкокси-, гидрокси(C₁-C₆алкил)-, моноциклического или бициклического гетероарила из пятидесяти кольцевых атомов, где один или более кольцевых атомов представляют собой гетероатом(ы), выбранный(е) из N, O и S, -COR₆, -COOR₆, CONR₇R₈ и -(CH₂)_n-W, где W представляет собой циано, гидрокси, C₃-C₈циклоалкил, -SO₂NR₇R₈ и -SO₂-R₉, где R₉ представляет собой C₁-C₆алкил или C₃-C₈циклоалкил; где каждый из указанных алкила или циклоалкила может быть незамещенным или замещен галогеном;

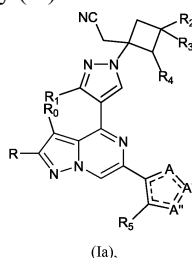
X представляет собой C-R₃ или N, где R₃ может представлять собой H или C₁-C₆алкил;

R₄ и R₅ независимо представляют собой H, amino, C₁-C₆алкил или гидрокси(C₁-C₆алкил)-;

R₆, R₇ и R₈, каждый независимо, представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₁-C₄алкокси(C₁-C₆алкил) или C₃-C₈циклоалкил и

n равен 0, 1, 2 или 3.

2. Соединение по п.1, имеющее структуру (Ia)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

A, A' и A'' независимо представляют собой O, C=O, C-R' или N-R'', где R' и R'' могут независимо представлять собой H, amino, -NR₇COR₆, COR₆, -CONR₇R₈, C₁-C₆алкил или гидрокси(C₁-C₆алкил)- и R'' может присутствовать или отсутствовать и присутствует, когда правила валентности позволяют, и где не более чем один из A, A' и A'' представляет собой O или C=O;

R₀ и R независимо представляют собой H или C₁-C₆алкил;

R₁ представляет собой H, C₁-C₆алкил или гидрокси(C₁-C₆алкил)-;

R₂ выбран из группы, состоящей из H, групп C₁-C₆алкил-, C₁-C₆алкокси-, гидрокси(C₁-C₆алкил)-, моноциклического или бициклического гетероарила из пятидесяти кольцевых атомов, где один или более кольцевых атомов представляют собой гетероатом(ы), выбранный(е) из N, O и S, -COR₆, -COOR₆, -CONR₇R₈ и -(CH₂)_n-W, где W представляет собой циано, гидрокси, C₃-C₈циклоалкил, -SO₂NR₇R₈ и -SO₂-R₉, где R₉ представляет собой C₁-C₆алкил или C₃-C₈циклоалкил; где каждый из указанных алкила или циклоалкила может быть незамещенным или замещен галогеном;

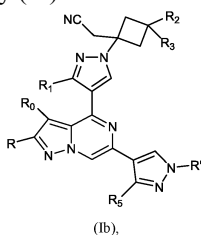
R₃ может представлять собой H или C₁-C₆алкил;

R₄ и R₅ независимо представляют собой H, amino, C₁-C₆алкил или гидрокси(C₁-C₆алкил)-;

R₆, R₇ и R₈, каждый независимо, представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₁-C₄алкокси(C₁-C₆алкил) или C₃-C₈циклоалкил;

и n равен 0, 1, 2 или 3.

3. Соединение по п.1, имеющее структуру (Ib)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R'' представляет собой H, -COR₆, -CONR₇R₈, C₁-C₆алкил или гидрокси(C₁-C₆алкил)-;

R₀ и R независимо представляют собой H или C₁-C₆алкил;

R₁ представляет собой H, C₁-C₆алкил или гидрокси(C₁-C₆алкил)-;

R₂ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкокси, группы гидрокси(C₁-C₆алкил)-, моноциклического или бициклического гетероарила из пятидесяти кольцевых атомов, где один или более кольцевых атомов представляют собой гетероатом(ы), выбранный(е) из N, O и S, -COR₆, -COOR₆, -CONR₇R₈ и -(CH₂)_n-W, где W представляет собой циано, гидрокси, C₃-C₈циклоалкил, -SO₂NR₇R₈ и -SO₂-R₉, где R₉ представляет собой C₁-C₆алкил или C₃-C₈циклоалкил; где каждый из указанных алкила или циклоалкила может быть незамещенным или замещен галогеном;

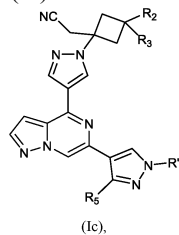
R₃ может представлять собой H или C₁-C₆алкил;

R₅ независимо представляет собой H, amino, C₁-C₆алкил или гидрокси(C₁-C₆алкил)-;

R_6 , R_7 и R_8 , каждый независимо, представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_4 алкокси(C_1 - C_6 алкил) или C_3 - C_8 циклоалкил и n равен 0, 1, 2 или 3.

4. Соединение по п.3, где R'' представляет собой C_1 - C_6 алкил и R_5 представляет собой H.

5. Соединение по п.1, имеющее структуру (Ic)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R'' представляет собой H, $-\text{COR}_6$, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, C_1 - C_6 алкил или гидрокс(C_1 - C_6 алкил)-;

R_2 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, групп C_1 - C_6 алкокси-, гидрокс(C_1 - C_6 алкил)-, моноциклического или бициклического гетероарила из пятидесяти кольцевых атомов, где один или более кольцевых атомов представляют собой гетероатом(ы), выбранный(е) из N, O и S, $-\text{COR}_6$, $-\text{COOR}_6$, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ и $-(\text{CH}_2)_n\text{-W}$, где W представляет собой циано, гидрокс, C_3 - C_8 циклоалкил, $-\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$ и $-\text{SO}_2\text{-R}_9$, где R_9 представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_8 циклоалкил; где каждый из указанных алкила или циклоалкила может быть незамещенным или замещен галогеном;

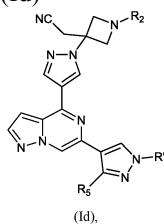
R_3 представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R_5 представляет собой H, amino, C_1 - C_6 алкил или гидрокс(C_1 - C_6 алкил)-;

R_6 , R_7 и R_8 , каждый независимо, представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_4 алкокси(C_1 - C_6 алкил) или C_3 - C_8 циклоалкил и n равен 0, 1, 2 или 3.

6. Соединение по п.5, где R'' представляет собой C_1 - C_6 алкил и R_5 представляет собой H.

7. Соединение по п.1, имеющее структуру (Id)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R'' представляет собой H, $-\text{COR}_6$, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, C_1 - C_6 алкил или гидрокс(C_1 - C_6 алкил)-;

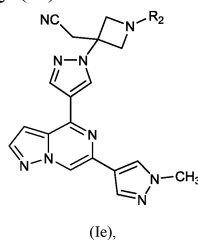
R_2 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, групп C_1 - C_6 алкокси-, гидрокс(C_1 - C_6 алкил)-, моноциклического или бициклического гетероарила из пятидесяти кольцевых атомов, где один или более кольцевых атомов представляют собой гетероатом(ы), выбранный(е) из N, O и S, $-\text{COR}_6$, $-\text{COOR}_6$, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ и $-(\text{CH}_2)_n\text{-W}$, где W представляет собой циано, гидрокс, C_3 - C_8 циклоалкил-, $-\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$ и $-\text{SO}_2\text{-R}_9$, где R_9 представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_8 циклоалкил; где каждый из указанных алкила или циклоалкила может быть незамещенным или замещенным галогеном;

R_5 представляет собой H, amino, C_1 - C_6 алкил или гидрокс(C_1 - C_6 алкил)-;

R_6 , R_7 и R_8 , каждый независимо, представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_4 алкокси(C_1 - C_6 алкил) или C_3 - C_8 циклоалкил и n равен 0, 1, 2 или 3.

8. Соединение по п.7, где R'' представляет собой C_1 - C_6 алкил и R_5 представляет собой H.

9. Соединение по п.1, имеющее структуру (Ie)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R_2 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, групп C_1 - C_6 алкокси-, гидрокс(C_1 - C_6 алкил)-, моноциклического или бициклического гетероарила из пятидесяти кольцевых атомов, где один или более кольцевых атомов представляют собой гетероатом(ы), выбранный(е) из N, O и S, $-\text{COR}_6$, $-\text{COOR}_6$, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ и $-(\text{CH}_2)_n\text{-W}$, где W представляет собой циано, гидрокс, C_3 - C_8 циклоалкил, $-\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$ и $-\text{SO}_2\text{-R}_9$, где R_9 представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_8 циклоалкил; где каждый из указанных алкила или циклоалкила может быть незамещенным или замещенным галогеном;

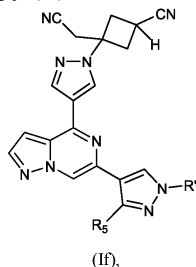
R_9 , где R_9 представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_8 циклоалкил; где каждый из указанных алкила или циклоалкила может быть незамещенным или замещен галогеном;

R_6 , R_7 и R_8 , каждый независимо, представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_4 алкокси(C_1 - C_6 алкил) или C_3 - C_8 циклоалкил и

n равен 0, 1, 2 или 3.

10. Соединение по п.9, где R_2 представляет собой $-(CH_2)_n-W$, где W представляет собой циано и n равен 1, 2 или 3.

11. Соединение по п.1, имеющее структуру (If)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R'' представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или гидрокс(C_1 - C_6 алкил)- и

R_5 представляет собой H, amino, C_1 - C_6 алкил или гидрокс(C_1 - C_6 алкил)-.

12. Соединение по п.11, где R'' представляет собой C_1 - C_6 алкил и R_5 представляет собой H.

13. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из

(1r,3r)-3-(4-(6-(3-амино-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)циклобутан-1-карбонитрила;

2,2'-(3-(4-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1,3-диил)диацетонитрила;

2-((1s,3r)-1-(4-(6-(5-(гидроксиметил)-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрила;

5-(4-(1-((1s, 3r)-1-(цианометил)-3-метоксициклобутил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-6-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида;

(1s,3s)-3-(цианометил)-3-(4-(6-(5-(гидроксиметил)изоксазол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила;

(1r,3r)-3-(цианометил)-3-(4-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила;

(1s,3s)-3-(цианометил)-3-(4-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила;

(1r,3r)-3-(цианометил)-3-(4-(3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила;

2-((1r,3s)-1-(4-(6-(3-амино-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрила;

2-(1-этил-3-(4-(6-(5-(гидроксиметил)-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила;

(1r,3r)-3-(цианометил)-3-(4-(6-(1-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила (транс-изомер);

(1r,3r)-3-(цианометил)-3-(4-(6-(1-(гидроксиметил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п.1, представляющее собой (1r,3r)-3-(4-(6-(3-амино-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)циклобутан-1-карбонитрил, или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п.1, представляющее собой 2,2'-(3-(4-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1,3-диил)диацетонитрил, или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п.1, представляющее собой 2-((1s,3r)-1-(4-(6-(5-(гидроксиметил)-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрил, или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по п.1, представляющее собой 5-(4-(1-((1s,3r)-1-(цианометил)-3-метоксициклобутил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-6-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида, или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п.1, представляющее собой (1s,3s)-3-(цианометил)-3-(4-(6-(5-(гидроксиметил)изоксазол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиразин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил, или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п.1, представляющее собой (1r,3r)-3-(цианометил)-3-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил, или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение по п.1, представляющее собой (1s,3s)-3-(цианометил)-3-(4-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а] пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил, или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по п.1, представляющее собой (1r,3r)-3-(цианометил)-3-(4-(3-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил, или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение по п.1, представляющее собой 2-((1r,3s)-1-(4-(6-(3-амино-1Н-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-метоксициклобутил)ацетонитрил, или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение по п.1, представляющее собой 2-(1-этил-3-(4-(6-(5-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а] пиразин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил, или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью ингибиторов Янус-киназ, которая содержит соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

25. Способ лечения заболевания или состояния, для которого показан ингибитор Тук2, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

26. Способ лечения воспалительного или аутоиммунного состояния, включающий введение субъекту, страдающему таким состоянием, терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

27. Способ лечения заболевания или состояния, выбранного из воспалительного заболевания кишечника, неспецифического язвенного колита, псориаза и атопического дерматита, включающий введение субъекту, страдающему указанным болезненным состоянием, терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

28. Способ лечения симптома аутоиммунного или воспалительного заболевания, включающий введение субъекту, страдающему таким симптомом, терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

29. Способ по п.28, где симптом выбран из группы, состоящей из зуда и усталости.

